

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 802**

51 Int. Cl.:

C07C 317/10 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
C07D 333/18 (2006.01)
C07C 317/44 (2006.01)
C07D 207/333 (2006.01)
C07D 277/26 (2006.01)
C07D 213/34 (2006.01)
C07D 307/38 (2006.01)
C07C 317/18 (2006.01)
C07C 317/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2004 PCT/US2004/037293**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2005 WO05046599**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2004 E 04816944 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 1689706**

54 Título: **Sulfóxidos alfa, beta-insaturados para tratar trastornos proliferativos**

30 Prioridad:

14.11.2003 US 520523 P

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

05.07.2017

73 Titular/es:

**TEMPLE UNIVERSITY - OF THE
COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER
EDUCATION (50.0%)
Broad Street and Montgomery Avenue
Philadelphia, PA 19122, US y
ONCONOVA THERAPEUTICS, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**REDDY, PREMKUMAR E.;
REDDY, RAMANA M. V. y
BELL, STANLEY C.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 621 802 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

Sulfóxidos alfa, beta-insaturados para tratar trastornos proliferativos

Campo de la invención

5 La invención se refiere a composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluido, aunque sin limitarse a ello, cáncer. La invención se refiere a composiciones que proporcionan protección contra los efectos citotóxicos de la radiación ionizante y de agentes quimioterapéuticos citotóxicos.

Antecedentes de la invención

Riesgos sanitarios de la radiación ionizante

10 La radiación ionizante tiene un efecto adverso sobre las células y los tejidos, principalmente a través de efectos citotóxicos. En seres humanos, la exposición a la radiación ionizante ocurre principalmente a través de técnicas terapéuticas (tales como radioterapia anticáncer) o a través de la exposición ocupacional y ambiental.

Administración terapéutica de la radiación

15 Una fuente importante de exposición a la radiación ionizante es la administración de radiación terapéutica en el tratamiento del cáncer u otros trastornos proliferativos. Dependiendo del curso del tratamiento prescrito por el médico de cabecera, un individuo puede recibir múltiples dosis durante el transcurso de varias semanas a varios meses.

20 La radiación terapéutica en general se aplica a un área definida del cuerpo del individuo que contiene tejido proliferativo anormal, con el fin de maximizar la dosis absorbida por el tejido anormal y minimizar la dosis absorbida por el tejido normal aledaño. No obstante, es difícil (si no imposible) administrar selectivamente la radiación ionizante terapéutica al tejido anormal. Por consiguiente, el tejido normal próximo al tejido anormal está también expuesto a dosis potencialmente perjudiciales de radiación ionizante durante el curso del tratamiento.

25 Existen también algunos tratamientos que requieren la exposición de todo el cuerpo del individuo a la radiación, en un procedimiento denominado "irradiación corporal total", o "TBI". La eficacia de técnicas radioterapéuticas para destruir células proliferativas anormales se equilibra por lo tanto con los efectos citotóxicos asociados en células normales aledañas. Debido a esto, las técnicas de radioterapia tienen un índice terapéutico inherentemente estrecho que resulta en el tratamiento inadecuado de la mayoría de los tumores. Incluso las mejores técnicas radioterapéuticas pueden resultar en la reducción incompleta de tumores, la recurrencia de tumores, el aumento de la carga tumoral y la inducción de tumores resistentes a la radiación.

30 Se han diseñado diversos métodos para reducir el daño a los tejidos normales, a la vez que se suministran dosis terapéuticas eficaces de radiación ionizante. Estas técnicas incluyen braquiterapia, dosis fraccionadas e hiperfraccionadas, esquemas de dosis y sistemas de administración complicados y terapia de alto voltaje con un acelerador lineal. No obstante, dichas técnicas solamente intentan lograr un equilibrio entre los efectos terapéuticos y los indeseados de la radiación, y la eficacia plena no se ha logrado.

35 Por ejemplo, un tratamiento para personas con tumores metastásicos implica cosechar sus células madre hematopoyéticas y luego tratar al individuo con altas dosis de radiación ionizante. Este tratamiento está diseñado para destruir las células tumorales del individuo, pero tiene el efecto secundario de también destruir sus células hematopoyéticas normales. Por lo tanto, una parte de la médula ósea del individuo (que contiene las células madre hematopoyéticas), se extrae antes de la radioterapia. Una vez que el individuo ha sido tratado, las células madre hematopoyéticas se retornan al organismo.

40 No obstante, si las células tumorales han formado metástasis fuera del sitio del tumor primario, hay una alta probabilidad de que las células tumorales contaminen la población de células hematopoyéticas cosechadas. La población de células hematopoyéticas cosechadas puede también contener células neoplásicas si el individuo sufre de cáncer de la médula ósea, como los distintos subtipos francés-americano-británico (French-American-British, FAB) de leucemias mielógenas (AML), leucemia mieloide crónica (CML), o leucemia linfocítica aguda (ALL). Por lo tanto, las células de tumores con metástasis o células neoplásicas residentes deben ser eliminadas o inactivadas antes de reintroducir las células madre al individuo. Si alguna célula tumorigénica o neoplásica se reintroduce en el individuo, puede provocar una recidiva.

50 Los métodos anteriores de la técnica para eliminar células tumorigénicas o neoplásicas de médula ósea cosechada se basan en una estrategia de separación o inactivación de las células tumorales de la población completa, que habitualmente no inactiva ni elimina todas las células malignas contaminantes. Dichos métodos incluyen leucoféresis de células de sangre periférica movilizadas, selección basada en inmunoafinidad o inactivación de células tumorales, o el uso de agentes citotóxicos o de fotosensibilización para inactivar selectivamente las células tumorales. En el mejor de los casos, la carga de células malignas puede incluso ser de 1 a 10 células tumorales cada 100.000 células presentes en la cosecha inicial (Lazarus et al. J. of Hematotherapy, 2(4):457-66, 1993).

Por lo tanto, existe la necesidad de un método de purga diseñado para destruir selectivamente las células malignas presentes en la médula ósea, que a la vez conserve las células madre hematopoyéticas normales necesarias para la reconstitución hematopoyética en el sujeto de trasplante.

Exposición a la radiación ocupacional/ambiental

5 La exposición a la radiación ionizante puede también ocurrir en el ámbito ocupacional. Las dosis ocupacionales de radiación ionizante pueden ser recibidas por personas cuyo trabajo implica la exposición (o la exposición potencial) a la radiación, por ejemplo en industrias de energía nuclear y armas nucleares. El militar personal en buques impulsados por reactores nucleares, o los soldados que deben operar en áreas contaminadas por lluvias radiactivas, conllevan riesgo de exposición similar a la radiación ionizante. La exposición ocupacional puede también ocurrir en personal de rescate y emergencias que debe hacer frente a acontecimientos catastróficos que comprenden un reactor nuclear o material radiactivo. Otras fuentes de exposición ocupacional pueden provenir de partes de máquinas, plásticos y disolventes remanentes de la fabricación de productos médicos radiactivos, alarmas de incendio, señales de emergencia y otros productos de consumo. La exposición ocupacional puede también tener lugar en personas que trabajan en buques de energía nuclear, particularmente aquellos que cuidan los reactores nucleares, en personal militar que opera en áreas contaminadas por lluvias radiactivas y en personal de emergencias que trata con accidentes nucleares. La exposición ambiental a la radiación ionizante puede también provenir de detonaciones de armas nucleares (o bien experimentales o durante tiempos de guerra), descargas de actínidos de almacenamiento de desechos nucleares y procesamiento y reprocesamiento de combustible nuclear, y de materiales radiactivos naturales tales como gas radón o uranio. Resulta cada vez más preocupante el hecho de que el uso de explosivos que contienen uranio empobrecido resulta en la contaminación radiactiva en bajos niveles en zonas de combate.

La exposición a la radiación de cualquier fuente se puede clasificar como aguda (una sola gran exposición) o crónica (una serie de pequeñas exposiciones continuas de bajo nivel esparcidas en el tiempo). La enfermedad provocada por la radiación en general resulta de una exposición aguda de una dosis suficiente y se presenta con un conjunto característico de síntomas que aparecen en un modo ordenado, incluidos alopecia, debilidad, vómitos, diarrea, quemaduras en la piel y hemorragia del tubo digestivo y las membranas mucosas. Los defectos genéticos, la esterilidad y el cáncer (particularmente cáncer de médula ósea) a menudo se desarrollan con el paso del tiempo. La exposición crónica usualmente se asocia con problemas médicos demorados tales como cáncer y envejecimiento prematuro. Una exposición aguda de todo el cuerpo de 125.000 milirrem puede causar enfermedad por radiación. Las dosis localizadas tales como aquellas utilizadas en la radioterapia pueden no causar enfermedad por radiación, pero pueden provocar daño o muerte a las células normales expuestas.

Por ejemplo, una dosis de radiación aguda de todo el cuerpo de 100.000 - 125.000 milirrem (equivalente a 1 Gy) recibida en menos de una semana provocaría efectos fisiológicos observables tales como quemaduras o sarpullidos en la piel, hemorragia gastrointestinal y de las mucosas, náuseas, diarrea y/o cansancio excesivo. Los efectos citotóxicos y genéticos a más largo plazo, tales como la destrucción de las células hematopoyéticas e inmunocompetentes, caída del cabello (alopecia), desprendimiento gastrointestinal y de la mucosa oral, enfermedad venoclusiva del hígado e hiperplasia vascular crónica de los vasos cerebrales, cataratas, neumonitis, cambios en la piel y una mayor incidencia de cáncer, pueden también manifestarse con el transcurso del tiempo. Las dosis agudas de menos de 10.000 milirrem (equivalentes a 0,1 Gy) normalmente no producen efectos biológicos o fisiológicos inmediatamente observables, aunque pueden tener lugar efectos citotóxicos o genéticos a largo plazo.

Una dosis aguda suficientemente grande de radiación ionizante, por ejemplo 500.000 a más de 1 millón de milirrem (equivalentes a 5 - 10 Gy), puede matar a un individuo de inmediato. Las dosis en cientos de miles de milirrems pueden matar dentro de 7 a 21 días con un cuadro denominado "intoxicación aguda por radiación". Según se informa, algunos de los bomberos de Chernóbil murieron por intoxicación aguda por radiación, ya que habían recibido dosis agudas en el intervalo de 200.000 - 600.000 milirrem (equivalentes a 2 - 6 Gy). Las dosis agudas debajo de aproximadamente 200.000 milirrem no provocan muerte, pero el individuo expuesto probablemente sufrirá efectos citotóxicos o genéticos a largo plazo, como se analizó previamente.

Las exposiciones ocupacionales agudas por lo general ocurren en trabajadores de plantas de energía nuclear expuestos a escapes accidentales de radiación, o en personal de incendios y rescate que responden a acontecimientos catastróficos que abarcan reactores nucleares u otras fuentes de material radiactivo. Los límites sugeridos para exposiciones ocupacionales agudas en situaciones de emergencias fueron creados por Brookhaven National Laboratories, y se exponen en la Tabla 1.

ES 2 621 802 T3

Tabla 1:

Condiciones corporales totales para el límite de dosis	Actividad requerida	Condiciones para la exposición
10.,000 milirrem*	Proteger la propiedad	Voluntarias, cuando una dosis inferior no es práctica
25.000 milirrem	Operación para salvar vidas; Proteger al público en general	Voluntarias, cuando una dosis inferior no es práctica
>25.000 milirrem	Operación para salvar vidas; Proteger a una gran población	Voluntarias, cuando una dosis inferior no es práctica y el riesgo ha sido claramente explicado

* 100.000 milirrem equivale a un sievert (Sv). Para radiación penetrante tal como radiación gamma, un Sv equivale aproximadamente a un Gray (Gy). Por tanto, la dosis en Gy se puede estimar como de 1 Gy por cada 100.000 milirrem.

5 Una dosis crónica es una dosis de radiación de bajo nivel (p. ej., 100 - 5000 milirrem) incremental o continua recibida con el paso del tiempo. Los ejemplos de dosis crónicas incluyen una dosis corporal total de ~5000 milirrem por año, que es la dosis normalmente recibida por un adulto que trabaja en una planta de energía nuclear. En cambio, la Comisión de Energía Atómica recomienda que los miembros del público en general no reciban más de 100 milirrem por año. Las dosis crónicas pueden causar efectos citotóxicos y genéticos a largo plazo, por ejemplo manifestar un mayor riesgo de desarrollar cáncer inducido por la radiación en el futuro. Los límites recomendados para exposición crónica a la radiación ionizante se exponen en la Tabla 2.

10 Tabla 2:

Órgano o sujeto	Dosis anual ocupacional en milirrem
Cuerpo entero	5000
Lente del ojo	15.000
Manos y muñecas	50.000
Cualquier órgano individual	50.000
Trabajadora embarazada	500 /9 meses
Menor de edad (16-18) que recibe capacitación	100

A modo comparativo, la Tabla 3 expone las dosis de radiación de fuentes comunes.

Tabla 3:

Fuentes	Dosis en milirrem
Televisión	<1/año
Rayos gamma, vuelos internacionales	1
Vacaciones en la montaña - 2 semanas	3
Lluvia de prueba atómica	5

Fuentes	Dosis en milirrem
Agua, alimento y aire de EE. UU (promedio)	30/año
Madera	50/año
Concreto	50/año
Ladrillo	75/año
Radiografía de tórax	100
Radiación cósmica (nivel del mar)	40/año (sumar 1 milirrem/100 pies de elev.)
Radiactividad natural, San Francisco	120/año
Radiactividad natural, Denver	50/año
Límite de la Comisión de Energía Atómica para trabajadores	5000/año
Radiografía dental completa	5000
Radiactividad natural en Pocos de Caldras, Brasil	7000/año
Radiografía de diagnóstico de todo el cuerpo	100.000
Terapia del cáncer	500.000 (localizada)
Radiación por enfermedad-Nagasaki	125.000 (una sola dosis)
LD ₅₀ Nagasaki e Hiroshima	400.000-500.000 (una sola dosis)

Las dosis crónicas de más de 5000 milirrem por año (0,05 Gy por año) pueden resultar en efectos citotóxicos o genéticos a largo plazo similares a aquellos descritos para personas que reciben dosis agudas. Algunos efectos citotóxicos o genéticos adversos pueden también ocurrir en dosis crónicas de mucho menos de 5000 milirrem por año. Para propósitos de protección contra radiación, se asume que cualquier dosis por encima de cero puede incrementar el riesgo de cáncer inducido por radiación (es decir, que no hay umbral). Los estudios epidemiológicos han descubierto que el riesgo estimado de por vida de morir de cáncer es aproximadamente 0,04% mayor por rem de dosis de radiación corporal total.

Si bien las prendas anti-radiación u otras prendas protectoras pueden ser eficaces para reducir la exposición a la radiación, dichas prendas son costosas, engorrosas y en general no están disponibles al público. Además, las prendas radioprotectoras no suelen proteger al tejido normal adyacente a un tumor contra la exposición a la radiación que se dispersa durante la radioterapia. Por consiguiente, se necesita una manera práctica de proteger a individuos que tienen programado incurrir, o que tienen riesgo de incurrir, en exposición a la radiación ionizante. En el contexto de irradiación terapéutica, se desea realzar la protección de las células normales y a la vez causar que las células tumorales permanezcan vulnerables a los efectos perjudiciales de la radiación. A su vez, se desea proveer protección sistémica contra irradiación de todo el cuerpo anticipada o accidental, como puede ocurrir con exposiciones ocupacionales o ambientales, o con técnicas terapéuticas.

Los radioprotectores farmacéuticos ofrecen una alternativa rentable, eficaz y fácilmente disponible a las prendas radioprotectoras. No obstante, los intentos anteriores en radioprotección de células normales con composiciones farmacéuticas no han sido completamente exitosos. Por ejemplo, las citocinas detectadas al movilizar las células progenitoras de sangre periférica confieren un efecto mieloprotector cuando se administran antes de la radiación (Neta et al., Semin. Radiat. Oncol. 6:306-320, 1996), pero no confieren protección sistémica. Otros radioprotectores químicos administrados solos o en combinación con modificadores de la respuesta biológica han demostrado efectos protectores leves en ratones, pero la aplicación de estos compuestos a mamíferos grandes fue menos exitosa, y se

5 cuestionó si la radioprotección química poseía algún valor (Maisin, J.R., Bacq and Alexander Award Lecture. "Chemical radioprotection: past, present, and future prospects", *Int J. Radiat Biol.* 73:443-50, 1998). Los sensibilizantes de radiación farmacéutica, conocidos por potenciar preferencialmente los efectos de la radiación en tejidos cancerosos, son claramente inadecuados para protección sistémica general de tejidos normales contra exposición a la radiación ionizante.

10 Existe la necesidad de agentes terapéuticos para proteger a individuos que han incurrido, o conllevan riesgo de incurrir, en exposición a la radiación ionizante. En el contexto de irradiación terapéutica, se desea realzar la protección de las células normales y a la vez causar que las células tumorales permanezcan vulnerables a los efectos perjudiciales de la radiación. A su vez, se desea proveer protección sistémica contra irradiación corporal total anticipada o accidental, como puede ocurrir con exposiciones ocupacionales o ambientales, o con técnicas terapéuticas.

Protección contra los efectos secundarios tóxicos de la quimioterapia experimental

15 La quimioterapia experimental ha sido el pilar de tratamiento ofrecido a pacientes diagnosticados con cáncer avanzado no extirpable, o cáncer resistente a la quimioterapia y a la radioterapia convencionales. Incluso con las clases de fármacos más eficaces, las propiedades curativas son limitadas. Esto se debe a su índice terapéutico relativamente estrecho, dosis restringida, tratamientos demorados y una proporción relativamente grande de reducciones solamente parciales. A este estado por lo general le sigue la recurrencia, el aumento de la carga del tumor y tumores resistentes a los fármacos.

20 Se han propuesto varios agentes citoprotectores para mejorar el índice terapéutico de los fármacos antineoplásicos. Para toxicidad de metotrexato, dichos agentes incluyen asparaginasa, factor de leucovorin, timidina y carbipeptidasa. Debido al uso extenso de antraciclinas, se han propuesto agentes citoprotectores específicos y no específicos que tienen grados variables de eficacia; entre ellos se incluyen los corticoesteroides, desrazoxano y estaurosporina. Esta última es de interés, ya que incluye un bloqueo de restricción G1/S en células normales. (Chen et al., *Proc AACR* 39:4436A, 1998).

25 El cisplatino se utiliza ampliamente y tiene un pequeño índice terapéutico que ha incitado la investigación y la búsqueda de citoprotectores. Entre los citoprotectores para el cisplatino con potencial clínico se encuentran mesna, glutatión, tiosulfato sódico y amifostina (Griggs, *Leuk. Res.* 22 Supl 1:S27-33, 1998; List et al., *Semin. Oncol.* 23(4 Supl 8):58-63, 1996; Tailor et al., *Eur. J. Cancer* 33(10):1693-8, 1997). Ninguno de estos ni otros citoprotectores propuestos tales como el ácido oxónico para toxicidad de fluoropirimidina, o prosáptido para la toxicidad celular del paclitaxel PC12, parece funcionar con un mecanismo que torne las células de reproducción normal en un estado inactivo.

30 Se necesitan nuevos citoprotectores eficaces para proteger a animales, lo que incluye seres humanos, contra los efectos secundarios citotóxicos de los agentes quimioterapéuticos.

Compuestos de sulfona α,β -insaturados

35 Ciertas sulfonas α,β -insaturadas, particularmente las estirilbencil sulfonas, han demostrado poseer actividad antiproliferativa, radioprotectora y quimioterapéutica. Véanse las patentes de EE. UU. 6.599.932, 6.576.675, 6.548.553, 6.541.475, 6.486.210, 6.414.034, 6.359.013, 6.201.154, 6.656.973 y 6.762.207.

Oxidación metabólica de sulfóxido

40 Los grupos funcionales de sulfóxido se oxidan metabólicamente a las correspondientes sulfonas mediante la familia del citocromo P-450 de enzimas oxidantes. Las enzimas del citocromo P-450 son proteínas basadas en hierro que median las reacciones de reducción y oxidación en las que un sustrato, p. ej., una molécula de fármaco, se oxida y el hierro se reduce.

45 Se ha empleado el metabolismo oxidativo de los restos sulfóxido administrando compuestos sulfóxido que se convierten metabólicamente a compuestos sulfona de metabolito activo. Un ejemplo de esta estrategia es la administración del sulfóxido sulindac, un fármaco antiinflamatorio comúnmente recetado que ha demostrado tener además actividad quimiopreventiva del cáncer. Véase, Thompson et al., *Cancer Research*, 1997, enero 15; 57(2), pág. 267-271.

50 El sulfóxido sulindac no posee actividad antiinflamatoria sino que es un profármaco que se convierte metabólicamente a sulfuro activo. Una vez administrado, el sulfóxido sulindac se reduce fácilmente a la forma de sulfuro antiinflamatoria en el hígado y en el colon mediante la microflora bacteriana. No obstante, el sulfóxido sulindac también se oxida metabólicamente en el hígado a la sulfona que posteriormente se excreta en la bilis y en el intestino. El metabolito de sulfona no posee actividad antiinflamatoria, no obstante, la sulfona todavía retiene la capacidad de inhibir el crecimiento del tumor y de inducir la apoptosis. Véase S. M. Fischer, *Frontiers in Bioscience*, 2, pág. 482-500, (1997).

Definiciones

General

5 El término "individuo" o "sujeto", incluye a seres humanos y animales no humanos. Con respecto a los métodos radioprotectores y citoprotectores descritos, estos términos hacen referencia, a menos que el contexto indique otra cosa, a un organismo que tiene programado incurrir, o que tiene riesgo de incurrir, o que ha incurrido, en la exposición a la radiación ionizante o en la exposición a uno o más agentes quimioterapéuticos citotóxicos.

10 La expresión "cantidad eficaz" cuando se usa para describir la terapia a un paciente que padece un trastorno proliferativo, se refiere a la cantidad de un compuesto de Fórmula I que inhibe el crecimiento de células tumorales o alternativamente induce la apoptosis de células cancerosas, preferiblemente células tumorales, resultando en un efecto citotóxico terapéuticamente útil y selectivo sobre las células proliferativas cuando se administra a un paciente que padece cáncer u otro trastorno que manifiesta proliferación celular anormal. La expresión "cantidad eficaz" incluye cantidades de un compuesto de Fórmula I que se metaboliza a un metabolito activo en una cantidad que inhibe el crecimiento de células tumorales o induce la apoptosis de células cancerosas.

15 El término "anticuerpo" tiene como fin abarcar no solamente moléculas de inmunoglobulina de unión a antígenos intactas, sino también incluir sus fragmentos de unión al antígeno tales como fragmentos Fab, Fab' y F(ab')₂, o cualquier otro fragmento que retenga la capacidad de unirse al antígeno del anticuerpo intacto.

La expresión "anticuerpo humanizado" se refiere a un anticuerpo que tiene sus regiones determinantes de complementariedad (CDR) derivadas de una inmunoglobulina de una especie no humana, y el resto de la molécula de anticuerpos derivada de una inmunoglobulina humana.

20 La expresión "anticuerpo quimérico" significa un anticuerpo que comprende una región variable y una región constante que deriva de distintas especies.

La expresión "anticuerpo quimérico humanizado" significa un anticuerpo quimérico en el que por lo menos la región constante deriva de seres humanos.

25 La expresión "anticuerpo policlonal monoespecífico" significa una preparación de anticuerpos que comprende múltiples especies de anticuerpos que tienen especificidad hacia un solo antígeno.

El término "trastorno proliferativo" significa un trastorno en el que el cuerpo produce células a una velocidad atípicamente acelerada.

Radioprotección

30 Tal como se emplea en la presente memoria, "radiación ionizante" es la radiación de energía suficiente que, cuando es absorbida por las células y los tejidos, induce la formación de especies de oxígeno reactivas y daño al ADN. Este tipo de radiación incluye rayos X, rayos gamma y bombardeo de partículas (p. ej., haz de neutrones, haz de electrones, protones, mesones y otros), y se usa para ensayos y tratamientos médicos, propósitos científicos, pruebas industriales, manufactura y esterilización, armas y desarrollo de armas, y muchos otros usos. La radiación típicamente se mide en unidades de dosis absorbida, tal como rad o gray (Gy), en donde 1 rad = 0,01 Gy, o en unidades de equivalencia de dosis, tal como rem o sievert (Sv), en donde 1 rem = 0,01 Sv.

35 El Sv es la dosis de Gy multiplicada por un factor que incluye el daño efectuado a los tejidos. Por ejemplo, la radiación ionizante penetrante (p. ej., radiación gamma y beta) tiene un factor de aproximadamente 1, de modo que 1 Sv = ~1 Gy. Los rayos alfa tienen un factor de 20, de modo que 1 Gy de radiación alfa = 20 Sv.

40 Por "cantidad eficaz de radiación ionizante" se entiende una cantidad de radiación ionizante eficaz para inactivar o reducir la proliferación de células de proliferación anormal en un individuo. Tal como se emplea con respecto a la purga de la médula ósea, "cantidad eficaz de radiación ionizante" significa una cantidad de radiación ionizante eficaz para inactivar o reducir la proliferación de células malignas en una muestra de médula ósea extraída de un individuo.

45 Por "exposición aguda a la radiación ionizante" o "dosis aguda de radiación ionizante" se entiende una dosis de radiación ionizante absorbida por un individuo en menos de 24 horas. La dosis aguda puede localizarse, como en técnicas de radioterapia, o puede ser absorbida por todo el cuerpo del individuo. Las dosis agudas típicamente están por encima de 10.000 milirrem (0.1 Gy), pero pueden ser inferiores.

50 Por "exposición crónica a la radiación ionizante" o "dosis crónica de radiación ionizante" se entiende una dosis de radiación ionizante absorbida por un individuo en un período de más de 24 horas. La dosis puede ser intermitente o continua, y puede localizarse o ser absorbida por todo el cuerpo del individuo. Las dosis crónicas por lo general son de menos de 10.000 milirrem (0,1 Gy), pero pueden ser superiores.

Por "en riesgo de incurrir en exposición a la radiación ionizante" se entiende que un individuo puede estar expuesto intencionalmente, p. ej., por sesiones de radioterapia programadas, o accidentalmente, a la radiación ionizante en el futuro. La exposición accidental incluye la exposición ambiental u ocupacional accidental o no planificada.

- Por "cantidad eficaz de un compuesto radioprotector" se entiende una cantidad de un compuesto de Fórmula I eficaz para reducir o eliminar la toxicidad asociada con radiación en células normales del individuo, y también para impartir un efecto citotóxico directo a células de proliferación anormal en el individuo. Tal como se emplea con respecto a la purga de la médula ósea, "cantidad eficaz" del compuesto radioprotector de Fórmula I significa una cantidad de un compuesto eficaz para reducir o eliminar la toxicidad asociada con radiación en la médula ósea extirpada de un individuo, y también para impartir un efecto citotóxico directo a las células malignas en la médula ósea extirpada del individuo.
- 5
- Citoprotección
- Por "cantidad eficaz" del inhibidor del ciclo celular de la fase mitótica o inhibidor de topoisomerasa se entiende una cantidad de dicho inhibidor eficaz para inactivar o reducir la proliferación de células cancerosas en un animal hospedante.
- 10
- Por "cantidad eficaz" del compuesto citoprotector de Fórmula I se entiende una cantidad del compuesto eficaz para reducir la toxicidad del inhibidor del ciclo celular de la fase mitótica o del inhibidor de topoisomerasa en las células normales del animal.
- 15
- La expresión "ciclo celular" se refiere a la descripción usual del desarrollo celular en términos de un ciclo que consiste en una serie de fases - interfase y fase M (mitótica) - y la subdivisión de la interfase en los momentos en que procede la síntesis de ADN, conocida como la fase S (para fase de síntesis), y los huecos que separan la fase S de la mitosis. G1 es el hueco después de la mitosis pero antes de que comience la síntesis de ADN, y G2 es el hueco después de completar la síntesis de ADN antes de la mitosis y la división celular. La interfase se compone por lo tanto por fases sucesivas G1, S y G2, y normalmente comprende 90% o más del tiempo del ciclo celular total. La fase M consiste en la división nuclear (mitosis) y la división citoplásmica (citocinesis). Durante la etapa temprana de la fase M, los cromosomas replicados se condensan de su condición de interfase extendida. La envoltura nuclear se rompe, y cada cromosoma se somete a movimientos que resultan en la separación de pares de cromátidas hermanas a medida que se dividen los contenidos nucleares. Se forman entonces dos nuevas envolturas nucleares, y el citoplasma se divide para generar dos células hijas, cada una con un núcleo individual. Este proceso de citocinesis termina la fase M y marca el comienzo de la interfase del siguiente ciclo celular. Las células hijas que resultan de completar la fase M comienzan la interfase de un nuevo ciclo.
- 20
- 25
- Por "inhibidor del ciclo celular de fase mitótica" se entiende un agente químico cuyo mecanismo de acción incluye la inhibición de un pasaje de células a través de cualquier porción de la fase mitótica (M) del ciclo celular.
- 30
- Por "inhibidor de topoisomerasa" se entiende un agente químico cuyo mecanismo de acción incluye interferir con la función de una topoisomerasa.
- Por "topoisomerasa" se entiende una enzima que cataliza la conversión del ADN de una forma topológica a otra introduciendo rupturas transitorias en una o ambas hebras de un complejo de ADN.
- 35
- "Isómeros topológicos" son moléculas que difieren solamente en su estado de superbobinado. La topoisomerasa de tipo I rompe una hebra de ADN y relaja el ADN negativamente superbobinado, pero no actúa sobre el ADN positivamente superbobinado. La topoisomerasa de tipo II corta ambas hebras de ADN y aumenta el grado de superbobinado negativo en el ADN.
- Compuestos químicos
- El término "alqueno" empleado solo o combinado con otros términos, significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena recta estable, cadena ramificada o grupo hidrocarbonado cíclico que tiene el número establecido de átomos de carbono y que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos incluyen vinilo, propenilo (alilo), crotilo, isopentenilo, butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y los homólogos e isómeros superiores. Un radical divalente derivado de un alqueno se ejemplifica con $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$.
- 40
- El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, p. ej., alcoxi, haloalquilo o aminoalquilo, significa, a menos que se indique otra cosa, un radical hidrocarbonado saturado que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₆ significa uno a seis carbonos) e incluye cadena lineal y ramificada.
- 45
- Los ejemplos incluyen: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo y hexilo.
- Lo más preferido es alquilo (C₁-C₃), particularmente etilo, metilo e isopropilo.
- 50
- Alquilo o alqueno sustituido significa alquilo o alqueno, como se definió anteriormente, sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -O-alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -N(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo (C₁-C₄), -CF₃, -CONH₂, -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, -CN y -NO₂, preferiblemente que contiene uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, -OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, trifluorometilo y -CO₂H, más preferiblemente

seleccionados entre halógeno y -OH. Los ejemplos de alquilos sustituidos incluyen, aunque sin limitarse a ello, 2,2-difluoropropilo, 2-carboxiciclopentilo y 3-cloropropilo.

El término "alquileo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique otra cosa, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada divalente.

- 5 El término "alcoxi" empleado solo o en combinación con otros términos significa, a menos que se indique otra cosa, un grupo alquilo que tiene el número designado de átomos de carbono, como se definió anteriormente, conectado al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi (isopropoxi) y los homólogos e isómeros superiores. Se prefiere alcoxi (C₁-C₃), particularmente etoxi y metoxi.

- 10 El término "amina" o "amino" hace referencia a radicales de la fórmula general -NRR', en donde R y R' se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un radical hidrocarbilo, o en donde R y R' combinados forman un heterociclo. Los ejemplos de grupos amino incluyen: -NH₂, metil amino, dietil amino, anilino, bencil amino, piperidinilo, piperazinilo e indolinilo.

El término "aromático" hace referencia a un carbociclo o heterociclo que tiene uno o más anillos poliinsaturados que tienen n deslocalizado de carácter aromático (electrones (4n + 2) (π)).

- 15 El término "arilo" empleado solo o combinado con otros términos significa, a menos que se indique otra cosa, un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o más anillos (típicamente uno, dos o tres anillos) en donde dichos anillos pueden estar unidos entre sí en un modo colgante, tal como un bifenilo, o pueden condensarse, tal como naftileno. Los ejemplos incluyen fenilo; antracilo; y naftilo. Se prefieren fenilo y naftilo, el más preferido es fenilo.

- 20 El término "aril-alquilo (C₁-C₃)" significa un radical en el que la cadena de alquilo de uno a tres carbonos está unida a un grupo arilo, p. ej., -CH₂CH₂-fenilo. Se prefiere aril(CH₂)- y aril(CH(CH₃))- . El término "aril-(C₁-C₃)alquilo sustituido" significa un radical aril-alquilo (C₁-C₃) en el que el grupo arilo está sustituido. Se prefiere aril(CH₂)- sustituido. De modo similar, el término "heteroaril-alquilo (C₁-C₃)" significa un radical en el que la cadena de alquilo de uno a tres carbonos está unida a un grupo heteroarilo, p. ej., -CH₂CH₂-piridilo. Se prefiere heteroaril(CH₂)- . El término "heteroaril-alquilo (C₁-C₃) sustituido" significa un radical heteroaril-alquilo (C₁-C₃) en el que el grupo heteroarilo está sustituido. Se prefiere heteroaril(CH₂)- sustituido.

- 25 El término "arileno," por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique lo contrario, un radical arilo divalente. Se prefieren los radicales fenilo divalentes, particularmente radicales fenilo 1,4-divalentes.

El término "cicloalquilo" hace referencia a radicales alquilo que contienen anillos. Los ejemplos incluyen ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropil metilo y norbornilo

- 30 Los términos "halo" o "halógeno" por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, p. ej., haloalquilo, significa a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente, flúor, cloro o bromo, más preferiblemente flúor o cloro.

- 35 El término "haloalquilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo alquilo definido en este documento, que contiene por lo menos un sustituyente halógeno y ningún sustituyente distinto de halógeno. Los sustituyentes halógeno múltiples, hasta la sustitución de todos los hidrógenos sustituibles en el grupo alquilo, pueden ser iguales o diferentes.

- 40 El término "heteroalquilo" por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique otra cosa, un radical estable de cadena lineal o ramificada que consiste en el número establecido de átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en donde los heteroátomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados u oxidados. El heteroátomo(s) se puede disponer en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluido entre el resto del grupo heteroalquilo y el fragmento al cual está unido, así como también unido al átomo de carbono más distal en el grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen: -O-CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃ y -CH₂-CH₂-S(=O)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ o -CH₂-CH₂-S-S-CH₃.

- 45 El término "heteroalqueno" por sí mismo o en combinación con otro término significa, a menos que se indique otra cosa, un radical hidrocarbonado monoinsaturado o di-insaturado estable de cadena lineal o ramificada que consiste en el número establecido de átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado u oxidado. Hasta dos heteroátomos se pueden disponer en forma consecutiva. Los ejemplos incluyen -CH=CH-O-CH₃, -CH=CH-CH₂-OH, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃ y -CH₂-CH=CH-CH₂-SH.

- 50 El término "heterociclo" o "heterociclilo" o "heterocíclico" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique otra cosa, un sistema de anillos heterocíclico estable, mono o multicíclico no sustituido o sustituido, que consiste en átomos de carbono y por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste

55

en N, O y S, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El sistema heterocíclico puede estar unido, a menos que se indique otra cosa, en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable.

5 El término "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a un heterociclo que tiene carácter aromático. Un grupo heteroarilo monocíclico es un anillo de 5-, 6 o 7 miembros, cuyos ejemplos son pirrolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo. Un heteroarilo policíclico puede comprender múltiples anillos policíclicos o puede incluir uno o más anillos parcialmente saturados. Los ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen un anillo parcialmente saturado incluyen tetrahidroquinolilo y 2,3-dihidrobenzofurilo. Para compuestos de Fórmula I, se entiende que el punto de sujeción en el anillo A o el anillo B es un átomo que es parte de un anillo monocíclico aromático o un componente anular de un aromático policíclico que es un anillo aromático propiamente dicho.

10 Los ejemplos de heterociclos no aromáticos incluyen grupos monocíclicos tales como: Aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, pirazolidina, dioxolano, sulfolano, 2,3-dihidrofuranoo, 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4-dihidropiridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, homopiperazina, homopiperidina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepin y hexametilenoóxido.

15 Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen: Piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, particularmente 2- y 4-pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, particularmente 2-pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, particularmente 3- y 5-pirazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

20 Los ejemplos de heterociclos policíclicos incluyen: Indolilo, particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-indolilo, indolinilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo, isoquinolilo, particularmente 1- y 5-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, particularmente 2- y 5-quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarina, dihidrocumarina, benzofurilo, particularmente 3-, 4-, 1,5-naftiridinilo, 5-, 6- y 7-benzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzotienilo, particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, particularmente 2-benzotiazolilo y 5-benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, particularmente 2-bencimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirrolizidinilo y quinolizidinilo.

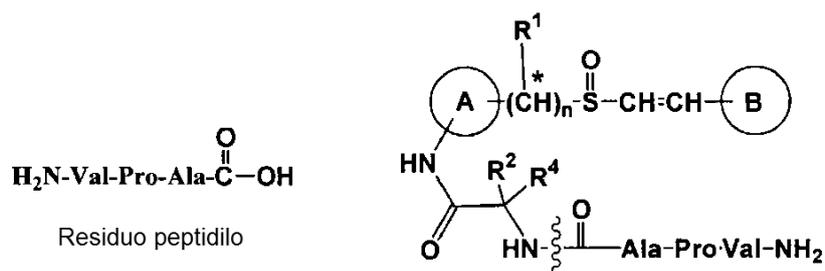
25 El término "heteroarileno," por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique lo contrario, un radical heteroarilo divalente. Se prefiere el heteroarileno de cinco o seis miembros. Se prefieren más los restos heteroarileno que comprenden anillos heteroarilo divalentes seleccionados entre piridina, piperazina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, tiazol, imidazol y oxazol.

30 Para los compuestos de la presente invención, cuando un anillo aromático o heteroaromático se une a una posición y el anillo comprende un anillo policíclico parcialmente saturado, el punto de sujeción en el anillo aromático o heteroaromático está en un átomo del anillo de un componente del anillo aromático del anillo policíclico. Por ejemplo en el anillo heteroaromático parcialmente saturado, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, los puntos de sujeción serían átomos del anillo en las posiciones 5-, 6-, 7- y 8-.

El listado antes mencionado de los restos heterocíclico y heteroarilo tiene como fin ser representativo, no limitativo.

El término "hidrocarbilo" hace referencia a cualquier resto que comprende solamente átomos de hidrógeno y carbono. Los grupos heteroarilo preferidos son hidrocarbilo (C₁-C₁₂), más preferiblemente hidrocarbilo (C₁-C₇), lo más preferiblemente bencilo y alquilo (C₁-C₆).

40 La expresión "residuo peptídico unido en forma terminal a carboxi" se refiere a un radical peptídico como un sustituyente en una molécula de Fórmula I. El radical está unido a través de la funcionalidad carboxilo del residuo peptídico para formar una carboxamida o éster carboxílico como se muestra en un ejemplo representativo en el Esquema 1 que sigue.



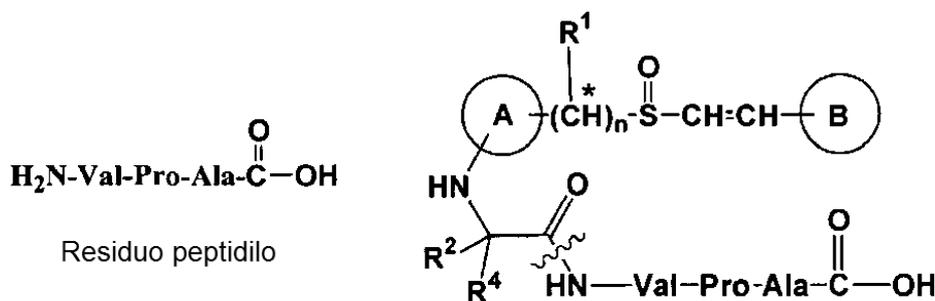
Residuo peptídico unido en forma terminal a carboxi como un sustituyente en un compuesto de fórmula I

Esquema 1

- Los residuos aminoácido que comprenden el residuo peptídico unido en forma terminal al amino pueden comprender aminoácidos naturales o sintéticos, o sus combinaciones. Los aminoácidos sintéticos son los aminoácidos distintos de los veinte aminoácidos esenciales. Un ejemplo de un aminoácido sintético es un D-aminoácido, es decir, un aminoácido que tiene una estereoquímica opuesta a la estereoquímica de los L-aminoácidos naturales. Otro ejemplo de un aminoácido sintético es un aminoácido que tiene una cadena lateral que difiere de las cadenas laterales que ocurren en los aminoácidos naturales, por ejemplo α -etilglicina o α -fenilglicina. Un tercer ejemplo es un aminoácido que tiene una variación del esqueleto. Los ejemplos de variaciones del esqueleto de los aminoácidos incluyen miméticos de β -alanina y β -turn tales como lactama de Freidinger. Un cuarto ejemplo de un aminoácido sintético es un aminoácido que tiene dos α -sustituyentes, p. ej., α, α -dimetilglicina.

El término amino del residuo peptídico unido en forma terminal a carboxi puede ser un grupo amino no sustituido, o puede ser sustituido. Las sustituciones en el término amino incluyen mono- y di-(alquilo C_1 - C_6), $-C(=O)$ (alquilo C_1 - C_6), $-C(=O)O$ -hidrocarbilo (C_1 - C_7) y los grupos protectores de nitrógeno comúnmente empleados tales como t-butoxicarbonilo (BOC), carbobenciloxi (CBZ), 2,4-dimetoxibencilo y FMOC.

- La expresión "residuo peptídico unido en forma terminal a amino" se refiere a un radical peptídico como un sustituyente en un compuesto de Fórmula I. El radical está unido a través de la funcionalidad amino terminal del residuo peptídico para formar una carboxamida, sulfonamida, urea o tiourea, como se muestra en un ejemplo representativo en el Esquema 2 que sigue.



Residuo peptídico unido en forma terminal a amino como un sustituyente en un compuesto de fórmula I

Esquema 2

- El término carboxi del residuo peptídico unido en forma terminal al amino puede ser un grupo carboxilo libre o su sal, o se puede derivar como un éster o una amida. Los ésteres adecuados incluyen ésteres alquilo, arilo y aralquilo. Las amidas adecuadas incluyen la amida primaria y las amidas secundarias y terciarias que comprenden uno o dos sustituyentes de nitrógeno independientemente seleccionados entre alquilo (C_1 - C_3), preferiblemente metilo o etilo; arilo, preferiblemente fenilo; y grupos aril-alquilo (C_1 - C_3), preferiblemente bencilo o bencilo sustituido.
- Como con los residuos peptídicos unidos en forma terminal a carboxi, los aminoácidos que comprenden el residuo peptídico unido en forma terminal a amino pueden comprender aminoácidos naturales o sintéticos, o sus combinaciones.

El término "perfluoroalquilo (C_x-C_y)", en donde $x < y$, significa un grupo alquilo con un mínimo de x átomos de carbono y un máximo de y átomos de carbono, en donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de flúor. Se prefiere -perfluoroalquilo (C_1-C_6), se prefiere más -perfluoroalquilo (C_1-C_3), incluso más - CF_3 .

5 El término "trifluoro-alquilo (C_x-C_y)" significa un grupo alquilo con un mínimo de x átomos de carbono y un máximo de y átomos de carbono, en donde los tres átomos de hidrógeno en un carbono terminal ($-CH_3$) se reemplazan con átomos de flúor. Los ejemplos incluyen $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2-CF_3$ y $-CH(CH_3)-CF_3$.

10 El término "difluoro-alquilo (C_x-C_y)" significa un grupo alquilo con un mínimo de x átomos de carbono y un máximo de y átomos de carbono, en donde un átomo de carbono se sustituye en forma germinal con dos átomos de flúor. El carbono sustituido con flúor puede ser cualquier carbono en la cadena que tenga por lo menos dos hidrógenos sustituibles, incluido un CH_3 terminal y el carbono proximal a través del cual el difluoro-alquilo (C_x-C_y) está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen $-CH_2CF_2H$, $-(CH_2)_2-CF_2H$ y $-CF_2-CH_3$ y 3,3-difluorociclohexilo.

15 El término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos tiene hidrógeno reemplazado como el sustituyente unido a otro grupo. Para grupos arilo y heteroarilo, el término "sustituido" se refiere a cualquier nivel de sustitución, a saber mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustitución, en donde se permite dicha sustitución. Los sustituyentes se seleccionan independientemente, y la sustitución puede ser en cualquier posición químicamente accesible.

Compendio de la invención

Es un objeto de la descripción dar a conocer compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos terapéuticos. Los compuestos biológicamente activos tienen la forma de sulfóxidos α,β -insaturados, y sus sales.

20 Es un objeto de la descripción dar a conocer compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento y/o la prevención del cáncer y otros trastornos proliferativos.

Es un objeto de la invención dar a conocer compuestos que son selectivos en la inactivación de células tumorales a concentraciones terapéuticamente útiles.

Es un objeto de la descripción dar a conocer compuestos, composiciones y métodos para inducir células neoplásicas para someterse selectivamente a apoptosis.

25 Es otro objeto de la presente descripción dar a conocer compuestos, composiciones y métodos que permitan el tratamiento profiláctico de trastornos proliferativos.

30 Es otro objeto de la presente descripción dar a conocer compuestos, composiciones y métodos para proteger a las células y los tejidos normales de los efectos citotóxicos y genéticos de la exposición a la radiación ionizante, en individuos que han incurrido, que ocurrirán en el futuro o que conllevan riesgo de incurrir en la exposición a la radiación ionizante.

La exposición a la radiación ionizante puede ocurrir en dosis controladas durante el tratamiento del cáncer y otros trastornos proliferativos, o puede ocurrir en dosis descontroladas más allá de la norma aceptada para la población en general durante actividades de alto riesgo o exposiciones ambientales.

35 Es un objeto de la descripción dar a conocer composiciones y métodos para proteger a individuos contra los efectos secundarios citotóxicos de los agentes quimioterapéuticos, particularmente inhibidores del ciclo celular de fase mitótica e inhibidores de topoisomerasa, utilizados en el tratamiento de cáncer y otros trastornos proliferativos.

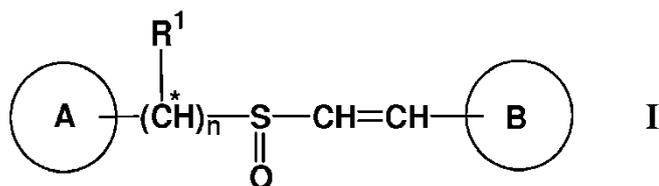
Es un objeto de la descripción dar a conocer un método para tratar el cáncer u otro trastorno proliferativo que reduzca o elimine los efectos citotóxicos en células normales.

40 Es un objeto de la descripción mejorar los efectos de agentes quimioterapéuticos, particularmente inhibidores del ciclo celular de fase mitótica e inhibidores de topoisomerasa, utilizados para el tratamiento del cáncer u otros trastornos proliferativos.

45 Es un objeto de la presente invención dar a conocer un programa terapéutico para tratar el cáncer u otro trastorno proliferativo que incluya la administración de un compuesto citoprotector antes de la administración de un agente quimioterapéutico, en donde el compuesto citoprotector induce un estado inactivo del ciclo reversible en tejidos sin tumores.

Es un objeto de la descripción dar a conocer un método para aumentar de modo seguro la dosis de los agentes quimioterapéuticos, particularmente inhibidores del ciclo celular de la fase mitótica e inhibidores de topoisomerasa, utilizados en el tratamiento del cáncer y otros trastornos proliferativos.

De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula I:



en donde:

A es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

B es arilo sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

5 n es 0 o 1; y

R¹ es -H; -hidrocarbilo (C₁-C₈), preferiblemente -alquilo (C₁-C₆), más preferiblemente -alquilo (C₁-C₆), lo más preferiblemente -CH₃ o -C₂H₅; -CN; -CO₂.alquilo (C₁-C₆), preferiblemente -CO₂.alquilo (C₁-C₄), lo más preferiblemente -CO₂CH₃, -CO₂(etilo) o -CO₂(t-butilo); o halo-alquilo (C₁-C₆), preferiblemente trifluoro-alquilo (C₁-C₆) o difluoro-alquilo (C₁-C₆), más preferiblemente trifluoro-alquilo (C₁-C₃) o difluoro-alquilo (C₁-C₃), lo más preferiblemente -CF₃ o -CHF₂;

10 en donde:

la configuración de los sustituyentes en el doble enlace carbono-carbono es o bien E- o Z-;

la configuración de los sustituyentes en el átomo de azufre del sulfóxido es R-, S- o cualquier mezcla de R- y S-;

* indica que, cuando R¹ es distinto de -H, la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono designado es R-, S- o cualquier mezcla de R- y S-; o su sal.

15 De acuerdo con algunas realizaciones, A y B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en heteroarilo sustituido y no sustituido.

De acuerdo con otras realizaciones, A es arilo sustituido o no sustituido y B es heteroarilo sustituido o no sustituido.

De acuerdo incluso con otras realizaciones, B es arilo sustituido y A es heteroarilo sustituido o no sustituido.

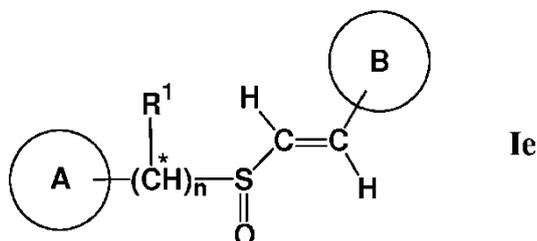
20 De acuerdo con algunas realizaciones, la configuración de los sustituyentes en el átomo de azufre del sulfóxido es una mezcla racémica de R- y S-.

De acuerdo con algunas realizaciones, la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono designado es una mezcla racémica de R- y S-.

De acuerdo con algunas realizaciones, n es 1.

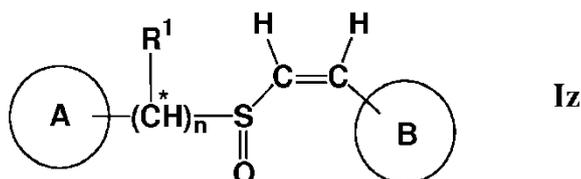
De acuerdo con algunas realizaciones, R¹ es -H

25 De acuerdo con algunas sub-realizaciones, los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula Ie:



en donde la configuración de los sustituyentes en los dos carbonos del doble enlace carbono-carbono es E-.

De acuerdo con otras sub-realizaciones, los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula Iz:



cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno; -hidrocarbilo (C_1-C_8), $-C(=O)R^2$, NR^2 , $-NHC(=O)R^3$, $-NHSO_2R^3$, $-NHR^4$, $-NHCR^2R^4C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^2$, $-C(=O)NHR^2$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^2$, $-P(=O)(OH)_2$, dimetilamino(alcoxi C_2-C_6), $-NHC(=NH)NHR^2$, -haloalquilo (C_1-C_6), -haloalcoxi (C_1-C_6) y $-N=CH-R^7$;

5 cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en -hidrocarbilo (C_1-C_8), $-C(=O)R^2$, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^2$, $-C(=O)OR^2$, $-NR^2$, haloalquilo (C_1-C_6) y haloalcoxi (C_1-C_6); o

una sal de dicho compuesto, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

siempre que:

el valor más alto de x o y sea igual al número de átomos de hidrógeno sustituibles en el anillo al que está unido x o y; y

10 cuando A^1 y B^1 son ambos fenilo, la suma de x e y es mayor que cero, en donde x es 0, 1, 2, 3, 4 o 5 e y es 1, 2, 3, 4 o 5.

De acuerdo con algunas realizaciones de los compuestos de la Fórmula IA, la suma de x e y es mayor que cero, en donde x es 0, 1, 2, 3, 4 o 5 e y es 1, 2, 3, 4 o 5.

De acuerdo con otras realizaciones de los compuestos de Fórmula IA, la suma de x e y es mayor que uno.

15 De acuerdo incluso con otras realizaciones de los compuestos de Fórmula IA, la suma de x e y es mayor que dos.

De acuerdo incluso con otras realizaciones de los compuestos de Fórmula IA, la suma de x e y es mayor que tres.

De acuerdo con algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula IA, tanto x como y son mayores que cero.

De acuerdo con otras realizaciones de los compuestos de Fórmula IA, tanto x como y son mayores que uno.

De acuerdo incluso con otras realizaciones de los compuestos de Fórmula IA, tanto x como y son mayores que dos.

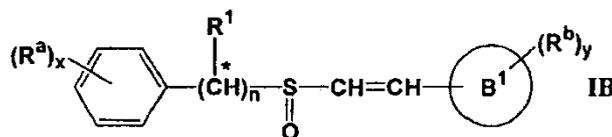
20 A. Primera realización de los compuestos de Fórmula IA

De acuerdo con una primera realización de los compuestos de Fórmula IA, A^1 es un anillo arilo.

25 Los compuestos preferidos incluyen, por ejemplo: (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[(naftilmetil)sulfinil]eteno; (1E)-2-(4-clorofenil)-1-[(naftilmetil)sulfinil]eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[(naftilmetil)sulfinil]eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[(naftilmetil)sulfinil]eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[(naftilmetil)sulfinil]eteno; (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[(naftilmetil)sulfinil]eteno; y sus sales.

1. Compuestos de Fórmula IB

De acuerdo con una sub-realización de la primera realización de los compuestos de Fórmula IA, se da a conocer un compuesto de Fórmula IB:

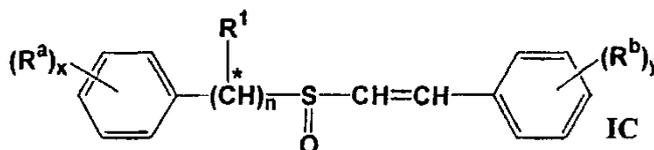


30 o su sal.

Preferiblemente, para los compuestos de Fórmula IB, cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-NO_2$, $-CN$, $-C(=O)OR^2$, $-OH$, $-NH_2$, trifluoroalcoxi (C_1-C_6) y $-CF_3$.

a. Compuestos de Fórmula IC

De acuerdo con una sub-realización de acuerdo con la Fórmula IB, se da a conocer un compuesto de Fórmula IC:



35 o su sal.

Preferiblemente, para los compuestos de Fórmula IC, cada R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -NO₂ -CN y -CF₃.

Preferiblemente, para los compuestos de acuerdo con la Fórmula IC, la configuración de los sustituyentes en el doble enlace carbono-carbono es *E*-.

5 Preferiblemente para los compuestos de Fórmula IC, x es 0, 1 o 2 e y es 1 o 2.

Preferiblemente para los compuestos de Fórmula IC, n es 1.

Preferiblemente para los compuestos de Fórmula IC, R¹ es -H

Los compuestos preferidos de acuerdo con la Fórmula IC incluyen, por ejemplo: (1E)-1-[[[3-amino-4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[3-hidroxi-4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil) eteno; (1E)-1-[[[4-metoxi-3-nitrofenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; ácido 2-[[[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]amino]sulfonil]acético; ácido 2-[[[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]carbamoi]acético; [5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]aminocarboxamida; ácido 2-[[[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]amino]acético; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil][3,5-dinitrofenil]carboxamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil][3,5-diaminofenil]carboxamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]-2-cloroacetamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-(4-metil-piperazinil)acetamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]benzamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil][4-nitrofenil]carboxamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil][4-aminofenil]carboxamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil][(2R)-2,6-diaminohexanamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil][(2R)-2-amino-3-hidroxiopropanamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil][(2S)-2-amino-3-hidroxiopropanamida; (1E)-1-[[[4-metoxi-3-(metilamino)fenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]acetamida; [5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil][(2,4-dinitrofenil)sulfonil]-amina; [5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil][(2,4-diaminofenil)sulfonil]amina; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-(dimetilamino)acetamida; ácido 2-[[[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]amino]propanoico; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil][4-(4-metilpiperazinil)fenil]carboxamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-hidroxiacetamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-piridilacetamida; acetato de {N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]carbamoi]metilo; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-hidroxiopropanamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-(trietilamino)acetamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-[tris(2-hidroxietil)amino]acetamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida; acetato de 1-[[[N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]carbamoi]-isopropilo; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2,2,2-trifluoroacetamida; [5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil][(trifluorometil)sulfonil]amina; ácido 3-[[[N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]carbamoi]propanoico; cloruro de 3-[[[N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]carbamoi]propanoico; ácido 3-[[[N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]carbamoi]metilo]propanoico; ácido 4-[[[N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]carbamoi]-butanoico; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-(phosphonooxi)acetamida, sal disódica; ácido 4-[[[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]amino]-butanoico; ácido 3-[[[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]amino]propanoico; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]metoxicarboxamida; [5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-[[[4-metoxifenil]sulfonil]amina; acetato de {N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]carbamoi]etilo; 3-[[[N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]carbamoi]propanoato de metilo; 2-[[[N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]carbamoi]acetato de etilo; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil] sulfonil] metil]-2-metoxifenil]-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida; 2-[[[N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]carbamoi]-2,2-difluoroacetato; ácido 3-[[[N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]carbamoi]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoico; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-aminoacetamida; ácido 2-[[[N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]carbamoi]-2,2-difluoroacético; ácido N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-(dimetilamino)-2,2-difluoroacetamida, 4-[[[(1E)-2-[[[4-fluorofenil]metil]sulfonil]-vinil]benzoico; ácido 4-[[[(1E)-2-[[[4-yodofenil]metil]sulfonil]vinil]benzoico; ácido 4-[[[(1E)-2-[[[4-clorofenil]metil]sulfonil]vinil]benzoico; 1-[[[5-[[[(1E)-2-[[[4-clorofenil]metil]Sulfonil]vinil]-2-fluoro-fenil]-2-(dimetilamino)etan-1-ona; (1E)-2-(2,4-difluorofenil)-1-[[[4-bromofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(3-amino-4-fluorofenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfonil]-2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfonil]-2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]-sulfonil]-2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[[2,3,4,5,6-pentafluorofenil]-metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-cloro-fenil)-1-[[[2,3,4,5,6-pentafluorofenil]-metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[[[2,3,4,5,6-pentafluorofenil]-metil]sulfonil]eteno; (1E)-1-[[[3,4-diclorofenil]metil]sulfonil]-2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)-eteno; (1E)-1-[[[4-

yodofenil)metil]sulfínil}-2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfínil]-2-(2-hidroxi-3,5-dinitrofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfínil]-2-(2-hidroxi-3,5-dinitrofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]-2-(2-hidroxi-3,5-dinitrofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]-metil]sulfínil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]-2-(3-metil-2,4-dimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]-2-(3,4,5-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[2-nitro-4,5-dimetoxifenil]metil]sulfínil]-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-eteno; (1E)-1-[[[2-nitro-4,5-dimetoxifenil]metil]sulfínil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[2-nitro-4,5-dimetoxifenil]metil]sulfínil]-2-(3-metil-2,4-dimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]-metil]sulfínil]-2-(2,3,4-trifluorofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]-metil]sulfínil]-2-(2,3,4-trifluorofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]-metil]sulfínil]-2-(2,6-metoxi-4-hidroxifenil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]-2-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]-2-(2,4,5-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]-2-(2,3,4-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]-2-(3-nitro-4-hidroxi-5-metoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]-2-(3,4-dimetoxi-6-nitrofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]-2-(3,4-dimetoxi-5-yodofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]-2-(2,6-dimetoxi-4-fluorofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]-2-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]-2-(2,4,6-trimetilfenil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]-2-(2,6-dimetoxi-4-fluorofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]-2-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfínil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfínil]-2-(2,6-dimetoxi-4-fluorofenil)-eteno; (1E)-1-[[[2,4,6-trimetoxifenil]metil]sulfínil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[2,3,4-trimetoxifenil]metil]sulfínil]-2-(2,6-dimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[3,4,5-trimetoxifenil]metil]sulfínil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[[3,4,5-trimetoxifenil]metil]sulfínil]-2-(4-fluorofenil)eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[[4-(trifluorometil)fenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(4-clorofenil)-1-[[[4-(trifluorometil)fenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[[[4-(trifluorometil)fenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-1-[[[2,4-diclorofenil]metil]sulfínil]-2-(4-fluoro-fenil)eteno; (1E)-1-[[[2,4-diclorofenil]metil]sulfínil]-2-(4-cloro-fenil)eteno; (1E)-1-[[[3,4-diclorofenil]metil]sulfínil]-2-(4-fluoro-fenil)eteno; (1E)-1-[[[3,4-diclorofenil]metil]sulfínil]-2-(4-cloro-fenil)eteno; (1E)-1-[[[3,4-diclorofenil] metil] sulfínil] -2-(4-bromo-fenil)eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[[4-nitrofenil]metil]sulfínil]eteno; 4-[[[1E)-2-(4-fluorofenil)vinil]-sulfínil]metil]benceno-carbonitrilo; 4-[[[1E)-2-(4-clorofenil)vinil]-sulfínil]metil]benceno-carbonitrilo; 4-[[[1E)-2-(4-bromofenil)vinil]-sulfínil]metil]benceno-carbonitrilo; (1E)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(3,4-diclorofenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2,3-diclorofenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[[4-yodofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfínil]-2-(4-yodofenil)eteno; (1E)-1-yodo[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]-2-(4-yodofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfínil]-2-(4-yodofenil)-eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfínil]-2-(4-clorofenil)eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[[[4-yodofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-1-[[[4-yodofenil]metil]sulfínil]-2-(4-nitrofenil)eteno; (1E)-1-[[[4-yodofenil]metil]sulfínil]-2-(2-nitrofenil)eteno; (1E)-2-(4-yodofenil)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-1-[[[2,4-diclorofenil]metil]sulfínil]-2-(4-yodofenil)-eteno; (1E)-2-(3,4-diclorofenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[[4-fluorofenil]-metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfínil]-eteno; (1E)-2-(2-trifluorometilfenil)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfínil]-eteno; (1E)-2-(3-trifluorometilfenil)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(4-trifluorometilfenil)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[[4-clorofenil]-metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2-trifluorometilfenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(3-trifluorometilfenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(3-metil-4-fluorofenil)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[[2,4-diclorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-1-[[[2,4-dicloro-fenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[[[4-bromofenil]-metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2-trifluorometilfenil)-1-[[[4-bromofenil]-metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(3-trifluorometilfenil)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(4-trifluorometilfenil)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[[4-cianofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[[[4-cianofenil]metil] sulfínil] eteno; (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[[[4-cianofenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[[4-metilfenil]metil]sulfínil]-eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[[[4-metilfenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[[4-metilfenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[[[4-metilfenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[[[4-metilfenil]metil]sulfínil]-eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[[4-metoxifenil]metil] sulfínil] eteno; (1E)-2-(4-clorofenil)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfínil]eteno; (1E)-2-(4-clorofenil)-1-[[[4-nitrofenil]metil]sulfínil]eteno; y sus sales.

(i) Primera sub-realización preferida de los compuestos de acuerdo con la Fórmula IC

60 De acuerdo con una sub-realización preferida de los compuestos de acuerdo con la Fórmula IC, se da a conocer un compuesto en el que:

R^a se selecciona del grupo que consiste en cloro, flúor y bromo, y está unido a la posición para del anillo al que está acoplado;

x es 0 o 1;

R^b se selecciona del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, metilo y metoxi, y está unido a la posición orto o para del anillo al que está unido; y

y es 1, 2 o 3.

5 Preferiblemente, la configuración de los sustituyentes en el doble enlace carbono-carbono es E-.

Los compuestos de acuerdo con la sub-realización preferida anterior de los compuestos de acuerdo con la Fórmula IC incluyen, por ejemplo: (1E)-2-(2-clorofenil)-1-[bencilsulfinil]eteno; (1E)-2-(4-clorofenil)-1-[bencilsulfinil]eteno; (1E)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(4-fluorofenil)-eteno; (1E)-2-(4-clorofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1E)-2-(2,4-difluorofenil)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1E)-1-[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-(4-fluorofenil)-eteno; (1E)-2-(4-bromo-fenil)-1-[[4-bromofenil]metil]sulfinil]eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]eteno; y (1E)-1-[[4-bromofenil]-metil]sulfinil]-2-(4-clorofenil)eteno.

10

(i) Segunda sub-realización preferida de los compuestos de acuerdo con la Fórmula IC

De acuerdo con una segunda sub-realización preferida de los compuestos de Fórmula IC, se da a conocer un compuesto en el que:

15 cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno y nitro, y están unidos a la posición orto o para del anillo al que están unidos; y

x es 0, 1, 2 o 3, e y es 1,2 o 3.

Preferiblemente, para la segunda sub-realización preferida de los compuestos de acuerdo con la Fórmula IC, la configuración de los sustituyentes en el doble enlace carbono-carbono es Z-.

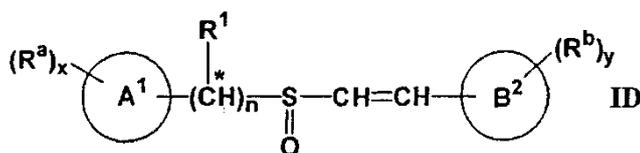
20 Los compuestos preferidos de acuerdo con la segunda sub-realización preferida de los compuestos de Fórmula IC incluyen, por ejemplo: (1Z)-2-fenil-1-[bencilsulfinil]eteno; (1Z)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-fenil-eteno; (1Z)-1-[[2-clorofenil]metil]sulfinil]-2-fenileteno; (1Z)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-fenileteno; (1Z)-2-(4-clorofenil)-1-[bencilsulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-clorofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]-sulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-clorofenil)-1-[[2-clorofenil]metil]sulfinil]-eteno; (1Z)-2-(4-clorofenil)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-eteno; (1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[bencilsulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[[2-clorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[[4-fluorofenil]metil] sulfinil] eteno; (1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[bencilsulfinil]-eteno; (1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[[2-clorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-metilfenil)-1-[bencilsulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-metilfenil)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-metilfenil)-1-[[2-clorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-metilfenil)-1-[[4-fluorofenil]-metil]sulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[[4-yodofenil]metil]-sulfinil]eteno; y sus sales.

25

30

B. B. Segunda realización de los compuestos de Fórmula IA

De acuerdo con una segunda realización de los compuestos de Fórmula IA, se da a conocer un compuesto de Fórmula ID:



35

en donde B² se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y arilo distintos de fenilo; o su sal.

Preferiblemente, B² se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, piridilo, tienil-1-dióxido, antrilo y naftilo.

Preferiblemente para los compuestos de Fórmula ID, n es 1.

40 Preferiblemente para los compuestos de Fórmula ID, R¹ es -H

Preferiblemente, para los compuestos de Fórmula ID, R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi (C₁-C₃), -CN, -NO₂ y -CF₃.

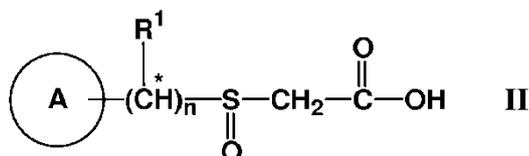
Preferiblemente, la configuración de los sustituyentes en el doble enlace carbono-carbono es E-.

45 Los compuestos preferidos de acuerdo con la segunda sub-realización de los compuestos de Fórmula IA incluyen, por ejemplo: (1E)-1-[[4-fluorofenil]-metil]sulfinil]-2-(2-piridil)eteno; (1E)-1-[[4-fluorofenil]metil]-sulfinil]-2-(3-

piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-(4-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(4-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-(2-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-(3-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-(4-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-tienil)eteno; (1E)-2-(4-bromo(2-tienil))-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1E)-2-(5-bromo(2-tienil))-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1E)-2-(5-bromo(2-tienil))-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1E)-2-(5-bromo(2-tienil))-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]eteno; 2-((1E)-2-[[[4-fluoro-fenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; 2-((1E)-2-[[[4-clorofenil]-metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; 2-((1E)-2-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-yodofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-metilfenil]-metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-trifluorometilfenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)-eteno; (1E)-1-[[[2,4-diclorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)-eteno; (1E)-1-[[[3,4-diclorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)-eteno; (1E)-1-[[[4-cianofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-nitrofenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; 3-((1E)-2-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; 3-((1E)-2-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; 3-((1E)-2-[[[4-metoxifenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; 3-((1E)-2-[[[2,4-diclorofenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]-metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-yodofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-metilfenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-trifluorometilfenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[2,4-diclorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[3,4-diclorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-cianofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-nitrofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(1,3-thiazol-2-il)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-pirrol-2-ileteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]-metil]sulfinil]-2-pirrol-2-ileteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(5-nitro(3-tienil))eteno; (1E)-1-[[[4-yodofenil]metil]sulfinil]-2-(5-nitro(3-tienil))eteno; (1E)-1-[[[2,4-diclorofenil]metil]sulfinil]-2-(5-nitro(3-tienil))eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfinil]-2-(5-nitro(3-tienil))eteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-naftil-eteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-naftil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-naftil-eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-naftil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-naftil-eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-(2-naftil)eteno; (1E)-2-(9-antril)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-eteno; (1E)-2-(9-antril)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1E)-2-(9-antril)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]eteno; y sus sales.

Nuevos intermedios sintéticos

También se describen en este documento intermedios útiles en la preparación de los compuestos de Fórmula I. Por consiguiente, se describe un compuesto intermedio de acuerdo con la Fórmula II:

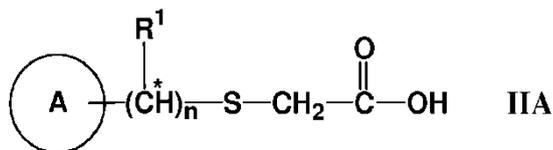


en donde:

A, n, R¹ y * son como se definen en este documento para los compuestos de la Fórmula I; o su sal.

Opcionalmente, para los compuestos de Fórmula II, A es distinto de fenilo no sustituido.

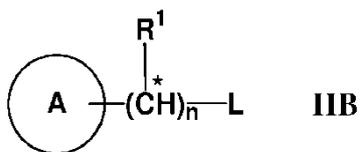
El intermedio de Fórmula II se puede preparar, por ejemplo, sometiendo a reacción un intermedio de Fórmula IIA:



en donde A, n, R¹ y * son como se definen en este documento para los compuestos de la Fórmula I; o su sal;

con un agente oxidante capaz de oxidar un sulfuro a un sulfóxido; y aislar un compuesto de Fórmula II de los productos de reacción.

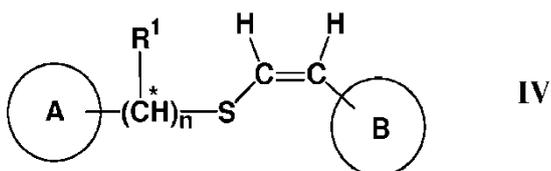
El compuesto de Fórmula IIA se puede preparar, por ejemplo, sometiendo a reacción un compuesto de Fórmula IIB:



en donde: L es un grupo saliente;

con ácido mercaptoacético; y aislar un compuesto de Fórmula IIA de los productos de reacción.

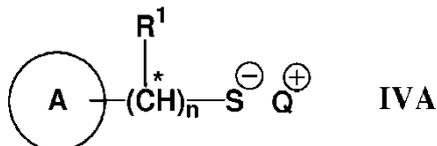
5 También se describe en este documento un compuesto intermedio de acuerdo con la Fórmula IV, útil para la preparación de sulfóxidos α,β -insaturados de Fórmula I:



en donde A, B, n, R¹ y * son como se definen en este documento para los compuestos de Fórmula I, y la configuración de los sustituyentes en los dos carbonos del doble enlace carbono-carbono es E-; o su sal.

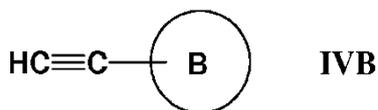
Opcionalmente, para los compuestos de Fórmula IV, A y B son distintos de fenilo no sustituido.

10 El compuesto de Fórmula IV se puede preparar, por ejemplo, sometiendo a reacción un compuesto de Fórmula IVA:



en donde Q⁺ es un contraión, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en metales alcalinos, metales alcalino térreos y metales de transición;

con un compuesto de Fórmula IVB:

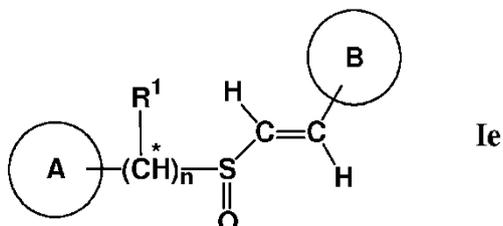


15

y aislar un compuesto de Fórmula IV de los productos de reacción.

Procedimientos para preparar los compuestos de Fórmula I

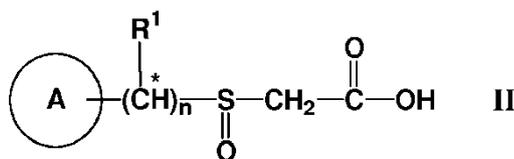
Se dan a conocer procedimientos para preparar los compuestos de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con dicha realización, un compuesto de Fórmula Ie:



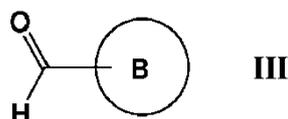
20

en donde A, B, R¹ y n son como se definen en este documento;

se prepara sometiendo a reacción un compuesto de Fórmula II:

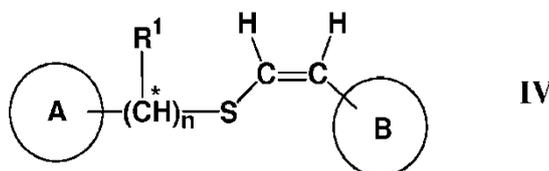


en donde A es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; n es 0 o 1; y R¹ es -H, -hidrocarbilo (C₁-C₈), -CN, -CO₂ alquilo (C₁-C₆) o halo-alquilo (C₁-C₆); con un compuesto de Fórmula III:



- 5 en donde B es arilo sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;
y aislar un compuesto de Fórmula Ie de los productos de reacción.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, un compuesto de Fórmula Ie se prepara sometiendo a reacción un compuesto de Fórmula IV:



- 10 en donde A es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
B es arilo sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;
n es 0 o 1; y

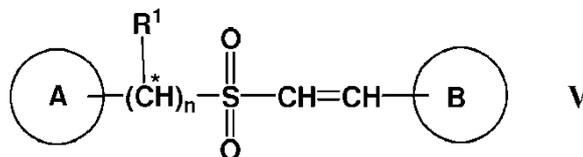
R¹ es -H, -hidrocarbilo (C₁-C₈), -CN, -CO₂-alquilo (C₁-C₆) o halo-alquilo (C₁-C₆);

- 15 con un agente oxidante capaz de oxidar un sulfuro a un sulfóxido; y aislar un compuesto de Fórmula IZ de los productos de reacción.

Procedimiento en donde un compuesto de acuerdo con la Fórmula I se emplea como un intermedio químico

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se pueden emplear como intermedios químicos en la preparación de sulfonas α,β-insaturadas.

En dicho ejemplo, un compuesto de acuerdo con la Fórmula V:

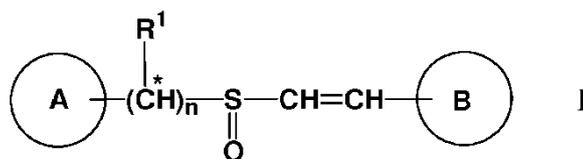


- 20 en donde A, B, n, R¹ y * son como se definen para los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, y la configuración de los sustituyentes en el doble enlace carbono-carbono es o bien E- o Z-, o su sal; se prepara mediante las etapas de:

- 25 1. (a) someter a reacción un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, como se define en este documento, con por lo menos un agente oxidante capaz de oxidar un sulfóxido a una sulfona; y
2. (b) aislar un compuesto de acuerdo con la Fórmula V a partir de los productos de reacción.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I

De acuerdo con otra realización de la invención, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en donde el anillo A, el anillo B, R^1 , y * son como se describieron anteriormente para la Fórmula I; o una sal de dicho compuesto.

5 Incluso en otra realización de la invención, se da a conocer un conjugado de la Fórmula I-L-Ab en donde I es un compuesto de Fórmula I; Ab es un anticuerpo; y -L- es un enlace covalente sencillo o un grupo de unión que une covalentemente dicho compuesto de Fórmula I a dicho anticuerpo.

De acuerdo con sub-realizaciones de sus conjugados, el compuesto de Fórmula I que forma el conjugado es un compuesto de Fórmula Ie, Iz o IA.

10 En una sub-realización preferida de los conjugados anteriormente mencionados, el anticuerpo (Ab) es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal mono-específico.

En sub-realizaciones más preferidas de los conjugados anteriormente mencionados, el anticuerpo (Ab) es un anticuerpo específico de tumores.

Se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y por lo menos un conjugado de acuerdo con la Fórmula I-L-Ab.

15 También se describe en este documento un compuesto de Fórmula I derivado como un sustrato para una enzima β -lactamasa.

Métodos de tratamiento

20 De acuerdo con otra realización de la invención, se da a conocer el uso de un compuesto de Fórmula I, o su sal, o conjugado de Fórmula I-L-Ab, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, particularmente cáncer.

De acuerdo con otra realización de la invención, se da a conocer el uso de un compuesto de Fórmula I, o su sal, o conjugado de Fórmula I-L-Ab, para la fabricación de un medicamento para inducir la apoptosis de células tumorales en un individuo afectado con cáncer.

25 También se describe en este documento un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un individuo afectado con cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I, o por lo menos un conjugado de la Fórmula I-L-Ab, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 También se describe en este documento un método para reducir o eliminar los efectos de la radiación ionizante en células normales en un individuo que ha incurrido o conlleva riesgo de incurrir en la exposición a la radiación ionizante. Este método comprende administrar al individuo o bien antes o después de la exposición a la radiación ionizante, por lo menos un compuesto de Fórmula I, solo o combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 También se describe en este documento un método para aumentar de modo seguro la dosis de radiación ionizante terapéutica utilizada en el tratamiento del cáncer u otro trastorno proliferativo, que comprende administrar una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto radioprotector de Fórmula I, solo o combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Este compuesto radioprotector induce un fenotipo radiorresistente temporal en el tejido normal del individuo.

40 También se describe en este documento un método para tratar a un individuo que ha incurrido, o conlleva riesgo de incurrir, en daño de radiación remediable por la exposición a la radiación ionizante. Este método comprende administrar una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto radioprotector de Fórmula I, solo o combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, o bien antes o después de que el individuo incurra en daño de radiación remediable por exposición a radiación ionizante.

45 De acuerdo con otras realizaciones de la invención, se da a conocer el uso de por lo menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o por lo menos un conjugado de acuerdo con la Fórmula I-L-Ab, o bien solo o como parte de una composición farmacéutica, para la preparación de un medicamento para:

1. (a) inducir la apoptosis de células tumorales en un individuo afectado con cáncer; o

2. (b) reducir o eliminar los efectos de la radiación ionizante en células normales en un individuo que ha incurrido o conlleva riesgo de incurrir en exposición a la radiación ionizante.

5 También se describe el uso de por lo menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o por lo menos un conjugado de acuerdo con la Fórmula I-L-Ab, o bien solo o como parte de una composición farmacéutica, para la preparación de un medicamento para:

(c) tratar un trastorno proliferativo en un individuo afectado con un trastorno proliferativo;

(d) inhibir el crecimiento de células tumorales en un individuo afectado con cáncer;

(e) tratar a un individuo que ha incurrido, o que conlleva riesgo de incurrir en daño de radiación remediable por exposición a la radiación ionizante;

10 (f) aumentar de modo seguro la dosis de radiación ionizante terapéutica utilizada en el tratamiento del cáncer u otro trastorno proliferativo; o

(g) proteger a un individuo contra los efectos secundarios citotóxicos de la administración de un agente citotóxico.

También se describe en este documento un método para tratar a un individuo para un trastorno proliferativo, particularmente cáncer, que comprende:

15 1. (1) administrar al individuo una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto radioprotector de Fórmula I, o por lo menos un conjugado de Fórmula I-L-Ab; y

2. (2) administrar una cantidad eficaz de radiación ionizante terapéutica.

De acuerdo con otra realización de la invención, se da a conocer un método *ex vivo* para reducir la cantidad de células malignas en la médula ósea de un individuo, que comprende

20 1. (1) administrar una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto radioprotector de Fórmula I, a una parte de la médula ósea del individuo que ha sido extirpada del individuo; y

2. (2) irradiar la médula ósea extirpada con una cantidad eficaz de radiación ionizante.

Un método de tratamiento implica reducir la cantidad de células malignas en la médula ósea de un individuo, de forma tal que la médula ósea irradiada se pueda usar para reemplazar a la médula ósea extirpada.

25 De acuerdo con otra realización de la invención, se da a conocer el uso de un compuesto de Fórmula I, o su sal, para la elaboración de un medicamento para proteger a un individuo contra los efectos secundarios citotóxicos de un inhibidor del ciclo celular de la fase mitótica o un inhibidor de topoisomerasa, en donde dicho medicamento es para la administración a dicho individuo antes de la administración del agente citotóxico, en donde el inhibidor del ciclo celular de la fase mitótica o el inhibidor de topoisomerasa no es un compuesto de Fórmula I.

30 Los inhibidores de la fase mitótica incluyen, aunque sin limitarse a ello, vinca-alcaloides, p. ej., vincristina y vinblastina, particularmente vincristina; taxanos, p. ej. paclitaxel y análogos de paclitaxel, particularmente paclitaxel; macrólidos naturales, p. ej. rizoxina, maitansina, ansamitocin P-3, fomopsin A, dolastatina 10 y halihondina B; colquicina y derivados de colquicina.

35 Paclitaxel es un fármaco anti-mitótico actualmente utilizado como tratamiento inicial del cáncer de ovario, mama y pulmón, con éxito moderado. La vincristina es un fármaco antimitótico consolidado utilizado para el tratamiento del cáncer de mama, linfoma de Hodgkin y cáncer pediátrico.

Los inhibidores de topoisomerasa pueden ser inhibidores de topoisomerasa I, topoisomerasa II o ambos. Los inhibidores de topoisomerasa I incluyen, aunque sin limitarse a ello, adriamicina y etopósido. Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, aunque sin limitarse a ello, camptotecina, irinotecano, topotecano y mitoxantrona.

40 También se describe en este documento un método para tratar a un individuo por un trastorno proliferativo, particularmente cáncer, que comprende:

1. (1) administrar al individuo una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto citoprotector de Fórmula I, o por lo menos un conjugado de Fórmula I-L-Ab; y

45 2. (2) administrar una cantidad eficaz de por lo menos un inhibidor de la fase celular mitótica o inhibidor de topoisomerasa después de la administración de por lo menos un compuesto citoprotector de Fórmula I, o por lo menos un conjugado de Fórmula I-L-Ab;.

Descripción detallada de la invención

Tratamiento de trastornos proliferativos

De acuerdo con la presente invención, se cree que los sulfóxidos α,β -insaturados y sus sales inhiben selectivamente la proliferación de células de cáncer, e inactivan diversos tipos de células tumorales sin inactivar (o inactivando en forma reducida) las células normales. Se cree que las células son inactivadas a concentraciones en las que las células normales pueden ser temporalmente capturadas pero no inactivadas.

- 5 Los compuestos de la invención se pueden administrar a individuos (mamíferos, incluidos animales y seres humanos) afectados con cáncer.

- Se cree que los compuestos de la invención inhiben la proliferación de células tumorales y que, en algunos compuestos, inducen la muerte celular. Se cree que la muerte celular resulta en la inducción de la apoptosis. Se cree que los compuestos son eficaces contra una amplia gama de tipos de tumores, incluidos, aunque sin limitarse a ello, los siguientes: cáncer de ovario; cáncer de cuello uterino; cáncer de mama; cáncer de próstata; cáncer de testículo; cáncer de pulmón; cáncer renal; cáncer colorrectal; cáncer de piel; cáncer de cerebro; leucemia, incluida leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda y leucemia linfocítica crónica.

Más particularmente, los tipos de cáncer que se pueden tratar con los compuestos, composiciones y métodos de la invención incluyen, aunque sin limitarse a ello:

- 15 Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomioma, liposarcoma), mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma;

de pulmón: carcinoma broncogénico (adenocarcinoma de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas), alveolar (bronquiolar) carcinoma, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;

- 20 gastrointestinal: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), de intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), de intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma);

- 25 del aparato genitourinario: de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), de vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides y lipoma);

- 30 de hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma;

de hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma maligno de células gigantes, osteocronofroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;

- 35 del sistema nervioso central del cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), de las meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma);

- 40 ginecológicos: del útero (carcinoma endometrial), del cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides

- 45 rhabdomioma embrionario], de las trompas de Falopio (carcinoma);
hematológicos: de la sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno] y macroglobulinemia de Waldenström;

- 50 de piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y de las glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

El cáncer puede consistir en tumores sólidos que pueden o no ser metastásicos. El cáncer puede también ocurrir, como en la leucemia, como un tejido difuso. Por lo tanto, la expresión "célula tumoral" como se describe en este documento, incluye una célula afectada por uno cualquiera de los trastornos anteriormente identificados.

Se cree que los compuestos son también útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos no cancerosos, es decir, trastornos proliferativos que se caracterizan por indicaciones benignas. Dichos trastornos pueden además conocerse como "citoproliferativos" o "hiperproliferativos" en el sentido que las células son elaboradas por el cuerpo a una velocidad atípicamente elevada. Los trastornos proliferativos no cancerosos que se creen tratables con los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo: hemangiomas en recién nacidos, esclerosis múltiples progresivas secundarias, aterosclerosis, enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis, formación de queloides, enfermedad de Paget óseas, enfermedad fibroquística de la mama, fibroides uterinas, fibrosis de Peyronie, fibrosis de Dupuytren, restenosis, enfermedad mamaria proliferativa benigna, hiperplasia prostática benigna, trastorno linfoproliferativo unido a X (enfermedad de Duncan), trastorno linfoproliferativo post-trasplante (PTLD), degeneración macular y retinopatías tales como retinopatía diabética y vitreorretinopatía (PVR)

Otros trastornos proliferativos no cancerosos que se cree son tratables con los compuestos de la invención incluyen células linfoproliferativas pre-cancerosas asociadas con un riesgo elevado de progresión a un trastorno canceroso. Muchos trastornos linfoproliferativos no cancerosos se asocian con infecciones víricas latentes tales como virus de Epstein-Barr (EBV) y Hepatitis C. Estos trastornos a menudo comienzan como una patología benigna y progresan a neoplasia linfóide como una función del tiempo.

Se cree que el tratamiento de células tumorales con los compuestos sulfóxido α,β -insaturados de la invención conduce a la inhibición de la proliferación celular e inducción de muerte celular apoptótica.

Tratamiento radioprotector

También se cree que los compuestos de la invención protegen a las células y los tejidos normales contra los efectos de la exposición aguda y crónica a la radiación ionizante.

Los individuos pueden estar expuestos a la radiación ionizante cuando se someten a irradiación terapéutica para el tratamiento de trastornos proliferativos. Se cree que los compuestos son eficaces para proteger las células normales durante la irradiación terapéutica de los tejidos anormales. Se cree que los compuestos son útiles para proteger a las células normales durante el tratamiento de radiación para leucemia, especialmente en la purga de células malignas de injertos de médula ósea autóloga con radiación ionizante.

La radiación ionizante terapéutica se puede administrar a un individuo en cualquier esquema y en cualquier dosis consecuente con el curso de tratamiento prescrito, siempre y cuando el compuesto radioprotector de la invención se administre antes de la radiación. El curso de tratamiento difiere de uno individuo a otro, y los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente la dosis y el esquema de radiación terapéutico apropiado en una situación clínica determinada.

Tratamiento quimioprotector

Además, se cree que los compuestos de la presente invención protegen a las células y los tejidos normales contra los efectos de la exposición a agentes citotóxicos tales como, por ejemplo, inhibidores del ciclo celular de fase mitótica e inhibidores de topoisomerasa.

Inhibidores del ciclo celular de la fase mitótica

La descripción usual del ciclo celular describe el ciclo en términos de un ciclo que consiste en una serie de fases - interfase y fase M (mitótica) - y la subdivisión de la interfase en las veces en que procede la síntesis de ADN, conocida como la fase S (para fase de síntesis), y los huecos que separan la fase S de la mitosis. G1 es el hueco después de la mitosis pero antes de que comience la síntesis de ADN, y G2 es el hueco después de completar la síntesis de ADN antes de la mitosis y la división celular. La interfase se compone por lo tanto por fases sucesivas G1, S y G2, y normalmente comprende 90% o más del tiempo del ciclo celular total. La fase M consiste en la división nuclear (mitosis) y la división citoplásmica (citocinesis). Durante la etapa temprana de la fase M, los cromosomas replicados se condensan de su condición de interfase extendida. La envoltura nuclear se rompe, y cada cromosoma se somete a movimientos que resultan en la separación de pares de cromátidas hermanas a medida que se dividen los contenidos nucleares. Se forman entonces dos nuevas envolturas nucleares, y el citoplasma se divide para generar dos células hijas, cada una con un núcleo individual. Este proceso de citocinesis termina la fase M y marca el comienzo de la interfase del siguiente ciclo celular. Las células hijas que resultan de completar la fase M comienzan la interfase de un nuevo ciclo.

Un inhibidor del ciclo celular de fase mitótica es un agente químico cuyo mecanismo de acción incluye la inhibición de un pasaje de células a través de cualquier porción de la fase mitótica (M) del ciclo celular. Dichos agentes incluyen, a modo de ejemplo y no limitativo, taxanos, tales como paclitaxel y sus análogos; vinca-alcaloides tales como vincristina y vinblastina; colquicina; estramustina; y macrólidos naturales tales como rizoxina, maitansina, ansamitocin P-3, fomopsin A, dolastatina 10 y halihondina B;

Paclitaxel es un fármaco anti-mitótico actualmente utilizado como tratamiento inicial del cáncer de ovario, mama y pulmón, con éxito moderado. La vincristina es un fármaco antimitótico consolidado utilizado para el tratamiento del cáncer de mama, linfoma de Hodgkin y cáncer pediátrico.

Inhibidores de topoisomerasa

- 5 Un inhibidor de topoisomerasa es un agente químico cuyo mecanismo de acción incluye interferir con la función de una topoisomerasa.

Las topoisomerasas constituyen un grupo de enzimas que catalizan la conversión del ADN de una forma topológica a otra introduciendo rupturas transitorias en una o ambas hebras de un complejo de ADN. Los isómeros topológicos son moléculas que difieren solamente en su estado de superbobinado. Las topoisomerasas sirven para aliviar el estrés torsional durante la replicación y la transcripción. Alteran la estructura del ADN, pero no la secuencia.

Se han descritos tres tipos distintos de topoisomerasas en seres humanos. Son topoisomerasa I (monómero de 91 kDa) y topoisomerasa II, que además se subclasifican como II α (dímero de 170 kDa), y II β (dímero de 180 kDa). Los tres tipos distintos son codificados por genes en tres cromosomas separados. Los organismos más simples poseen solamente topoisomerasa I; no obstante, los organismos superiores tienen los tres tipos de topoisomerasas. Si bien la topoisomerasa II α está presente en todas las eucariotas, II β está presente en vertebrados y parece estar más asociada con la diferenciación que con la proliferación celular. La topoisomerasa II β parece ser muy homóloga al tipo II α .

Las topoisomerasas actúan catalizando la ruptura y reuniendo las reacciones en el esqueleto de fosfodiéster de las moléculas de ADN. La topoisomerasa I escinde reversiblemente una sola hebra en la molécula de ADN dúplex, mientras que la topoisomerasa II rompe y vuelve a unir ambas hebras de ADN. Se cree que estas reacciones proceden mediante intermedios de reacción transitoria, conocidos como "complejos escindibles", en donde las enzimas (o subunidades enzimáticas) forman enlaces covalentes que implican una tirosina y el enlace fosfodiéster escindido del esqueleto del sustrato de ADN.

Las topoisomerasas se han convertido en dianas quimioterapéuticas importantes para el tratamiento del cáncer. Se describe que la camptotecina y sus derivados actúan específicamente al nivel del complejo de topoisomerasa I - ADN y estimulan la escisión de ADN. Los agentes, tales como β -lapachona, actúan bloqueando la formación del complejo de topoisomerasa I - ADN. Se han desarrollado varios compuestos nuevos que pueden dirigir las isoformas de topoisomerasa I o topoisomerasa II α -II β , o los tres tipos de topoisomerasas. La inhibición de la topoisomerasa II se considera más difícil debido a la complejidad de las interacciones. La mayoría de los inhibidores de topoisomerasa II bloquean la etapa de ligadura, conduciendo a "complejos escindibles" estabilizados entre el ADN y la enzima. La mayoría de los inhibidores de enzimas funcionan acoplándose al sitio activo de la enzima o cerca del sitio alostérico para bloquear la reacción del sustrato normal. La inhibición de la topoisomerasa II implica dos partes: la parte aromática de la molécula inhibidora se intercala entre los pares de bases de ADN y otra porción más polar interactúa con la topoisomerasa. Ya que los inhibidores de topoisomerasa II (p. ej. doxorubicina y etopósido) actúan como veneno en lugar de inhibidores competitivos clásicos, su acción depende del nivel de la enzima en las células. Las células de rápida proliferación, que contienen niveles relativamente superiores de topoisomerasa II, parecen ser más sensibles a estos agentes. Por otra parte, las células diferenciadas tienen niveles de topoisomerasa II relativamente bajos y son mucho más resistentes a la acción de estos inhibidores.

Los inhibidores de topoisomerasa I incluyen, por ejemplo, adriamicina, etopósido, β -lapachona (Calbiochem núm. 428022), AG-555 (Calbiochem núm. 112270), 10-hidroxicamptotecina (Calbiochem núm. 390238), AG-1387 (Calbiochem núm. 658520), rebeccamicina (Calbiochem núm. 553700), nogalamicina (Calbiochem núm. 488200) y topotecan (Calbiochem núm. 614800).

Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, por ejemplo, camptotecina, irinotecano y topotecano, amsacrina (Calbiochem núm. 171350), ácido aurintricarboxílico (Calbiochem núm. 189400), bruneomicina (Calbiochem núm. 571120), elipticina (Calbiochem núm. 324688), epirubicina (Calbiochem núm. 324905), etopósido (Calbiochem núm. 341205), genisteína (Calbiochem núm. 345834) y merbarona (Calbiochem núm. 445800).

Los inhibidores de topoisomerasa I y II incluyen, por ejemplo, aclarrubicina (Calbiochem núm. 112270), congocidina (Calbiochem núm. 480676), daunomicina (Calbiochem núm. 251800), ácido ellágico (Calbiochem núm. 324683) y suramin (Calbiochem núm. 574625).

- 50 Sulfóxidos α,β -insaturados de la invención

Los compuestos de la presente invención difieren de otros agentes citoprotectores conocidos en el sentido que se cree que no solamente protegen a las células normales, sino que además son operativamente citotóxicos en las células tumorales. En las células normales, se cree que los compuestos citoprotectores de la invención inducen un estado de reposo reversible que torna las células normales relativamente resistentes al efecto citotóxico de los inhibidores del ciclo celular de la fase mitótica y los inhibidores de topoisomerasa.

Además, sin desear estar influenciados por ninguna teoría, los sulfóxidos de la presente invención se pueden metabolizar a metabolitos activos, en donde dicho metabolismo incluye, aunque sin limitarse a ello, oxidación del resto sulfóxido a una sulfona. La actividad biológica de las sulfonas α,β -insaturadas, incluida la actividad antiproliferativa, la actividad de radioprotección y la actividad quimioprotectora, se describe en las patentes de EE. UU.: 6.201154, 6.359.013, 6.414.034, 6.486210, 6.541.475, 6.548.553, 6.576.675, 6.599.932y en las publicaciones PCT: WO 02069892A3, WO 03064616A2, WO 03072062A2 y WO 03072063A2.

Los sistemas de anillos A y B de los compuestos de la invención están opcionalmente sustituidos.

Los anillos arilo y heteroarilo A y B son preferiblemente mono-, di- o tri sustituidos, pero pueden ser totalmente sustituidos, es decir, en donde cada átomo de hidrógeno del anillo en A y B se puede reemplazar con un sustituyente.

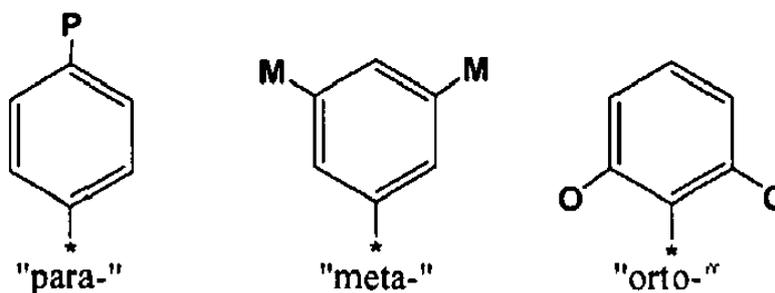
El patrón de sustitución para los hidrógenos del anillo de A y B de Fórmula I puede comprender cualquier patrón de sustitución. Por ejemplo, en un anillo de fenilo A o B, la tri-sustitución puede comprender la sustitución en las posiciones 2, 3 y 4, en las posiciones 2, 4 y 5, en las posiciones 3, 4 y 5, en las posiciones 2, 5 y 6 o en las posiciones 2, 4 y 6. Asimismo, el patrón de tetra-sustitución de un anillo de fenilo A o B puede comprender, por ejemplo, la sustitución en las posiciones 2, 3, 4 y 5, en las posiciones 2, 4, 5 y 6 o en las posiciones 2, 3, 5 y 6. La di-sustitución de un anillo de fenilo A o B puede comprender la sustitución, por ejemplo, en las posiciones 2 y 3, en las posiciones 2 y 4, en las posiciones 2 y 5, en las posiciones 2 y 6, en las posiciones 3 y 4, en las posiciones 3 y 5 o en las posiciones 3 y 6.

El patrón de sustitución en un anillo del heteroarilo de cinco miembros A o B debe también explicar el número de heteroátomos contenidos en el anillo heteroaromático y el punto de sujeción del anillo del heteroarilo. La sustitución en un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene un heteroátomo, en donde el anillo del heteroarilo está unido mediante su posición dos, sirve para ejemplificar la variedad de patrones de sustitución. La sustitución en el anillo del heteroarilo de cinco miembros antes mencionado puede ser, por ejemplo, en la posición 3, 4 o 5 para monosustitución; y en las posiciones 3 y 4, las posiciones 3 y 5 o las posiciones 4 y 5 para di-sustitución.

Si un anillo de fenilo A o B está mono-sustituido, el sustituyente está preferiblemente ubicado en la posición orto o para. Si un anillo de fenilo A o B está di-sustituido, los sustituyentes están preferiblemente ubicados en las posiciones orto y para, o en las posiciones meta y para.

De acuerdo con ciertas realizaciones preferidas, la posición meta y para del anillo arilo o heteroarilo A de Fórmula I está sustituida. Preferiblemente, el sustituyente para es halógeno o alcoxi (C_1-C_6), y el sustituyente meta es amino, alquilamino, acilamino o sulfonilamino en estas realizaciones

Además de los términos "para-", "meta-" y "orto-", las posiciones de sustitución en un anillo se pueden ilustrar con un sistema de numeración. No obstante, los sistemas de numeración a menudo no coinciden entre los distintos sistemas de anillos. En sistemas aromáticos de seis miembros, las disposiciones espaciales se especifican como se describió anteriormente con la nomenclatura común "para" para la sustitución 1,4, "meta" para la sustitución 1,3 y "orto" para la sustitución 1,2, como se expone a continuación en el Esquema 3.

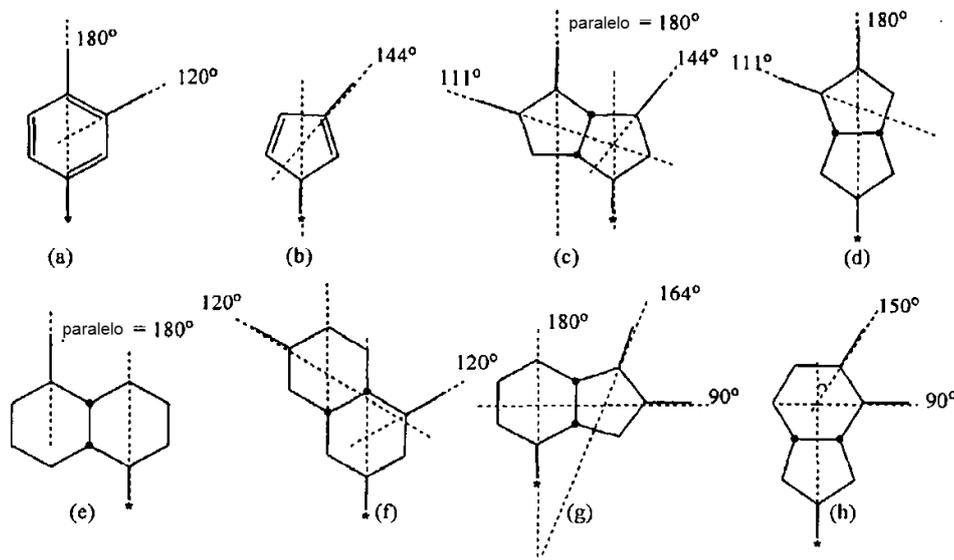


Esquema 3

Dado que los anillos aromáticos son esencialmente planos, estas designaciones esencialmente definen las posiciones geométricas en un anillo de seis miembros que podría comunicarse geoméricamente, es decir, el sustituyente orto forma un ángulo plano de 60° con un sustituyente de referencia al que se hace referencia como orto. Asimismo, un sustituyente meta define un ángulo plano de 120° y un sustituyente para define un ángulo de 180° .

Para designar patrones sustituyentes en un modo general para cualquier sistema de anillos plano, la nomenclatura orto-meta-para es solamente descriptiva para monociclos de seis miembros, es decir, no hay sustituyente "para" en un anillo aromático de cinco miembros o un anillo bicíclico. No obstante, la definición de un ángulo plano o un intervalo de ángulos planos entre dos sustituyentes es una convención que comunica fácilmente un patrón de sustitución particular que es independiente de la naturaleza del anillo particular implicado. Por lo tanto, un

5 sustituyente para en un anillo aromático de seis miembros está muy aproximado en otros anillos mono o bicíclicos planos mediante cualquier sustituyente que, con el sustituyente de referencia, forma un ángulo plano entre aproximadamente 144° y aproximadamente 180°. Asimismo, un sustituyente meta en un anillo aromático de seis miembros muy aproximado en otros anillos mono o bicíclicos planos mediante cualquier sustituyente que, con el sustituyente de referencia, forma un ángulo plano entre aproximadamente 90° y aproximadamente 144°. Varios ejemplos de patrones de sustituyentes que podrían comunicarse de este modo se exponen en el Esquema 4.



Esquema 4

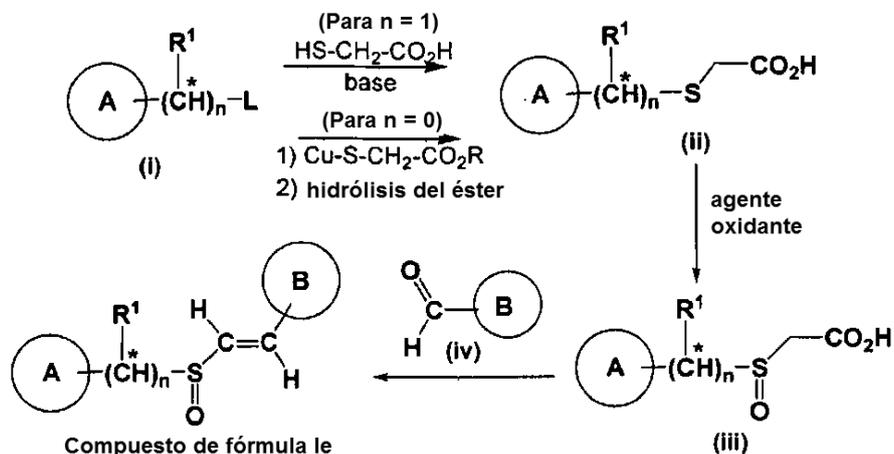
10 En algunos casos, no se forma un verdadero ángulo entre un sustituyente y un sustituyente de referencia. Un ejemplo de esto es un sistema naftaleno sustituido en las posiciones 1- y 5- como se muestra en la estructura (e) anteriormente expuesta. En la estructura (e) no hay intersección geométrica entre las líneas definidas por los enlaces de las posiciones 1- y 5-. No obstante, es razonable considerar estos enlaces "paralelos" como definiendo un ángulo de 180° y por lo tanto aproximándose a la disposición para de un anillo plano de seis miembros.

Preparación de los compuestos de la invención

15 Los sulfóxidos α,β -insaturados de Fórmula I se pueden preparar por métodos de química orgánica sintética dentro de la capacidad de un químico con experiencia en la técnica. Los compuestos de Fórmula Ie y de Fórmula Iz se preparan preferiblemente mediante procedimientos que son selectivos para la preparación de (E)- o (Z)- olefinas, respectivamente.

Preparación de los compuestos (E) de la invención

20 Una preparación preferida de los sulfóxidos (E)- α,β -insaturados de Fórmula Ie es mediante la condensación de Knoevenagel de B-aldehídos (iv) con ácidos A-(CHR¹)_n-sulfinil acéticos (iii), de acuerdo con el Esquema 5 que sigue, en donde A, B, n y R¹ son como se definen para la Fórmula I, anterior.



Esquema 5

De acuerdo con el Esquema 5, el ácido A-(CHR¹)_n-sulfuro acético (ii) (para los compuestos en los que n es 1) se forma por la reacción de una sal adecuada de ácido tioglicólico y un compuesto A-(CHR¹)_n-L (i), en donde A, n y R¹ son como se definen en este documento y L es un grupo saliente adecuado. Las sales de tioglicolato adecuadas incluyen sales de metal alcalino tales como sales de sodio y potasio. Los grupos salientes adecuados para (i) incluyen, por ejemplo, halógeno, tosilo, nosilo, trifilo o mesilo. La reacción preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente polar, más preferiblemente un alcohol alquílico (C₁-C₄), p. ej. metanol. La reacción preferiblemente se lleva a cabo a temperatura mayor que ambiente, más preferiblemente mayor que la temperatura de reflujo del disolvente.

Para los compuestos de fórmula (ii) en el Esquema 5 en donde n es cero, el correspondiente ácido aril o heteroaril sulfuro acético se puede preparar por adición de una sal de cobre de éster de ácido tioglicólico, en donde R es un grupo alquilo, preferiblemente alquilo (C₁-C₆), más preferiblemente, metilo, etilo o t-butilo, hasta un intermedio de fórmula (i) en donde n es 1. La reacción preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente básico tal como, por ejemplo, piridina, quinolina o lutidina, o un disolvente aprótico polar tal como, por ejemplo, dimetil formamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), tetraglima, N-metilpirrolidinona (NMP) o hexametilfosforamida (HMPA) a una temperatura elevada, preferiblemente mayor que 50°C, más preferiblemente mayor que 100°C.

Alternativamente, para los compuestos de fórmula (ii) en el Esquema 5 en donde n es cero, el correspondiente ácido aril o heteroaril sulfuro acético se puede preparar por adición de un éster de ácido tioglicólico, preferiblemente un éster de alquilo (C₁-C₆), más preferiblemente, un éster metílico, etílico o t-butílico, a un intermedio de fórmula (i) en donde n es cero y L es un halógeno, preferiblemente cloro o bromo. La reacción se puede catalizar con un catalizador de paladio o níquel de valencia cero, preferiblemente un catalizador de paladio estable al aire, más preferiblemente dihidrógeno dicloro-bis-(di-*terc*-butilfosfino(P))dipaladato(2-) [391663-95-7] o dihidrógeno di-p-cloro-tetrakis-(di-*terc*-butilfosfinito(P))dipaladato(2-) [391708-31-8]. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, preferiblemente *terc*-butóxido de sodio. La reacción preferiblemente se realiza en presencia de un disolvente adecuado, preferiblemente un disolvente que tiene un punto de ebullición mayor que 50° C, más preferiblemente un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tolueno, xileno, mesitileno, DMF, NMP y THF. Véase, Li et al., J. Org. Chem., 2001, 66, 8677-8681; y Li et al., J. Org. Chem., 2002, 67, 3643-3650,

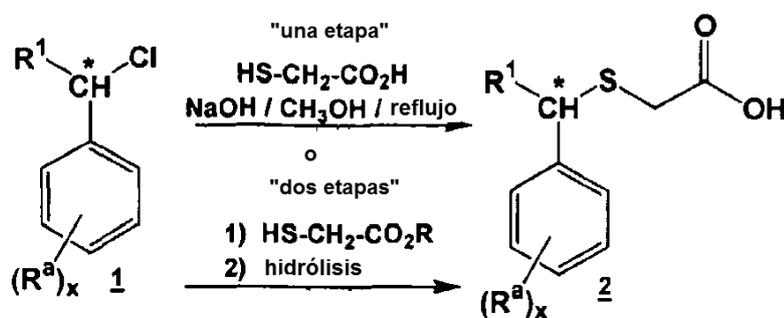
El compuesto de ácido sulfuro acético (ii) en el Esquema 5 se puede oxidar luego con un agente oxidante adecuado para dar un correspondiente compuesto de ácido sulfinil acético (iii). Un agente de oxidación adecuado es cualquier oxidante capaz de oxidar selectivamente un sulfuro a un sulfóxido. Los ejemplos incluyen ácido 3-cloroperbenzoico (MCPBA) (Aldrich 27,303-1) y peroximonosulfato de potasio (Aldrich 22,803-6). La oxidación preferiblemente se realiza a baja temperatura, preferiblemente entre -40°C y 0°C. La reacción preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados son preferiblemente disolventes orgánicos no polares, más preferiblemente disolventes halogenados, p. ej., diclorometano (DCM).

La condensación de (iii) con los B-aldehídos (iv) mediante una reacción Knoevenagel en presencia de bencilamina y ácido acético glacial produce el sulfóxido (E)-α,β-insaturado deseado de Fórmula Ie.

El siguiente es un procedimiento de síntesis de dos partes más detallado para preparar los sulfóxidos α,β-insaturados de Fórmula I, (E)-A-CHR¹SOCH=CH-B, de acuerdo con el Esquema 5 anterior mediante un ácido sulfonilacético intermedio (iii). Los siguientes procedimientos de síntesis muestran la síntesis de los compuestos en los que A y B son ambos fenilo. No obstante, los procedimientos son ilustrativos de los compuestos de Fórmula I que comprende otros anillos arilo y heteroarilo A y B.

Procedimiento general 1: Síntesis de (E)-α,β sulfóxidos insaturados

EtapA. Síntesis de ácido benciltioacético sustituido:



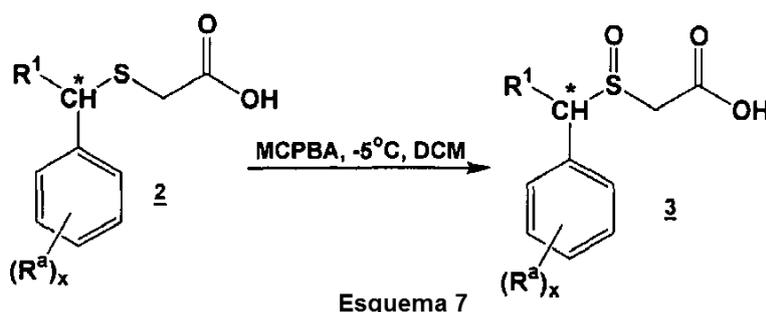
Esquema 6

De acuerdo con el Esquema 6, a una disolución fría (0° C) de hidróxido sódico (40 g, 1 mol) en metanol (500 ml), se le añade ácido tioglicólico (46 g, 0,5 mol) lentamente en 30 minutos. El tioglicolato sódico precipitado formado así se disuelve agitando y calentando la mezcla de reacción hasta aproximadamente 50° C. La disolución se enfría luego

hasta temperatura ambiente. Se añade cloruro de bencilo sustituido 1 (80,5 g, 0,5 mol) en porciones para atenuar la naturaleza exotérmica de la reacción. La mezcla de reacción resultante se calienta luego a reflujo durante 2 horas, luego se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en hielo triturado (1 Kg) que contiene ácido clorhídrico concentrado (100 ml). Se forma un precipitado blanco sólido. El precipitado se filtra, se lava con agua enfriada con hielo y se seca al vacío para dar un ácido benciltioacético 2.

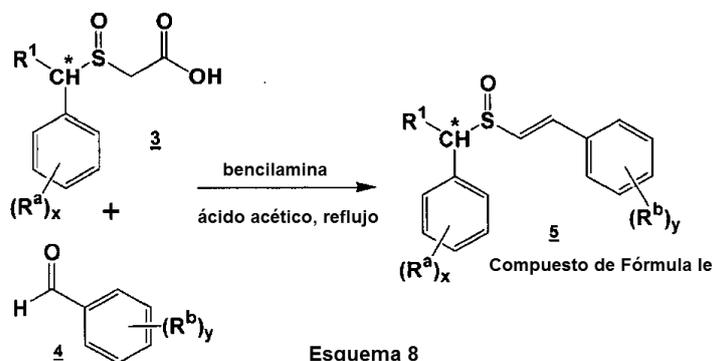
De acuerdo con una alternativa a la etapa A anterior, los intermedios de ácido benciltioacético 2 se pueden generar mediante la ruta de dos etapas que se muestra en el Esquema 6, sustituyendo ácido tioglicólico por éster de tioglicolato (HS-CH₂CO₂R), en donde R es un grupo alquilo, típicamente alquilo (C₁-C₆). La reacción de este reactivo de éster resulta en la formación de un intermedio de alquiltioacetato que puede hidrolizarse posteriormente para dar el correspondiente ácido benciltioacético 2.

Etapa B. Síntesis de ácido bencilsulfinilacético sustituido 3:



De acuerdo con el Esquema 7, a una disolución enfriada de un ácido benciltioacético 2 (10 mmol) en diclorometano anhidro (DCM) (15 ml) se le añade MCPBA (20 mmol, 50% concentración base, Lancaster). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente -5°C durante 6 horas. El ácido 3-clorobenzoico precipitado se extrae por filtración. El filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Después de eliminar el disolvente, el ácido bencilsulfinilacético sustituido 3 se purifica o bien por cristalización o por cromatografía en gel de sílice.

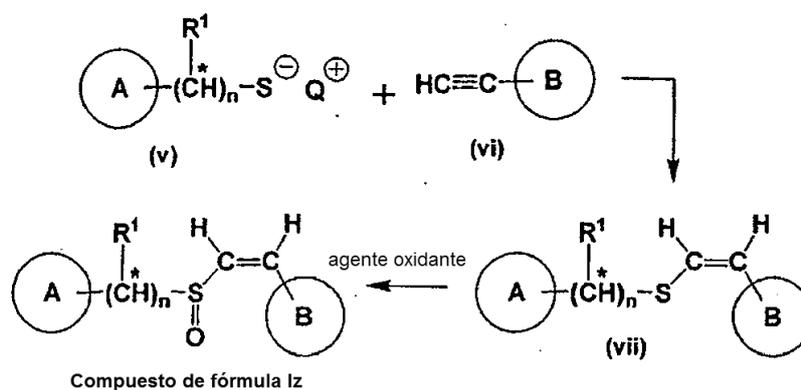
Etapa C. Síntesis de sulfóxidos de estililbencilo (E)-sustituidos 5:



De acuerdo con el Esquema 8, una disolución del ácido bencilsulfinilacético sustituido

3 (20 mmol) en ácido acético glaciar (20 ml) se trata con un benzaldehído sustituido 4 (20 mmol) en presencia de una cantidad catalítica de bencilamina (0,5 ml). La mezcla de reacción resultante se calienta a reflujo durante 6 horas y luego se enfría hasta temperatura ambiente. Después de enfriar, se añade éter (100 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se lava sucesivamente con hidrógeno carbonato sódico acuoso (3 x 30 ml), bisulfito de sodio (40 ml), ácido clorhídrico diluido (40 ml) y agua (60 ml). La capa de éter se seca luego sobre cloruro de calcio anhidro y se concentra. El residuo sólido resultante se purifica por cristalización o por cromatografía en columna para dar sulfóxidos (E)- α,β insaturados de Fórmula 1e, 5.

Preparación de sulfóxidos (Z)- α,β insaturados de Fórmula 1z



Esquema 9

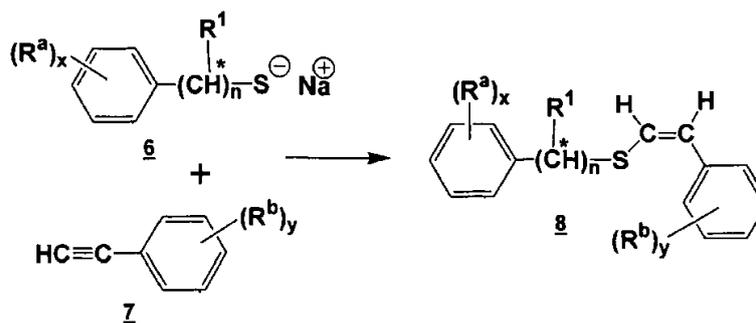
De acuerdo con el Esquema 9, los sulfóxidos (Z)-α,β-insaturados de Fórmula I_z preferiblemente se preparan por adición nucleófila de una sal de tio apropiada (v) a un arilo o heteroarilacetileno opcionalmente sustituido (vi), de acuerdo con el Esquema 9 a continuación. A, B, n y R¹ son como se definen para la Fórmula I, anterior, y Q⁺ es un contraión, preferiblemente un metal alcalino, p. ej., sodio, litio o potasio, un metal alcalino térreo, p. ej., calcio o magnesio, o un metal de transición, p. ej., zinc o cobre. El procedimiento es análogo al procedimiento descrito por Reddy et al., Sulfur Letters 13:83-90 (1991) para la producción de (Z)-estiril bencilsulfóxidos.

El intermedio de sulfuro (vii) se oxida luego mediante un agente de oxidación adecuado. Un agente de oxidación adecuado es uno capaz de oxidar un disulfuro a un sulfóxido de Fórmula I_z. Los agentes de oxidación adecuados para esta reacción son como se describieron anteriormente para la oxidación de ácidos sulfuro acéticos (ii) a ácidos sulfóxido acéticos (iii) en la preparación de sulfóxidos (E)-α,β insaturados.

La siguiente es una síntesis de dos partes más detallada para preparar los sulfóxidos α,β-insaturados de Fórmula I, (Z)-A-CHR¹SOCH=CH-B. Se ilustra el procedimiento en donde A y B son ambos fenilo. No obstante, el procedimiento es aplicable a la preparación de los compuestos de Fórmula I que comprende otros anillos arilo y heteroarilo A y B.

Procedimiento general 2: Síntesis de (Z)-α,β sulfóxidos insaturados

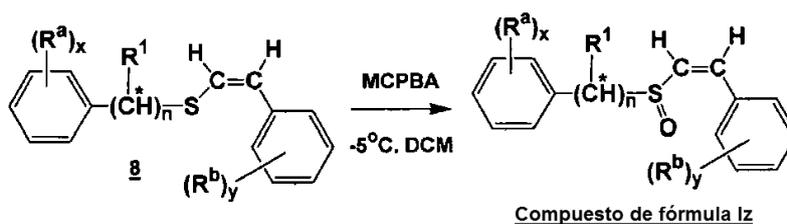
EtapA. Preparación del sulfuro intermedio



Esquema 10

De acuerdo con el Esquema 10, a una disolución metanólica a reflujo de un benciltiolato sódico sustituido o no sustituido 6, preparado a partir de 460 mg (0,02 g átomo) de (i) sodio, (ii) bencil mercaptano sustituido o no sustituido (0,02 mol) y (iii) 80 ml de metanol absoluto, se le añade fenilacetileno sustituido o no sustituido recién destilado 7. La mezcla resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 20 horas, luego se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en hielo triturado. El producto bruto resultante se filtra, se seca y se recristaliza a partir de metanol para dar un (Z)-estiril bencilsulfuro puro 8.

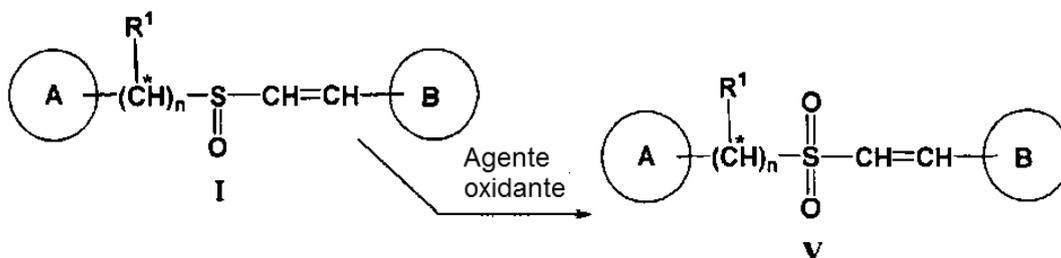
EtapA. Oxidación del sulfuro 8 al correspondiente sulfóxido de Fórmula I_z



De acuerdo con el Esquema 11, a una disolución enfriada (-5 a -10° C) del sulfuro (Z)-α,β-insaturado **8** (3,0 g) en DCM anhidro (30 ml) se le añade MCPBA (20 mmol, 50% base concentración, Lancaster). La mezcla de reacción se agita a -5°C durante 6 horas. El ácido 3-clorobenzoico precipitado se elimina por filtración. El filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Después de eliminar el disolvente, el producto sulfóxido (Z)-α,β-insaturado de Fórmula I se purifica o bien por cristalización o por cromatografía en gel de sílice.

Sulfóxidos α,β-insaturados como intermedios en la preparación de sulfonas α,β-insaturadas

Los compuestos de la invención se pueden emplear como nuevos intermedios en la síntesis de sulfonas α,β-insaturadas como se muestra en el Esquema 12.



De acuerdo con el Esquema 12, un sulfóxido α,β-insaturado de acuerdo con la Fórmula I se puede oxidar a la correspondiente sulfona de acuerdo con la Fórmula V mediante el uso de cualquier reactivo capaz de oxidar un sulfóxido a una sulfona. Los reactivos de oxidación adecuados incluyen peróxidos tales como peróxido de hidrógeno, perácidos tales como ácido meta-cloroperoxibenzoico (MCPBA) o persulfatos tales como OXONE (peroximonosulfato de potasio). La reacción preferiblemente se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, agua, ácido acético o disolventes no polares tales como diclorometano (DCM). La reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 100° C con peróxido de hidrógeno al 30% (0,12 mol) en ácido acético glaciar (25 ml) sometiendo a reflujo durante 1-2 horas. Cuando la reacción se completa, la mezcla de reacción se puede enfriar hasta temperatura ambiente y verterse en hielo triturado. El producto puede precipitar y posteriormente recogerse por filtración y recrystalizar a partir de un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen agua y mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos miscibles en agua tales como THF, acetona, metanol, etanol, isopropanol y acetonitrilo.

Derivación de los compuestos de la invención para formar conjugados

Preferiblemente, el derivado comprende un derivado de ácido carboxílico. El vehículo puede comprender cualquier molécula lo suficientemente grande como para ser capaz de generar una respuesta inmune en un animal hospedante apropiado. Dicho vehículo preferido es hemocianina de lapa californiana (KLH). Además, los componentes estructurales de sustituyentes en los anillos A o B de los compuestos de la invención (p. ej., sustituyentes peptídico) pueden proporcionar actividad antigénica suficiente para generar anticuerpos a las estiril sulfonas. Los anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales y anticuerpos policlonales mono-específicos, y lo más preferiblemente anticuerpos específicos de tumores, se pueden unir covalentemente a los compuestos de la presente invención.

El enlazador covalente entre un compuesto de Fórmula I (o Fórmulas Ie, Iz o IA) y un anticuerpo puede, en su forma más simple, comprender un enlace covalente sencillo que conecte el compuesto de Fórmula I al anticuerpo. Más comúnmente, el compuesto de Fórmula I se une al anticuerpo usando un reactivo de unión bifuncional adecuado. El término "reactivo de unión bifuncional" se refiere en general a una molécula que comprende dos restos reactivos conectados por un elemento espaciador. La expresión "restos reactivos" en este contexto, se refiere a grupos funcionales químicos capaces de acoplarse con un anticuerpo o un compuesto de Fórmula I sometiendo a reacción con grupos funcionales en el anticuerpo y el compuesto de Fórmula I.

Un ejemplo de un enlace covalente formado como un enlazador entre un compuesto de Fórmula I y un anticuerpo es un enlace disulfuro formado por la oxidación de un anticuerpo y un compuesto de Fórmula I, en donde un sustituyente en A o B de Fórmula I comprende un resto peptídico que contiene uno o más aminoácidos cisteína. Los residuos cisteína pueden oxidarse para formar enlaces disulfuro disolviendo 1 mg del compuesto adecuado de Fórmula I y 0,5 equivalentes del anticuerpo deseado en 1,5 ml de 0,1% (v/v) 17,5 mM ácido acético, pH 8,4, seguido de lavado con nitrógeno y luego 0,01 M $K_2Fe(CN)_6$. Después de incubar durante una hora a temperatura ambiente, el péptido del aducto se purifica por HPLC.

Otro ejemplo de un enlace covalente adecuado formado como un enlazador entre un compuesto de Fórmula I y un anticuerpo es un enlace amida formado sometiendo a reacción un grupo amino en un compuesto de la invención con un grupo ácido carboxílico que forma parte de la estructura primaria del anticuerpo (Ab) (p. ej., un residuo de aminoácido glutámico o aspártico). Alternativamente, podría formarse un enlace amida si los restos de reacción se revirtieran, es decir, el compuesto de Fórmula I podría contener una funcionalidad de ácido carboxílico y reaccionar con una funcionalidad amino dentro de la estructura Ab.

Alternativamente, un compuesto de Fórmula I y un anticuerpo Ab podrían unirse en forma covalente usando un reactivo de unión bifuncional. En dicha realización de la presente invención, un compuesto de Fórmula I, en donde un sustituyente en A o B de Fórmula I comprende un resto peptídico, se acopla a un anticuerpo usando un reactivo de unión bifuncional.

Por ejemplo, los aductos se pueden preparar preparando primero derivados modificados con *S*-(-*N*-hexilsuccinimido) de un anticuerpo y de un compuesto de Fórmula I, de acuerdo con el método de Cheronis et al., J Med. Chem. 37: 348 (1994). *N*-hexilmaleimida, un precursor para el anticuerpo modificado y el compuesto de Fórmula I, se prepara a partir de *N*-(metoxicarbonil)maleimida y *N*-hexilamina, mezclando los dos compuestos en $NaHCO_3$ saturado a 0° C de acuerdo con el procedimiento de Bodanszky y Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis; Springer-Verlag, Nueva York, pág. 29-31 (1984). El producto de la reacción resultante se aísla por extracción en acetato de etilo, seguido de lavado con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y luego se concentra al vacío para producir *N*-hexilmaleimida en forma de un aceite amarillo ligero. El anticuerpo modificado con *S*-(-*N*-hexilsuccinimido) y el compuesto de Fórmula I se preparan luego a partir de un péptido que contiene cisteína y *N*-hexilmaleimida, mezclando una parte de péptido con 1,5 partes de *N*-hexilmaleimida en DMF (3.3 ml/mM péptido) seguida de adición a 30 volúmenes de bicarbonato de amonio 0,1 M, pH 7,5. La reacción de *S*-alquilación que se lleva a cabo en este modo se completa en 30 min. El monómero de péptido modificado con *S*-(-*N*-hexilsuccinimido) resultante se purifica por HPLC de fase inversa preparativa, seguida de liofilización como un polvo blanco sedoso.

Los heterodímeros del péptido bis-succinimidoheptano (en donde un péptido es el anticuerpo y el otro péptido es un compuesto de Fórmula I en donde un sustituyente en A o B de Fórmula I comprende un resto peptídico), se pueden preparar de acuerdo con el método de Cheronis et al., supra de péptidos sustituidos con cisteína. Una mezcla de una parte de bis-maleimidoheptano se prepara con dos partes de monómero de péptido en DMF (3,3ml/mM péptido) seguido de la adición a bicarbonato de amonio 0,1, pH 7,5. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y usualmente se completa dentro de 30 min. El dímero de péptido bis-succinimidoheptano resultante se purifica por HPLC de fase inversa preparativa. Después de la liofilización, el material es un polvo blanco sedoso.

Los aductos covalentemente unidos de la Fórmula I-L-Ab se pueden preparar utilizando reactivos de unión homobifuncionales (en donde los dos restos reactivos son iguales), tal como, por ejemplo, disuccinimidil tartrato, disuccinimidil suberato, etilenglicol bis-(succinimidil succinato), 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzoceno ("DFNB"), estilbeno de ácido 4,4'-diisotiociano-2,2'-disulfónico ("DIDS") y bis-maleimidoheptano ("BMH"). La reacción de enlace ocurre en forma aleatoria entre Ab y un compuesto de Fórmula I que tiene un resto peptídico como parte de por lo menos un sustituyente en A o B de Fórmula I.

Alternativamente, se pueden emplear reactivos de unión hetero-bifuncionales. Dichos agentes incluyen, por ejemplo, *N*-succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato ("SPDP"), sulfosuccinimidil-2-(*p*-azidosalicilamido)etil-1-3'-ditiopropionato ("SASD", Pierce Chemical Company, Rockford, IL), *N*-maleimidobenzoil-*N*-hidroxi-succinimidil éster ("MBS"), *m*-maleimidobenzoil-sulfosuccinimida éster ("sulfo-MBS"), *N*-succinimidil(4-yodoacetil)aminobenzoato ("SIAB"), succinimidil 4-(*N*-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato ("SMCC"), succinimidil-4-(*p*-maleimidofenil)butirato ("SMPB"), sulfosuccinimidil(4-yodoacetil)amino-benzoato ("sulfo-SIAB"), sulfosuccinimidil 4-(*N*-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato ("sulfo-SMCC"), sulfosuccinimidil 4-(*p*-maleimidofenil)-butirato ("sulfo-SMPB"), bromoacetil-*p*-aminobenzoil-*N*-hidroxi-succinimidil éster, yodoacetil-*N*-hidroxisuccinimidil éster y similares.

Para la unión hetero-bifuncional, un compuesto de Fórmula I deriva con, por ejemplo, la porción *N*-hidroxisuccinimidilo del reactivo bifuncional, y el compuesto derivado resultante se purifica por cromatografía. Luego, se somete a reacción un Mab adecuado específico de tumores con el segundo grupo funcional del reactivo de unión bifuncional, asegurando una secuencia dirigida de unión entre los componentes del aducto deseado

Los agentes de unión heterobifuncionales típicos para formar conjugados proteína-proteína tienen un *N*-hidroxisuccinimida éster (NHS-éster) amino-reactivo como un grupo funcional y un grupo reactivo sulfhidrilo como el otro grupo funcional. Primero, los grupos epsilon-amino de residuos de lisina de superficie o bien de Mab o del compuesto de Fórmula se acilan con el grupo NHS-éster del agente de reticulación. El componente restante, que

posee grupos sulfhidrilo libres, se somete a reacción con el grupo reactivo sulfhidrilo del agente de reticulación para formar un dímero covalentemente reticulado. Los grupos reactivos de tiol comunes incluyen, por ejemplo, maleimidias, piridil disulfuros y halógenos activos. Por ejemplo, MBS contiene un NHS-éster como el grupo reactivo de amino, y un resto maleimida como el grupo reactivo sulfhidrilo.

5 También se pueden emplear reactivos de unión heterobifuncionales fotoactivos, p. ej., fenilazidas fotorreactivas. Uno de dichos reactivos, SASD, se puede unir o bien a Mab o a un compuesto de Fórmula I en donde por lo menos un sustituyente en A o B comprende un resto peptídico, mediante un grupo NHS-éster. La reacción de conjugación se lleva a cabo a pH 7 a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Se pueden emplear relaciones molares entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 del agente de reticulación a los compuestos que se van a unir.

10 Existen numerosos enlazadores bifuncionales, útiles como enlazadores (-L-), que se han utilizado específicamente para acoplar moléculas pequeñas a anticuerpos monoclonales, y muchos de estos se comercializan. Los ejemplos incluyen *N*-succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato (SPDP), 2-iminotiolano (2-IT), 3-(4-carboxamidofenilditio)propiontioimidato (CDPT), *N*-succinimidil-acetiltioacetato (SATA), etil-*S*-acetil-propiontioimidato (AMPT) y *N*-succinimidil-3-(4-carboxamidofenilditio)propionato (SCDP). Los procedimientos para la preparación de inmunocombinados que usan estos enlazadores se detallan en *Toxin-Targeted Design for Anticancer Therapy. II: Preparation and Biological Comparison of Different Chemically Linked Gelonin-Antibody Conjugates* (Cattel, et al, J. Pharm. Sci., 82:7, p699-704, 1993).

20 De acuerdo con una realización de la invención, el anticuerpo comprende un anticuerpo específico de tumores, más preferiblemente un anticuerpo monoclonal específico de tumores o un anticuerpo policlonal mono-específico de tumores.

25 Los anticuerpos monoclonales pueden escindirse exitosamente mediante enzimas proteolíticas para generar fragmentos que retienen el sitio de unión al antígeno. Por ejemplo, el tratamiento proteolítico de anticuerpos IgG con papaína a pH neutro genera dos fragmentos idénticos, denominados fragmentos "Fab", en donde cada uno contiene un disulfuro de cadena ligera intacta unido a un fragmento de la cadena pesada (Fd). Cada fragmento Fab contiene un sitio que combina antígenos. La porción restante de la molécula de IgG es un dímero conocido como "Fc". De modo similar, la escisión de pepsina a pH 4 resulta en el fragmento denominado fragmento F(ab')₂.

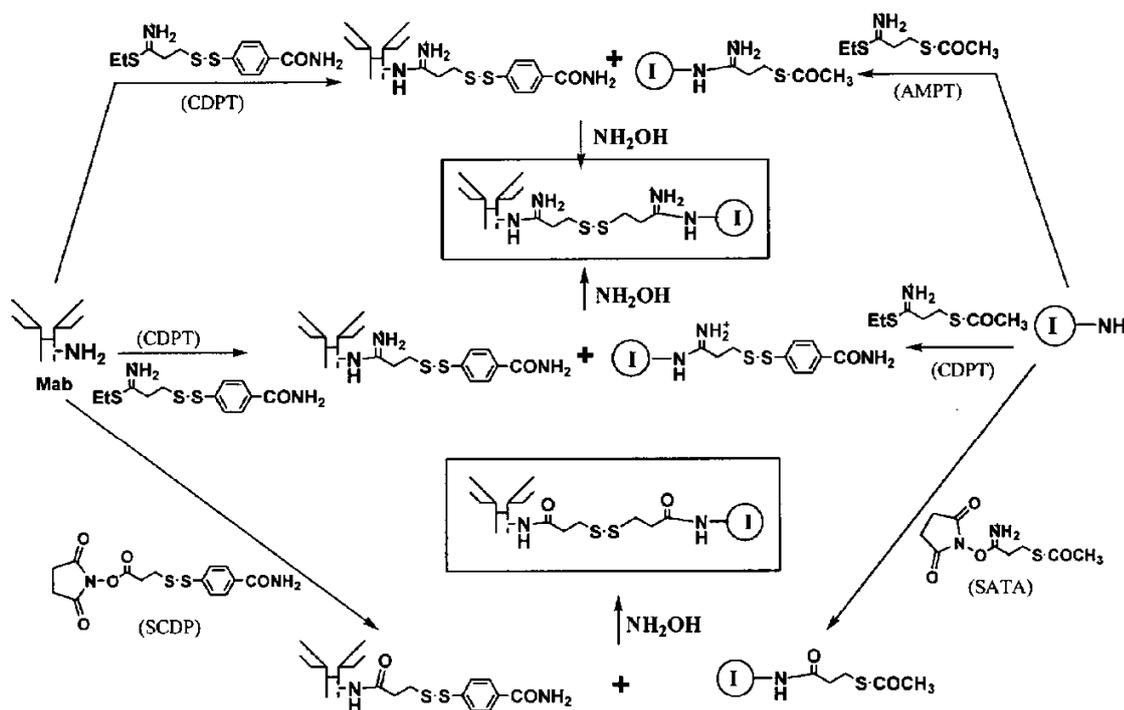
30 Los métodos para la preparación de dichos fragmentos se conocen en la técnica. Véase, Goding, *Monoclonal Antibodies Principles and Practice*, Academic Press (1983), pág. 119-123. Los fragmentos de los anticuerpos monoclonales anti-DBF-MAF que contienen el sitio de unión al antígeno, tales como los fragmentos Fab y F(ab')₂, se pueden preferir en aplicaciones terapéuticas, debido a su inmunogenicidad reducida. Dichos fragmentos son menos inmunogénicos que el anticuerpo intacto, que contiene la porción Fc inmunogénica.

35 Los efectos de sensibilización en el uso terapéutico de anticuerpos monoclonales de origen animal en el tratamiento de enfermedad humana se pueden disminuir empleando una molécula híbrida generada a partir del mismo fragmento Fab, pero un fragmento Fc diferente, que el contenido en Mab previamente administrados al mismo sujeto. Se contempla que dichas moléculas híbridas formadas a partir de los anticuerpos monoclonales de la invención se pueden utilizar en terapia. Los efectos de la sensibilización se disminuyen a la vez preparando anticuerpos quiméricos animales/humanos, p. ej., anticuerpos quiméricos de ratón/ser humano, o anticuerpos humanizados (es decir, injertados con CDR). Dichos anticuerpos monoclonales comprenden una región variable, es decir, una región de unión al antígeno, y una región covalente derivada de especies diferentes.

40 Los anticuerpos monoclonales animales-humanos quiméricos se pueden preparar por ADN recombinante convencional y técnicas de transfección de genes conocidas en la materia. Los genes de región variable de una línea celular de mieloma que produce anticuerpos de ratón de especificidad de unión a antígenos conocida se unen con genes de la región constante de inmunoglobulina humana. Cuando dichos constructos de genes se transfectan en células de mieloma de ratón, se producen anticuerpos que son humanos pero que contienen especificidades de unión a antígenos generadas en ratones. Como lo demuestran Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 6851-6855, 1984, los constructos de genes del exón de la región V de cadena pesada quimérica (VH)-de la región C de cadena pesada humana y de genes del exón de la región de la cadena ligera de ratón quimérica V (V*)-de cadena ligera humana * se pueden expresar cuando se transfectan a líneas celulares de mieloma de ratón. Cuando los genes de las cadenas pesada y ligera quiméricas se transfectan en la misma célula de mieloma, se produce un anticuerpo quimérico H₂L₂ intacto. La metodología para producir dichos anticuerpos quiméricos combinando clones genómicos de genes de las regiones V y C se describe en el documento anteriormente mencionado de Morrison et al., y en Boulianne et al., *Nature* 312, 642-646, 1984. Véase también Tan et al., *J. Immunol.* 135, 3564-3567, 1985 para una descripción de alto nivel de expresión de un promotor de la cadena pesada humana de una cadena quimérica de ser humano-ratón * después de la transfección de células de mieloma de ratón. Como una alternativa a la combinación de ADN genómico, se pueden combinar clones de ADNc de las regiones V y C relevantes, para la producción de anticuerpos quiméricos, como lo describen Whitte et al., *Protein Eng.* 1, 499-505, 1987 y Liu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 3439-3443, 1987.

Para ejemplos de la preparación de anticuerpos quiméricos, véanse las siguientes patentes de EE. UU. : 5.292.867; 5.091.313; 5.204.244; 5.202.,238; y 5.169.939. Cualquiera de estas técnicas recombinantes está disponible para la producción de anticuerpos monoclonales anti-DBP-MAF quiméricos de roedores/seres humanos.

- 5 Para reducir más la inmunogenicidad de anticuerpos murinos, se han construido anticuerpos "humanizados" en los que solamente las partes necesarias mínimas del anticuerpo de ratón, las regiones determinantes de complementariedad (CDR), se combinan con marcos de la región V humana y regiones C humanas (Jones et al., Nature 321, 522-525, 1986; Verhoeyen et al., Science 239, 1534-1536, 1988; Reichmann *et al.*, 322, 323-327, 1988; Hale et al., Lancet 2, 1394-1399, 1988; Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 86, 10029-10033, 1989). Esta técnica resulta en la reducción de los elementos xenogéneos en el anticuerpo humanizado hasta un mínimo.
- 10 Los sitios de unión al antígeno de roedores se construyen directamente en anticuerpos humanos trasplantando solamente el sitio de unión al antígeno en lugar de todo el dominio variable, de un anticuerpo de roedor. Esta técnica está disponible para la producción de anticuerpos quiméricos de roedores/humanos de inmunogenicidad humana reducida. Varios de dichos anticuerpos monoclonales, anticuerpos monoclonales animales-humanos quiméricos, anticuerpos humanizados y sus fragmentos de unión al antígeno han estado disponibles. Algunos ejemplos incluyen:
- 15 Satumomab Pendetide (de Cytogen, un Mab murino dirigido contra TAG-72); Igovomab (de CIS Bio, un Fab2 del fragmento Mab murino dirigido contra el antígeno asociado a tumores CA 125); Arcitumomab (de Immunomedics, un fragmento Fab de Mab murino dirigido contra el antígeno carcinoembrionario humano CEA); Capromab Pentetate (de Cytogen, un Mab murino dirigido contra el antígeno de superficie de tumores PSMA); Tecnemab KI (de Sorin, fragmentos Mab murinos (mezcla Fab/Fab2) dirigidos contra HMW-MAA); Nofetumomab (de Boehringer
- 20 Ingelheim/NeoRx, fragmentos Mab murinos (Fab) dirigidos contra antígeno asociado a carcinomas); Rituximab (de Genentech/IDEC Pharmaceuticals, un Mab quimérico dirigido contra el antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B); Trastuzumab (de Genintech, un anticuerpo humanizado contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER 2)); Votumumab (de Organon Teknika, un Mab humano dirigido contra el antígeno asociado a tumores de citoqueratina); Ontak (de Seragen/Ligand Pharmaceuticals, una proteína de fusión a la toxina de IL-2-diferencia que dirige las células que exhiben un receptor de IL-2 superficial); IMC-C225 (de Imclone, un anticuerpo monoclonal quimerizado que se une a EGFR); LCG-Mab (de Cytoclonal Pharmaceuticals, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el gen del cáncer de pulmón LCG) ABX-EGF (de Abgenix, un anticuerpo monoclonal totalmente humano contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr)); y Epratuzumab (de Immunomedics, un anticuerpo monoclonal anti-CD22 humanizado).
- 25
- 30 En consecuencia, los compuestos de Fórmula I pueden unirse fácilmente en forma covalente a anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales específicos de tumores (Mab) mediante un enlazador bifuncional adecuado (-L-) para proporcionar un conjugado de Fórmula general, I-L-Ab. Además, los compuestos de las Fórmulas Ie, Iz y IA se pueden unir en forma covalente a anticuerpos (Ab), preferiblemente anticuerpos monoclonales específicos de tumores (Mab) mediante un enlazador bifuncional adecuado (-L-) para proveer
- 35 conjugados de Fórmula general Ie-L-Ab, Iz-L-Ab o IA-L-Ab. Una ruta sintética general para preparar compuestos de la presente invención de Fórmula general I-L-Ab se expone en el Esquema 13, en donde: ①-NH₂ es un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en donde por lo menos un sustituyente en el anillo A o B es -NH₂.



Esquema 13

Isomería geométrica y estereo en los compuestos de la invención

Isomería *E-Z*

5 Los sulfóxidos α,β -insaturados de la invención se caracterizan por isomería resultante de la presencia de un doble enlace olefínico. La isomería comúnmente se denomina isomería *cis-trans*, pero la convención de nombres más amplia emplea designaciones *E-* y *Z-*. Los compuestos se denominan de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog, the IUPAC 1974 Recommendations, Sección E: Stereochemistry, en Nomenclature of Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 4ta ed., 1992, pág. 127-138. Usando este sistema de nomenclatura, los cuatro grupos de un doble enlace se priorizan de acuerdo con una serie de normas. Entonces, ese isómero con los dos grupos de clasificación superior en el mismo lado del doble enlace se designa *Z* (por la palabra alemana "zusammen", que significa juntos). El otro isómero, en el que los dos grupos de categoría superior están en lados opuestos del doble enlace se designa *E* (por la palabra alemana "entgegen", que significa "opuesto"). Por lo tanto, si los cuatro grupos en un doble enlace carbono-carbono están clasificados, en donde A es la categoría más baja y D la más alta, $A > B > C > D$, los isómeros se denominarían como en el Esquema 14.



Esquema 14

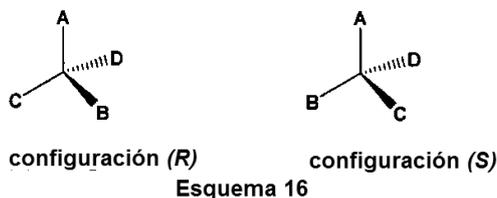
15 A menos que se indique otra cosa, ambas configuraciones, como se representa en el Esquema 15 a continuación, y sus mezclas, se incluyen en el alcance de "sulfóxidos α,β -insaturados".

B. Isomería óptica

20 La presente invención también se refiere a isómeros aislados de compuestos de acuerdo con la Fórmula I. Los isómeros resultantes de la presencia de un centro quiral comprenden un par de isómeros no superimponibles denominados "enantiómeros". Los enantiómeros sencillos de un compuesto puro son ópticamente activos, es decir, capaces de rotar el plano de luz polarizada. Los enantiómeros sencillos se denominan de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog. Véase March, Advanced Organic Chemistry, 4ta Ed., (1992), pág. 109. Una vez que se determina la clasificación de prioridad de los cuatro grupos, la molécula se orienta de modo tal que el grupo de categoría inferior mira hacia afuera del observador. Luego, si el orden de clasificación descendente de los otros

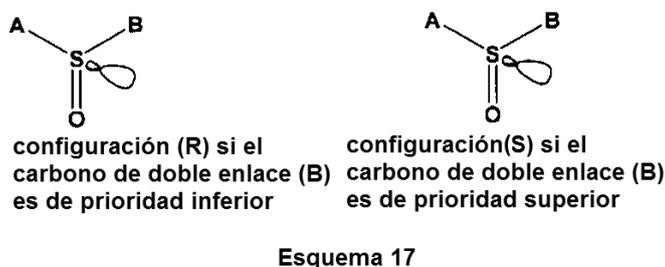
25

grupos procede hacia la derecha, la molécula se denomina (*R*) y si la clasificación descendente de los otros grupos procede hacia la izquierda, la molécula se denomina (*S*). En el ejemplo del Esquema 16, la clasificación *Cahn-Ingold-Prelog* es $A > B > C > D$. El átomo de la clasificación más baja, D, se orienta fuera del observador.



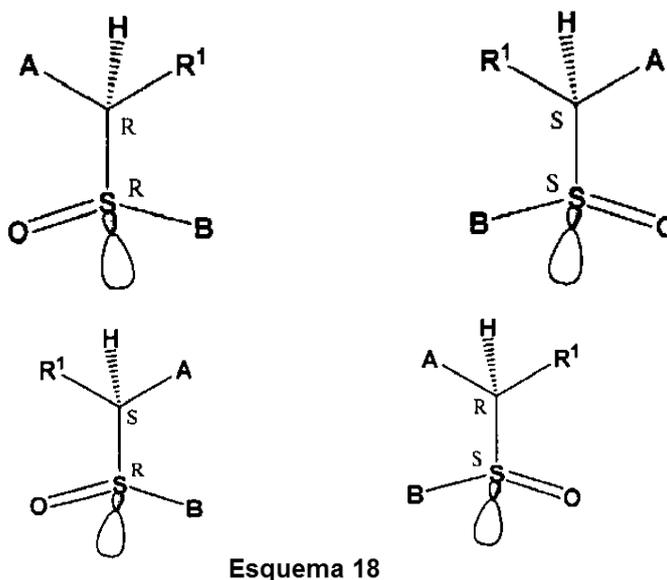
- 5 Los sulfóxidos de Fórmula I tienen por lo menos un centro quiral que es el átomo de azufre del sulfóxido. Además, los compuestos de Fórmula I, en donde n es 1 y R¹ es distinto de hidrógeno, tienen potencialmente un segundo centro quiral.

10 Para el centro quiral del sulfóxido en los compuestos de la presente invención, los átomos de la prioridad más baja (un orbital vacío) y la prioridad más alta (el oxígeno del sulfóxido) alrededor del azufre quiral están fijos. Por lo tanto, la configuración absoluta de los compuestos de la invención depende de la clasificación de prioridad de los dos átomos de carbono unidos al grupo sulfóxido como se muestra en el Esquema 17.



Ciertos compuestos pueden tener más de un centro quiral, p. ej. n es 1 y R¹ es distinto de -H. Si un compuesto tiene más de un centro quiral, se produce la isomería diastereomérica, como se ejemplifica en el Esquema 18.

15



La presente invención tiene como fin abarcar diastereómeros, además de sus formas diastereomérica y enantioméricamente puras racémicas y resueltas, y sus sales. Los pares diastereoméricos pueden resolverse por técnicas de separación conocidas que incluyen cromatografía de fase inversa y normal, y cristalización.

- 20 Por "isómero óptico aislado" se entiende un compuesto que ha sido sustancialmente purificado del isómero(s) óptico correspondiente de la misma fórmula. Preferiblemente, el isómero aislado es por lo menos aproximadamente 80%,

más preferiblemente por lo menos aproximadamente 90% puro, incluso más preferiblemente por lo menos 98% puro, lo más preferiblemente por lo menos aproximadamente 99% puro, en peso.

5 Los isómeros ópticos aislados se pueden purificar a partir de mezclas racémicas por técnicas de separación quiral conocidas. De acuerdo con dicho método, una mezcla racémica de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I, o su intermedio quiral, se separa en 99% en peso.% de isómeros ópticos puros por HPLC usando una columna quiral adecuada, tal como un miembro de la serie de la familia de columnas DAICEL CHIRALPAK (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokio, Japón). La columna se opera de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Sales de los compuestos de la invención

10 Los compuestos de la presente invención pueden adoptar la forma de sales. El término "sales", abarca sales comúnmente empleadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que poseen perfiles de toxicidad dentro de un intervalo como para tener utilidad en las aplicaciones farmacéuticas. Las sales farmacéuticamente inaceptables pueden no obstante poseer propiedades tales como cristalinidad, que tienen utilidad en la práctica de la presente invención, tal como por ejemplo utilidad en procedimientos sintéticos. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ejemplos de dichos ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. 15 Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar entre clases de ácidos orgánicos alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico y sulfónico, cuyos ejemplos son ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxi benzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), 20 metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, alginico, beta-hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente inaceptables incluyen, por ejemplo, percloratos y tetrafluoroboratos.

25 Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, sales metálicas hechas a partir de calcio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas hechas a partir de *N,N'*-dibenciletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de litio y sales de cianato. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir del sulfóxido α,β -insaturado correspondiente sometiendo a reacción, por ejemplo, el ácido o la base apropiada con el compuesto de Fórmula I. 30

Composiciones farmacéuticas

Los sulfóxidos de la invención se pueden administrar en la forma de una composición farmacéutica, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El ingrediente activo en dichas formulaciones puede comprender entre 0,1 y 99,99 por ciento en peso. Por "vehículo farmacéuticamente aceptable" se entiende cualquier vehículo, 35 diluyente o excipiente que es compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a individuos (mamíferos, incluidos animales y seres humanos) afectados con cáncer.

40 Los compuestos son también útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos no cancerosos, es decir, trastornos proliferativos que se caracterizan por indicaciones benignas. Dichos trastornos pueden además conocerse como "citoproliferativos" o "hiperproliferativos" en el sentido que las células son elaboradas por el cuerpo a una velocidad atípicamente elevada. Dichos trastornos incluyen, aunque sin limitarse a ello, los siguiente: hemangiomas en recién nacidos, esclerosis múltiple progresiva secundaria, enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis, formación de queloides, enfermedad de Paget de los huesos, enfermedad 45 fibroquística de la mama, fibrosis de Peyronie, fibrosis de Dupuytren, restenosis y cirrosis.

Administración de los compuestos de la invención

Los compuestos se pueden administrar por cualquier ruta, incluida la administración oral y parenteral. La administración parenteral incluye, por ejemplo, la administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intraperitoneal, intranasal, rectal, intravaginal, intravesical (p. ej., a la vejiga), intradérmica, tópica o subcutánea. 50 También se describe en este documento la instilación del fármaco en el cuerpo del paciente en una formulación controlada, en donde la liberación sistémica o local del fármaco ocurre en un momento posterior. Por ejemplo, el fármaco se puede localizar en un depósito para liberación controlada a la circulación, o para liberación a un sitio local de crecimiento del tumor.

55 El agente activo preferiblemente se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado en base a la ruta seleccionada de administración y a la práctica farmacéutica estándar. El agente activo se puede formular en presentaciones de acuerdo con las prácticas estándar en el campo de preparaciones farmacéuticas. Véase Alphonso Gennaro, ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va Ed., (1990) Mack Publishing Co.,

Easton, PA. Las presentaciones adecuadas pueden comprender, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, pastillas, supositorios o suspensiones.

5 Para administración parenteral, el agente activo se puede mezclar con un vehículo o diluyente adecuado tal como agua, un aceite (particularmente un aceite vegetal), etanol, disolución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y disoluciones de azúcar relacionadas, glicerol, o un glicol tal como propilenglicol o polietilenglicol. Las disoluciones para administración parenteral preferiblemente contienen una sal soluble en agua del agente activo. También se pueden añadir agentes estabilizantes, antioxidantes y conservantes. Los antioxidantes adecuados incluyen, sulfito, ácido ascórbico, ácido cítrico y sus sales, y EDTA sódico. Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorbutanol. La composición para administración parenteral puede adoptar la forma de una disolución, dispersión, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa.

10 Para administración oral, el agente activo se puede combinar con uno o más ingredientes inactivos sólidos para la preparación de comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos, gránulos u otras presentaciones orales adecuadas. Por ejemplo, el agente activo se puede combinar con por lo menos un excipiente tal como cargas, aglutinantes, humectantes, desintegrantes, retardantes de disolución, aceleradores de absorción, absorbentes de humectantes o lubricantes. De acuerdo con una realización de comprimidos, el agente activo se puede combinar con carboximetilcelulosa cálcica, estearato de magnesio, manitol y almidón, y luego formarse en comprimidos por métodos convencionales para formación de comprimidos.

15 La dosis específica de un compuesto de acuerdo con la invención para obtener beneficios terapéuticos para el tratamiento de un trastorno proliferativo será determinada, desde ya, por las circunstancias particulares del paciente individual, incluida la talla, el peso, la edad y el sexo del paciente, la naturaleza y el estadio del trastorno proliferativo, la agresividad del trastorno proliferativo y la ruta de administración del compuesto.

20 Por ejemplo, se puede utilizar una dosis diaria de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg/día. También se contemplan dosis más altas o más bajas.

Radioprotección

25 Se cree que los compuestos de la invención son también útiles en la protección de células normales contra los efectos citotóxicos y genéticos de la exposición a la radiación, en individuos que han incurrido, incurrirán en el futuro y que conllevan riesgo de incurrir en exposición a la radiación ionizante.

30 La dosis específica de un compuesto de acuerdo con la invención para obtener beneficios terapéuticos para radioprotección será determinada por las circunstancias particulares del paciente individual que incluyen la talla, el peso, la edad y el sexo del paciente, el tipo, la dosis y el tiempo de la radiación ionizante, y la ruta de administración del compuesto de la invención.

Por ejemplo, se puede utilizar una dosis diaria de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg/día. También se contemplan dosis más altas o más bajas.

35 La exposición a la radiación de un individuo puede comprender la radiación terapéutica administrada al individuo o, en algunas indicaciones, a la médula ósea extirpada del individuo.

Un individuo puede también estar expuesto a la radiación ionizante de fuentes ocupacionales o ambientales, como se analiza en la sección de antecedentes. Para fines de la invención, la fuente de la radiación no es tan importante como el tipo (es decir agudo o crónico) y el nivel de dosis absorbido por el individuo. Se entiende que el siguiente análisis abarca exposiciones a radiación ionizante de fuentes tanto ocupacionales como ambientales.

40 Se dice que los individuos que sufren los efectos de la exposición aguda o crónica a la radiación ionizante que no son inmediatamente fatales experimentan daño por radiación remediable. Dicho daño por radiación remediable puede reducirse o eliminarse con los compuestos y usos de la presente invención.

45 Una dosis aguda de radiación ionizante que puede causar daño por radiación remediable incluye una dosis localizada o una dosis corporal total, por ejemplo, entre aproximadamente 10.000 milirrem (0,1 Gy) y aproximadamente 1.000.000 milirrem (10 Gy) en 24 horas o menos, preferiblemente entre aproximadamente 25.000 milirrem (0,25 Gy) y aproximadamente 200.000 (2 Gy) en 24 horas o menos, y más preferiblemente entre aproximadamente 100.000 milirrem (1 Gy) y aproximadamente 150.000 milirrem (1,5 Gy) en 24 horas o menos.

50 Una dosis crónica de radiación ionizante que puede causar daño por radiación remediable incluye una dosis corporal total de aproximadamente 100 milirrem (0,001 Gy) a aproximadamente 10.000 milirrem (0,1 Gy), preferiblemente una dosis entre aproximadamente 1000 milirrem (0,01 Gy) y aproximadamente 5000 milirrem (0,05 Gy) en un periodo de más de 24 horas, o una dosis localizada de 15.000 milirrem (0,15 Gy) a 50.000 milirrem (0,5 Gy) durante un periodo de más de 24 horas.

Radioprotección: Radiación ionizante terapéutica

Para administración radioprotectora a individuos que reciben radiación ionizante terapéutica, los compuestos de la invención se deben administrar con mucha anticipación a la radiación terapéutica de modo tal que el compuesto sea capaz de llegar a las células normales del individuo en una concentración suficiente para ejercer un efecto radioprotector sobre las células normales. La farmacocinética de los compuestos específicos se puede determinar por medios conocidos en la técnica, y los niveles de tejido de un compuesto en un individuo particular se pueden determinar por análisis convencionales.

El compuesto se puede administrar tanto como aproximadamente 24 horas, preferiblemente no más de aproximadamente 18 horas, antes de la administración de la radiación. En una realización, la terapia se administra por lo menos aproximadamente 3 - 12 horas antes de la administración de la radiación terapéutica. Lo más preferiblemente, el compuesto se administra una vez aproximadamente 18 horas y nuevamente aproximadamente 6 horas antes de la exposición a la radiación.

Uno o más sulfóxidos α,β -insaturados se pueden administrar simultáneamente, o distintos sulfóxidos α,β -insaturados se pueden administrar en diferentes momentos durante el tratamiento.

Si la radiación terapéutica se administra en un modo serial, es preferible intercalar la administración de uno o más compuestos radioprotectores dentro del esquema de tratamientos de radiación. Como anteriormente, se pueden administrar distintos compuestos radioprotectores o bien en forma simultánea o en diferentes momentos durante el tratamiento. Preferiblemente, un periodo de aproximadamente 24 horas separa la administración del compuesto radioprotector de la radiación terapéutica. Más preferiblemente, la administración del compuesto radioprotector y la radiación terapéutica se separan por aproximadamente 6 a 18 horas. Esta estrategia producirá la reducción significativa de los efectos secundarios inducidos por la radiación sin afectar la actividad antineoplásica de la radiación terapéutica.

Por ejemplo, la radiación terapéutica en una dosis de 0,1 Gy puede administrarse diariamente durante cinco días consecutivos, con un descanso de dos días por un periodo total de 6 - 8 semanas. Uno o más sulfóxidos α,β -insaturados se pueden administrar al individuo 18 horas antes de cada tanda de radiación. Se debe señalar, no obstante, que los esquemas de tratamiento más agresivos, es decir la administración de una dosis mayor, se contemplan de acuerdo con la presente invención debido a la protección de las células normales producida por los compuestos radioprotectores. Por lo tanto, el efecto radioprotector del compuesto aumenta el índice terapéutico de la radiación terapéutica, y puede permitir que el médico aumente de modo seguro la dosis de radiación terapéutica por encima de los niveles actualmente recomendados, sin arriesgar el aumento de daño a las células y a los tejidos normales circundantes.

Radioprotección: Médula ósea tratada con radiación

Los compuestos radioprotectores de la invención son además útiles para proteger las células de la médula ósea normales de los tratamientos radiológicos diseñados para destruir las células neoplásicas hematológicas o las células tumorales que han formado metástasis en la médula ósea. Dichas células incluyen, por ejemplo, células de leucemia mieloide. El aspecto de estas células en la médula ósea y en otras partes del cuerpo se asocia con diversas enfermedades, tales como los subtipos francés-americano-británico (FAB) de leucemias mielógenas agudas (AML), leucemia mieloide crónica (CML) y leucemia linfocítica aguda (ALL).

La CML, en particular, se caracteriza por la proliferación anormal de granulocitos inmaduros (p. ej., neutrófilos, eosinófilos y basófilos) en la sangre, médula ósea, bazo, hígado y otros tejidos y la acumulación de precursores granulocíticos en estos tejidos. El individuo que presenta dichos síntomas típicamente tendrá más de 20.000 glóbulos blancos por microlitro de sangre, y el recuento podría exceder los 400.000. Prácticamente todos los pacientes con CML experimentarán "crisis de los blastos", el estado terminal de la enfermedad durante el cual los blastocitos inmaduros proliferan rápidamente, provocando la muerte.

Otros individuos sufren de tumores metastásicos y necesitan tratamiento con irradiación corporal total (TBI). Ya que la TBI también inactivará las células hematopoyéticas del individuo, una porción de la médula ósea del individuo se extirpa antes de la irradiación para reimplante subsiguiente. Sin embargo, las células tumorales metastásicas en la médula ósea y el reimplante a menudo provocan una recaída del cáncer en muy poco tiempo.

Los individuos que presentan enfermedades neoplásicas de la médula ósea o tumores metastásicos se pueden tratar extirpando una porción de la médula ósea (lo que también se denomina "cosechar"), purgando la médula ósea cosechada de células madre malignas y reimplantando la médula ósea purgada. Preferiblemente, el individuo es tratado con radiación o con alguna otra terapia antineoplásica antes de que la médula ósea purgada sea reimplantada.

Por lo tanto, se describe en este documento un método *ex vivo* para reducir la cantidad de células malignas en la médula ósea, que comprende las etapas de extirpar una porción de la médula ósea del individuo, administrar una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto radioprotector de acuerdo con la presente invención e irradiar la médula ósea tratada con una dosis suficiente de radiación ionizante de forma tal que las células malignas en la médula ósea sean destruidas. Tal como se emplea en este documento, "célula maligna" significa cualquier célula de proliferación descontrolada, tal como una célula tumoral o una célula neoplásica. Los compuestos radioprotectores

protegen a las células hematopoyéticas normales presentes en la médula ósea contra los efectos nocivos de la radiación ionizante. Los compuestos también exhiben un efecto de inactivación directo sobre las células malignas. La cantidad de células malignas en la médula ósea se reduce significativamente antes del reimplante, minimizando así la aparición de una recaída.

5 Preferiblemente, cada sulfóxido α,β -insaturado se administra a la médula ósea en una concentración de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 100 micromolares; más preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 micromolares; en particular de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 25 micromolares. Las concentraciones particularmente preferidas son 0,5, 1,0 y 2.5 micromolares y 5, 10 y 20 micromolares. También se pueden emplear concentraciones superiores o inferiores.

10 Los compuestos radioprotectores se pueden añadir directamente a la médula ósea cosechada, pero preferiblemente se disuelven en un disolvente orgánico tal como dimetilsulfóxido (DMSO). También se pueden utilizar composiciones farmacéuticas de sulfóxidos α,β -insaturados tales como las descritas en más detalle a continuación.

15 Preferiblemente, el compuesto radioprotector se añade a la médula ósea cosechada aproximadamente 20 horas antes de la exposición a la radiación, preferiblemente no más de aproximadamente 24 horas antes de la exposición a la radiación. En una realización, el compuesto radioprotector se administra a la médula ósea cosechada por lo menos aproximadamente 6 horas antes de la exposición a la radiación. Uno o más compuestos se pueden administrar simultáneamente, o diferentes compuestos se pueden administrar en diferentes momentos. Se contemplan también otros esquemas de administración.

20 Si el individuo se ha de tratar con radiación ionizante antes del reimplante de la médula ósea purgada, el individuo puede tratarse con uno o más compuestos radioprotectores antes de recibir la dosis de radiación ionizante, como se describió anteriormente.

Radioprotección: Exposición a la radiación ambiental u ocupacional

25 La descripción también da a conocer un método para tratar a individuos que han incurrido en daño por radiación remediable de exposición aguda o crónica a la radiación ionizante, que comprende reducir o eliminar los efectos citotóxicos de la exposición a la radiación sobre las células y los tejidos normales, administrando una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto radioprotector. El compuesto preferiblemente se administra en un período de tiempo lo más breve posible después de la exposición a la radiación, por ejemplo entre 0 - 6 horas después de la exposición a la radiación.

30 El daño por radiación remediable puede adoptar la forma de efectos citotóxicos y genotóxicos (es decir, genéticos adversos) en un individuo. También se describe en este documento un método para reducir o eliminar los efectos citotóxicos y genotóxicos de la exposición a la radiación sobre las células y los tejidos normales, que comprende administrar una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto radioprotector antes de la exposición a la radiación aguda o crónica. El compuesto se puede administrar, por ejemplo, aproximadamente 24 horas antes de la exposición a la radiación, preferiblemente no más de aproximadamente 18 horas antes de la exposición a la radiación. En una realización, el compuesto se administra por lo menos aproximadamente 6 horas antes de la exposición a la radiación. Lo más preferiblemente, el compuesto se administra aproximadamente 18 horas y nuevamente aproximadamente 6 horas antes de la exposición a la radiación. Uno o más compuestos radioprotectores se pueden administrar simultáneamente, o diferentes compuestos radioprotectores se pueden administrar en diferentes momentos.

40 Cuando se anticipan múltiples exposiciones agudas, los compuestos radioprotectores de la invención se pueden administrar en múltiples momentos. Por ejemplo, si personal de incendio o rescate debe ingresar en áreas contaminadas múltiples veces, los compuestos radioprotectores de la invención se pueden administrar antes de cada exposición. Preferiblemente, un periodo de aproximadamente 24 horas separa la administración del compuesto y la exposición a la radiación. Más preferiblemente, la administración de los compuestos radioprotectores y la exposición a la radiación se separan por aproximadamente 6 a 18 horas. También se contempla que a un trabajador en una planta nuclear se le puede administrar una cantidad eficaz de un compuesto radioprotector de la invención antes de comenzar cada turno, para reducir o eliminar los efectos de la exposición a la radiación ionizante.

45 Si un individuo anticipa una exposición crónica a la radiación ionizante, el compuesto radioprotector se puede administrar periódicamente por la duración de la exposición anticipada. Por ejemplo, un trabajador de una planta nuclear o un soldado que opera una zona de avanzada contaminada con lluvia radiactiva puede recibir el compuesto radioprotector cada 24 horas, preferiblemente cada 6 - 18 horas, con el fin de mitigar los efectos del daño por radiación. Asimismo, el compuesto radiactivo puede administrarse periódicamente a civiles que viven en áreas contaminadas por lluvia radiactiva hasta que el área sea descontaminada o los civiles trasladados a un ambiente más seguro.

55 Quimioprotección

Se cree que los compuestos de la invención son útiles para proteger a individuos contra los efectos secundarios citotóxicos de los agentes quimioterapéuticos, particularmente inhibidores del ciclo celular de la fase mitótica e inhibidores de topoisomerasa, utilizados en el tratamiento del cáncer y otros trastornos proliferativos.

5 La dosis específica de un compuesto de acuerdo con la invención para obtener beneficios terapéuticos para quimioterapia será determinada por las circunstancias particulares del paciente individual, incluida la talla, el peso, la edad y el sexo del paciente, el tipo y la dosis de la quimioterapia administrada, la naturaleza, y el daño celular, y la ruta de administración del compuesto de la invención.

Por ejemplo, se puede utilizar una dosis diaria de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg/día. También se contemplan dosis más altas o más bajas.

10 Para proporcionar citoprotección contra los efectos citotóxicos de los agentes quimioterapéuticos, el esquema de administración del fármaco citotóxico, es decir el inhibidor del ciclo celular de la fase mitótica o el inhibidor de topoisomerasa, puede ser cualquier esquema con la salvedad de que el sulfóxido α,β -insaturado se administre antes que el fármaco citotóxico. El compuesto citoprotector se debe administrar con suficiente antelación al fármaco citotóxico de modo tal que el primero pueda llegar a las células normales del paciente en una concentración suficiente como para ejercer un efecto citoprotector sobre las células normales. Nuevamente, la farmacocinética del fármaco individual y los niveles sanguíneos de un fármaco específico en un paciente específico son factores que se pueden determinar por métodos conocidos en la técnica.

20 El compuesto citoprotector se administra por lo menos aproximadamente 1 hora, preferiblemente por lo menos aproximadamente 2 horas y más preferiblemente por lo menos aproximadamente 4 horas antes de la administración del fármaco citotóxico. El compuesto se puede administrar tanto como aproximadamente 48 horas, preferiblemente no más de aproximadamente 36 horas, antes de la administración del fármaco citotóxico. Lo más preferiblemente, el compuesto se administra aproximadamente 24 horas antes del fármaco citotóxico. El compuesto se puede administrar más o menos 24 horas antes del efecto citotóxico, pero el efecto protector de los compuestos es mayor cuando se administran aproximadamente 24 horas antes del fármaco citotóxico. Se pueden administrar uno o más fármacos citotóxicos. De modo similar, se pueden combinar uno o más de los sulfóxidos α,β -insaturados.

30 Si el fármaco citotóxico se administra en serie, puede resultar práctico intercalar los compuestos citoprotectores de la invención dentro del esquema, con la salvedad de que un periodo de 4-48 horas, preferiblemente un periodo de 12-36 horas, lo más preferiblemente un periodo de 24 horas, separe la administración de los dos tipos de fármacos. Esta estrategia producirá la erradicación completa de los efectos secundarios del fármaco citotóxico sin afectar la actividad antineoplásica.

Por ejemplo, el inhibidor mitótico puede administrarse a diario, o cada cuatro días, o cada veintidós días. El sulfóxido α,β -insaturado puede administrarse 24 horas antes de cada tanda de administración del inhibidor, tanto como agente citoprotector como agente antitumoral.

35 La práctica de la invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitativos. En cada uno de los siguientes ejemplos, el compuesto de ácido sulfinil acético A-CH₂-SO-CH₂-COOH se prepara de acuerdo con la Parte A del Procedimiento general 1: Síntesis de sulfóxidos insaturados (E)- α,β , anterior. Los intermedios de (Z)-sulfuro se preparan de acuerdo con la Parte A del Procedimiento general 2: Síntesis de sulfóxidos insaturados (Z)- α,β , anterior. Los compuestos de (E)- y (Z)-sulfóxido finales A-(CHR¹)_n-SO-CH=CH-B se recrystalizan a partir de 2-propanol y la pureza se determina por HPLC.

40 Ejemplos 1-14 - Síntesis de los compuestos (E) de la invención

Una disolución de ácido sulfinil acético X (10 mmol) y un carboxaldehído Y (10 mmol) de la Tabla 4 se somete al Procedimiento general 1, Etapa C. El producto resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto de reacción enumerado en la Tabla 4.

45 Tabla 4:

Ej. núm.	Ácido sulfinil acético X	carboxaldehído Y	Producto de reacción
1	ácido 4-fluorobencil-sulfinilacético	2-piridina-carboxaldehído	(1E)-1-[(4-fluorofenil)-metil]sulfinil}-2-(2-piridil)-eteno
2	ácido 4-fluorobencil-sulfinilacético	3-piridina-carboxaldehído	(1E)-1-[(4-fluorofenil)-metil]sulfinil}-2-(3-piridil)-eteno

Ej. núm.	Ácido sulfinil acético X	carboxaldehído Y	Producto de reacción
3	ácido 4-fluorobencil-sulfinilacético	4-piridina-carboxaldehído	(1E)-1-[[4-fluorofenil]-metil]sulfinil}-2-(4-piridil)-eteno
4	ácido 4-clorobencil-sulfinilacético	2-piridina-carboxaldehído	(1E)-1-[[4-clorofenil]-metil]sulfinil}-2-(2-piridil)-eteno
5	ácido 4-clorobencil-sulfinilacético	3-piridina-carboxaldehído	(1E)-1-[[4-clorofenil]-metil]sulfinil}-2-(3-piridil)-eteno
6	ácido 4-clorobencil-sulfinilacético	4-piridina-carboxaldehído	(1E)-1-[[4-clorofenil]-metil]sulfinil}-2-(4-piridil)-eteno
7	ácido 4-bromobencil-sulfinilacético	2-piridina-carboxaldehído	(1E)-1-[[4-bromofenil]-metil]sulfinil}-2-(2-piridil)-eteno
8	ácido 4-bromobencil-sulfinilacético	3-piridina-carboxaldehído	(1E)-1-[[4-bromofenil]-metil]sulfinil}-2-(3-piridil)-eteno
9	ácido 4-bromobencil-sulfinilacético	4-piridina-carboxaldehído	(1E)-1-[[4-bromofenil]-metil]sulfinil}-2-(4-piridil)-eteno
10	ácido 4-fluorobencil-sulfinilacético	2-tiofenocarboxaldehído	(1E)-1-[[4-fluorofenil]-metil]sulfinil}-2-(2-tienil)-eteno
11	ácido 4-clorobencil-sulfinilacético	2-tiofeno-carboxaldehído	(1E)-1-[[4-clorofenil]-metil]sulfinil}-2-(2-tienil)-eteno
12	ácido 4-bromobencil-sulfinilacético	2-tiofenocarboxaldehído	(1E)-1-[[4-bromofenil]-metil]sulfinil}-2-(2-tienil)-eteno
13	ácido 4-fluorobencil-sulfinilacético	4-bromo-2-tiofenocarboxaldehído	(1E)-2-(4-bromo(2-tienil))-1-[[4-fluorofenil]metil]-sulfinil]eteno;
14	ácido 4-clorobencil-sulfinilacético	4-bromo-2-tiofeno-carboxaldehído	(1E)-2-(4-bromo(2-tienil))-1-[[4-clorofenil]metil]-sulfinil]eteno;

Ejemplos 15-28 - Síntesis de los compuestos (Z) de la invención

5 Una disolución de un aril o heteroaril acetileno **A** y un mercaptano **B** (expuesto en la Tabla 5) se someten al Procedimiento general 2, Etapa **A**, para formar el disulfuro **C**. El disulfuro **C** luego se oxida de acuerdo con el Procedimiento general 2, etapa **B**, para dar el sulfóxido **D**, que se purifica por cromatografía en columna y/o cristalización.

Tabla 5

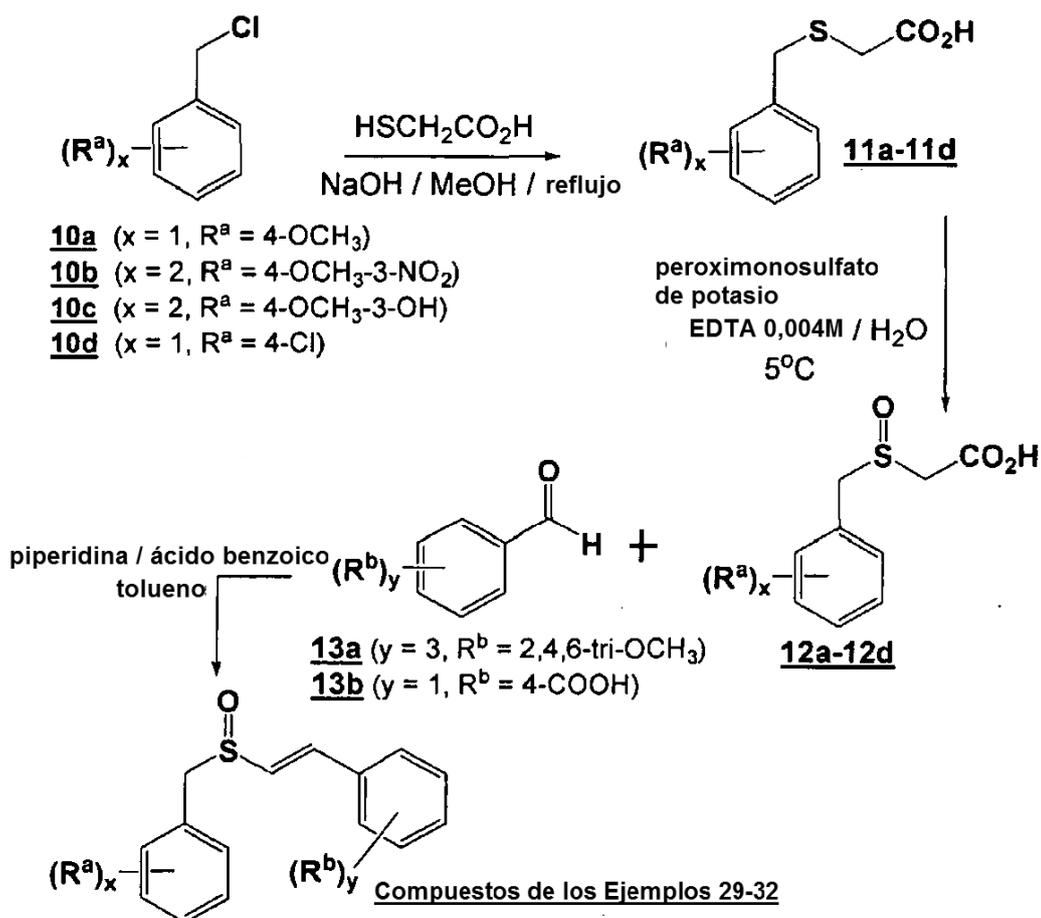
Ej. núm.	acetileno A	mercaptano B	sulfuro C	sulfóxido D
15	4-clorofenilacetileno	4-clorobencil mercaptano	(1Z)-2-(4-clorofenil)-1-[[4-clorofenil]-metiltio]eteno	(1Z)-2-(4-clorofenil)-1-[[4-clorofenil]-metil]sulfinil]eteno
16	4-clorofenilacetileno	2-clorobencil mercaptano	(1Z)-2-(4-clorofenil)-1-[[2-clorofenil]-metiltio]eteno	(1Z)-2-(4-cloro-fenil)-1-[[2-clorofenil]-metil] sulfinil]eteno

ES 2 621 802 T3

Ej. núm.	acetileno A	mercaptano B	sulfuro C	sulfóxido D
17	4-clorofenilacetileno	4-fluorobencil mercaptano	(1Z)-2-(4-clorofenil)-1-[(2-fluorofenil)-metiltio]eteno	(1Z)-2-(4-clorofenil)-1-[(2-fluorofenil)-metil]sulfinil]eteno
18	4-fluorofenilacetileno	bencil mercaptano	(1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-(benciltio)eteno	(1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[bencilsulfinil]eteno
19	4-fluorofenilacetileno	4-clorobencil mercaptano	(1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[(4-clorofenil)-metiltio]eteno	(1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[(4-clorofenil)-metil]sulfinil]eteno
20	4-fluorofenilacetileno	2-clorobencil mercaptano	(1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[(2-clorofenil)-metiltio]eteno	(1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[(2-clorofenil)-metil]sulfinil]eteno
21	4-fluorofenilacetileno	4-fluorobencil mercaptano	(1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[(4-fluorofenil)-metiltio]eteno	(1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[(2-fluorofenil)-metil]sulfinil]eteno
22	4-bromofenilacetileno	bencil mercaptano	(1Z)-2-(4-bromofenil)-1-(benciltio)-eteno	(1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[bencilsulfinil]eteno
23	4-bromofenilacetileno	4-clorobencil mercaptano	(Z)-2-(4-bromofenil)-1-[(4-clorofenil)-metiltio]eteno	(1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[(4-cloro-fenil)-metil]sulfinil]-eteno
24	4-bromofenilacetileno	2-clorobencil mercaptano	(1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[(2-clorofenil)-metiltio]eteno	(1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[(2-clorofenil)-metil]sulfinil]-eteno
25	4-bromofenilacetileno	4-fluorobencil mercaptano	(1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[(4-fluoro-fenil)-metiltio]eteno	(1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[(4-fluorofenil)-metil]sulfinil]-eteno
26	4-metilfenilacetileno	bencil mercaptano	(1Z)-2-(4-metilfenil)-1-(benciltio)-eteno	(1Z)-2-(4-metilfenil)-1-[bencilsulfinil]eteno
27	4-metilfenilacetileno	4-clorobencil mercaptano	(1Z)-2-(4-metilfenil)-1-[(4-clorofenil)-metiltio]eteno	(1Z)-2-(4-metilfenil)-1-[(4-cloro-fenil)-metil]sulfinil]-eteno
28	4-metilfenilacetileno	2-clorobencil mercaptano	(1Z)-2-(4-metilfenil)-1-[(2-clorofenil)-metiltio]eteno	(1Z)-2-(4-metilfenil)-1-[(2-cloro-fenil)-metil]sulfinil]-eteno

Ejemplos 29-32: Preparación de los compuestos (E) adicionales de la invención

Se preparan otros compuestos (E) de la invención de acuerdo con el Esquema 19. Los compuestos preparados de acuerdo con el Esquema 19 se enumeran en la Tabla 6 a continuación.



Esquema 19

Etapa A. Procedimiento general de ácidos benciltioacéticos 11a-d.

A una disolución fría (aproximadamente 0° C) de hidróxido sódico (40 g, 1 mol) en metanol (500 ml), se le añadió ácido tioglicólico (46 g, 0,5 mol) lentamente en 30 minutos. Se formó un precipitado sólido de glicolato sódico. El precipitado se disolvió agitando y calentando la mezcla a aproximadamente 50° C. Después de la disolución del tioglicolato sódico, la disolución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente (25° C). A la disolución se le añadió cloruro de bencilo sustituido (10a, 10b, 10c o 10d) (0,5 mol) en porciones a un índice en el cual la temperatura de la mezcla resultante se mantuvo debajo de 40° C durante la adición. Cuando la adición del cloruro de bencilo sustituido se completó, la mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo a temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla caliente se enfrió luego a temperatura ambiente (25° C) y se vertió en hielo triturado (1 Kg) que contenía ácido clorhídrico (12M, 100 ml). Se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se lavó con agua enfriada con hielo (3 x 100 ml) y se secó al vacío para dar el ácido benciltioacético deseado (11a, 11b, 11c o 11d).

Etapa B. Procedimiento general de ácidos bencilsulfinilacéticos 12a-12d.

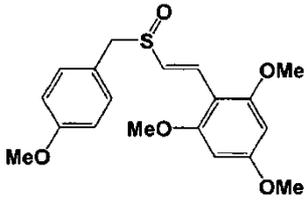
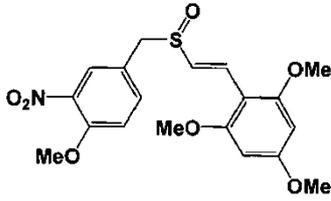
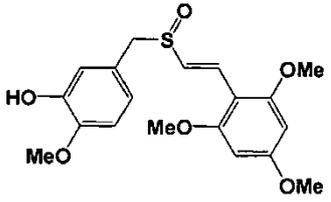
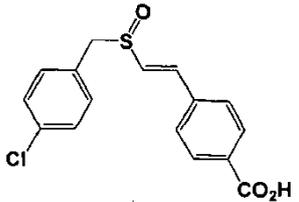
A una disolución vigorosamente agitada de hidróxido sódico (3 g, 0,076 mol) en agua desionizada (150 ml) se le añadió ácido benciltioacético sustituido (11a, 11b, 11c o 11d) preparado de acuerdo con la Etapa A (0,058 mol). La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente (25° C). A la disolución agitada se le añadieron bicarbonato de sodio (39,25 g, 0,467 mol) y acetona (49 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta aproximadamente 1° C. A la disolución enfriada se le añadió una disolución de peroximonosulfato de potasio (0,038 mol) disuelta en ácido etilenediaminatetraacético (EDTA) acuoso (123 ml de una disolución 0,004M) en 10 min para formar una mezcla de reacción como una suspensión. La temperatura de reacción se mantuvo debajo de 5° C durante la adición de la disolución de peroximonosulfato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La reacción se inactivó luego con la adición de bisulfito de sodio acuoso (14,7 g en 30 ml de agua) a 2° C. La mezcla de reacción inactivada se acidificó con la adición de HCl acuoso (6N, 88 ml). Se añadió cloruro de sodio (73,6 g) a la mezcla de reacción acidificada y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron y lavaron con agua desionizada (50 ml) y salmuera (50 ml), y luego se secaron sobre MgSO₄ anhidro. El extracto seco se filtró y concentró al vacío para dar los compuestos de ácido bencil sulfinilacético

sustituido deseados (rendimiento 64-73%). Compuesto 12a: m.p = 110-111° C. Compuesto 12b: m.p. = 142-146° C. Compuesto 12c: m.p. = 144-146° C. Compuesto 12d: m.p = 124-126° C.

Etapa C. Preparación general de los compuestos de los Ejemplos 29-32.

5 A una disolución de un ácido bencilsulfinilacético sustituido **12a**, **12b**, **12c** o **12d**) preparado de acuerdo con la Etapa B (10 mmol) en tolueno (100 ml, 25° C) se le añadieron cantidades catalíticas de piperidina (0,1 ml) y ácido benzoico (134 mg). A la mezcla resultante se le añadió benzaldehído sustituido **13a** o **13b** (10 mmol) para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo y se mantuvo a reflujo durante 6 horas en un recipiente de reacción equipado con una trampa Dean-Stark. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente (25 °C). La mezcla de reacción enfriada se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (3 x 30 ml), bisulfito sódico saturado acuoso (1 x 40 ml), ácido clorhídrico acuoso (1N, 1 x 40 ml) y agua (1 x 60 ml). La capa de tolueno se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo sólido. El residuo sólido obtenido después de la concentración se purificó por cristalización o por cromatografía en columna de gel de sílice para dar los siguientes compuestos deseados como se enumeran en la

15 Tabla 6

Ejemplo núm.	Rendimiento	M.P. °C	Estructura
29	27%	92-94	
30	33%	140-146	
31	18%	112-115	
32	43%	270-274	

Ejemplo núm.	Rendimiento	M.P. °C	Estructura
33	24	136-140	

Ejemplo 33: Preparación de (*E*)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-aminobencilsulfóxido por reducción de (*E*)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-nitrobencilsulfóxido.

5 Se disolvió (*E*)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-nitrobencilsulfóxido (1,3 mmol) en una mezcla 2 a 1 de acetona y agua (50 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C. Después de calentar a 50° C durante 30 min, se añadió ditionito sódico (26.3 mmol) a la mezcla de reacción calentada (en porciones durante 20 minutos). La mezcla resultante se mantuvo a 50° C por 1 hora, después se enfrió hasta temperatura ambiente (25° C). Se añadió agua (50 ml) a la mezcla enfriada. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron y lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se recristalizó a partir de 2-propanol para dar el (*E*)-2,4,6-trimetoxi estiril-3-amino-4-metoxibencilsulfóxido deseado, como se enumera en la Tabla 6.

Ejemplo 34: Oxidación de (*E*)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxibencil sulfóxido (un compuesto de la invención) para preparar (*E*)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxibencil sulfona.

15 Se disuelve (*E*)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxibencil sulfóxido (3 g) en ácido acético glaciar (30 ml) y se enfría hasta 0° C. A la disolución enfriada se le añade peróxido de hidrógeno (7,5 ml de una disolución al 30%) para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo y se mantiene a reflujo durante 1 hora. Después de 1 hora, la mezcla de reacción calentada se vierte en hielo triturado (200 g). Se forma un precipitado sólido. El precipitado se separa por filtración, se seca y recristaliza a partir de 2-propanol para dar la (*E*)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxibencil sulfona deseada.

Ejemplo 35: Efecto de los sulfóxidos α,β -insaturados sobre las líneas celulares de tumores

A. Células.

B. Tratamiento con sulfóxidos y ensayo de viabilidad

25 El efecto de los sulfóxidos α,β -insaturados de acuerdo con la Fórmula I sobre las células de tumores de origen de próstata, colon, pulmón y mama se examinó utilizando las siguientes líneas celulares: línea celular de tumor de próstata DU-145; línea celular de carcinoma colorrectal DLD-1; línea celular de carcinoma pulmonar de células no pequeñas H157; y línea celular de tumor de mama BT-20. BT-20 es una línea celular insensible a estrógenos. BT-20, DLD-1 y H157 se desarrollaron en medio de Eagle modificado con Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal al 10% enriquecido con penicilina y estreptomycin. DU145 se cultivó en RPMI con suero bovino fetal al 10% que contenía penicilina y estreptomycin. Las células NIH/3T3 (fibroblastos murinos normales) y HFL-1 (fibroblastos de pulmón humano diploides normales) se desarrollaron en DMEM que contenía suero de ternero al 10% enriquecido con penicilina y estreptomycin.

Las células se dispusieron en placas a niveles de densidad de $1,0 \times 10^5$ células por pocillo en placas de seis pocillos. Los cultivos celulares se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada de 5% CO₂.

35 Las células se trataron con los compuestos de la invención en dosis que oscilan entre concentraciones de 10 nM y 5 μ M, y se determinó la viabilidad celular después de 96 horas por el método de exclusión de azul de tripano.

Los resultados se exponen en la Tabla 7. Los valores se indican como GI₅₀, es decir, la concentración (μ M) requerida para 50% de inhibición del crecimiento en comparación con las células tratadas con vehículo (DMSO). Los valores expuestos en la Tabla 7 son: *** = 10 -100nM; ** = 100nM - 1 μ M; y * = > 1 μ M.

40 Las células se trataron con el compuesto de ensayo a concentraciones en el intervalo de 10 nM y 5 μ M, y se determinó la viabilidad celular después de 96 horas por el método de exclusión de azul de tripano.

Tabla 7

Ejemplo núm.	GI ₅₀ para DU145, BT20, H157, DLD1
29	**
30	*
31	***
32	No ensayado
33	***

Ejemplo 36: Efecto radioprotector de sulfóxidos α,β -insaturados sobre células humanas normales cultivadas:

El efecto radioprotector de los sulfóxidos α,β -insaturados sobre las células normales cultivadas se evalúa de la siguiente manera.

- 5 Se disponen en placas de 24 pocillos células HFL-1 a una densidad de 3000 células por 10 mm² en DMEM completado con suero bovino fetal al 10% y antibióticos. El compuesto de ensayo sulfóxido α,β -insaturado se añade a las células 24 horas después a concentraciones de 0,25, 0,5, 1,0 y 2,0 micromolares, usando DMSO como disolvente. Las células control se tratan con DMSO solo. Las células se exponen al compuesto de ensayo o a DMSO durante 24 horas. Las células luego se irradian o bien con 10 Gy o 15 Gy de radiación ionizante (IR) usando un irradiador J.L. Shepherd Mark I, Modelo 30-1 equipado con ¹³⁷cesio como fuente.

Después de la irradiación, el medio en las células de ensayo y control se elimina y se reemplaza por medio de crecimiento nuevo sin los compuestos de ensayo o DMSO. Las células irradiadas se incuban durante 96 horas y los pocillos duplicados se tripsinan y se vuelven a disponer en placas con pocillos de cultivo de tejido de 100 mm². Las células redispuestas en las placas se desarrollan bajo condiciones normales con una carga de medio nuevo durante 3 semanas. El número de colonias de cada pocillo de cultivo de 100 mm², que representa el número de células sobrevivientes, se determina tiñendo los pocillos como se describe a continuación.

Para visualizar y contar las colonias derivadas del crecimiento clonal de las células radioprotectadas individuales, se extrae el medio y las placas se lavan una vez con disolución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente. Las células se tiñen con una disolución de tinte Giemsa modificada diluida 1:10 (Sigma) durante 20 minutos. Se elimina el tinte y las placas se lavan con agua corriente. Las placas se secan al aire, se cuenta el número de colonias de cada placa y se determina el promedio de las placas duplicadas.

Ejemplo 37: Efecto de la exposición a la radiación ionizante sobre el crecimiento de células progenitoras hematopoyéticas normales y malignas después del pretratamiento con los sulfóxidos α,β -insaturados de la invención

El efecto de la radiación ionizante sobre las células progenitoras hematopoyéticas normales y malignas pretratadas con los sulfóxidos α,β -insaturados de la invención se determina evaluando la eficiencia de clonación y el desarrollo de las células pretratadas después de la irradiación.

Para obtener células progenitoras hematopoyéticas, se obtienen células de médula ósea humana (BMC) o células de sangre periférica (PB) de voluntarios sanos normales, o de voluntarios con leucemia mielógena aguda o crónica (AML, CML), por centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Hypaque, y se enriquecen parcialmente para células progenitoras hematopoyéticas seleccionando positivamente células CD34⁺ con perlas inmunogénicas (Dynal A.S., Oslo, Noruega). Las células CD34⁺ se suspenden en medio alfa enriquecido y se incuban con anticuerpo anti-HPCA-1 de ratón en dilución 1:20, 45 minutos, a 4°C invirtiendo moderadamente los tubos. Las células se lavan x 3 en medio alfa enriquecido y luego se incuban con perlas recubiertas con el fragmento Fc de IgG₁ anti-ratón de cabra (75 µl de inmunoperlas/107 células CD34⁺). Después de 45 minutos de incubación (4°C), las células adherentes a las perlas se seleccionan positivamente usando un concentrador de partículas magnético según instrucciones del fabricante.

Se incuban 2 x 10⁴ células CD34⁺ en tubos de polipropileno de 5 ml (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) en un volumen total de 0,4 ml de medio de Dulbecco modificado con Iscove (IMDM) que contiene 2% suero AB humano y tampón Hepes 10 mM. Los compuestos de ensayo del sulfóxido α,β -insaturado se añaden a las células; en cuatro concentraciones distintas (0,25 µM, 0,5 µM, 1,0 µM y 2,0 µM). Las células control reciben DMSO solo. Las células se incuban durante 20-24 horas y se irradian con 5 Gy o 10 Gy de radiación ionizante.

Inmediatamente después de la irradiación, el medio se elimina y se reemplaza con medio nuevo sin el compuesto de ensayo ni DMSO. Veinticuatro horas después de la irradiación, las células de tratamiento y las de control se

preparan para disponer en placas de cultivo de coágulos de plasma o metilcelulosa. Las células (1×10^4 células $CD34^+$ por pocillo) no se lavan después de disponer en las placas.

La evaluación de la eficiencia y el desarrollo de la clonación de las células progenitoras hematopoyéticas tratadas se realiza esencialmente como se describe en Gewirtz et al., Science 242, 1303-1306 (1988).

- 5 Ejemplo 38: Purga de médula ósea con radiación ionizante después del pretratamiento con los sulfóxidos α,β -insaturados de la invención.

Se recoge la médula ósea de los huesos ilíacos de un individuo bajo anestesia general en un quirófano usando técnicas convencionales. Se toman múltiples aspiraciones en jeringas heparinizadas. Se extrae suficiente médula como para que el individuo pueda recibir aproximadamente 4×10^8 a aproximadamente 8×10^8 células de médula procesadas por kg de peso corporal. Por lo tanto, se extraen aproximadamente 750 a 1000 ml de médula. La médula aspirada se transfiere de inmediato a un medio de transporte (TC-199, Gibco, Grand Island, Nueva York) que contiene 10.000 unidades de heparina libre de conservantes por 100 ml de medio. La médula aspirada se filtra a través de tres mallas progresivamente más finas para obtener una suspensión celular desprovista de agregados celulares, sedimentos y partículas óseas. La médula filtrada luego se procesa más en un separador celular automático (p. ej., el procesador celular Cobe 2991) que prepara un producto de "capa leucocítica", (es decir, leucocitos desprovistos de glóbulos rojos y plaquetas). La preparación de la capa leucocítica se dispone luego en un paquete de transferencia para posterior procesamiento y almacenamiento. Se puede almacenar hasta la purga en nitrógeno líquido, usando procedimientos estándar. Alternativamente, se puede realizar la purga de inmediato, luego la médula purgada se puede almacenar congelada en nitrógeno líquido hasta que esté lista para el trasplante.

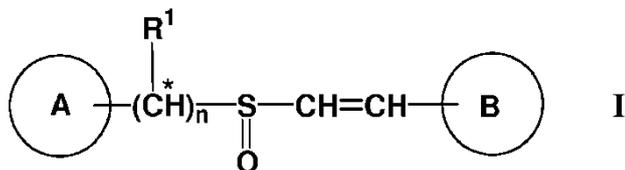
20 El procedimiento de purga se lleva a cabo de la siguiente manera. Las células en la preparación de la capa leucocítica se ajustan a una concentración celular de aproximadamente 2×10^7 /ml en TC-199 que contiene aproximadamente 20% plasma autólogo. Los sulfóxidos α,β -insaturados de la invención, por ejemplo, a una concentración entre $0,25 \mu\text{M}$ y $2,0 \mu\text{M}$, se añaden a los paquetes de transferencia que contienen la suspensión celular y se incuban en un baño de agua a 37°C por 20-24 horas con agitación moderada. Los paquetes de transferencia se exponen luego a 5-10 Gy de radiación ionizante. Se pueden añadir factores de crecimiento hematopoyéticos humanos recombinantes, p. ej., rH IL-3 o rH GM-CSF, a la suspensión para estimular el crecimiento de neoplasias hematopoyéticas y aumentar así su sensibilidad a la radiación ionizante.

30 Las células pueden luego ser congeladas en nitrógeno líquido o lavadas una vez a 4°C en TC-199 que contiene aproximadamente 20% de plasma autólogo. Las células lavadas se infunden luego en el individuo. Se debe tomar la precaución de trabajar bajo condiciones estériles siempre que sea posible y de mantener técnicas asépticas minuciosas en todo momento.

La presente invención se puede llevar a cabo en otras formas específicas sin desviarse de los atributos esenciales de la invención, que se define exclusivamente mediante las reivindicaciones anejas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en donde,

5 A es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

B es arilo sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

n es 0 o 1;

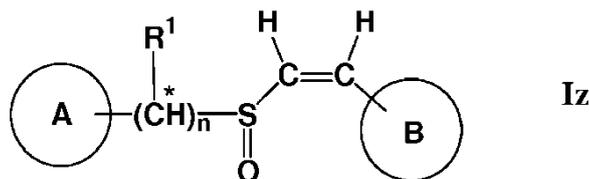
R¹ es -H, -hidrocarbilo (C₁-C₈), -CN, -CO₂-alquilo (C₁-C₆) o halo-alquilo (C₁-C₆);

la configuración de los sustituyentes en el doble enlace carbono-carbono es o bien E- o Z-;

10 la configuración de los sustituyentes en el átomo de azufre del sulfóxido es R-, S- o cualquier mezcla de R- y S-;

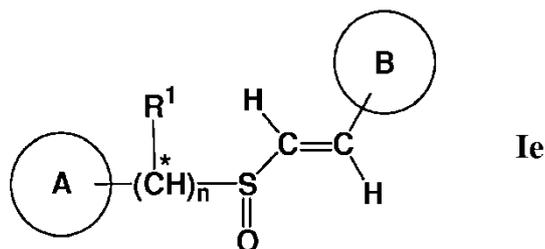
* indica que, cuando R¹ es distinto de -H, la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono designado es R-, S- o cualquier mezcla de R- y S-; o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula Iz:



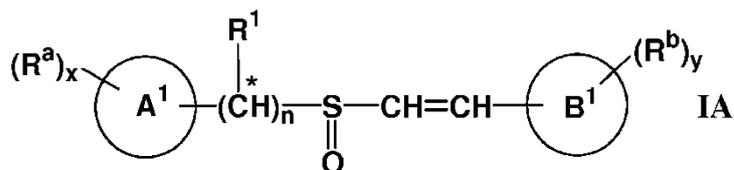
15 o su sal.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula Ie:



o su sal.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula IA:



20

en donde:

A¹ es arilo o heteroarilo; y x es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

o bien B¹ es arilo e y es 1, 2, 3, 4 o 5, o B¹ es heteroarilo e y es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

siempre que x no exceda el número de posiciones sustituibles del anillo al que cada R^a está unido; e y no exceda el número de posiciones sustituibles del anillo al que cada R^b está unido;

5 cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno; -hidrocarbilo (C₁-C₈), -C(=O)R², NR²₂, -NHC(=O)R³, -NHSO₂R³, -NHR⁴, -NHCR²R⁴C(=O)R⁶, -C(=O)OR², -C(=O)NHR²; -NO₂-CN, -OR², -P(=O)(OH)₂, dimetilamino(alcoxi C₂-C₆), -NHC(=NH)NHR², -haloalquilo (C₁-C₆), -haloalcoxi (C₁-C₆) y -N=CH-R⁷;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en -hidrocarbilo (C₁-C₈), -C(=O)R², halógeno, -NO₂-CN, -OR², -C(=O)OR², -NR²₂, haloalquilo (C₁-C₆) y haloalcoxi (C₁-C₆);

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H e -hidrocarbilo (C₁-C₈);

10 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -hidrocarbilo (C₁-C₈), -O-hidrocarbilo (C₁-C₈), arilo sustituido o no sustituido, heterocicliil-alquilo (C₁-C₃) sustituido, heteroaril-alquilo (C₁-C₃), -heteroalquilo (C₂-C₁₀), -haloalquilo (C₁-C₆), -CR²R⁴NHR⁵, -N(R²)₂, -alquilen (C₁-C₃)-, -alquilen (C₁-C₃)-N(CH₃)₂, -perfluoroalquilen (C₁-C₃)-N(CH₃)₂, -alquilen (C₁-C₃)-N⁺(C₁-C₃)₃, -alquilen (C₁-C₃)-N⁺(CH₂CH₂OH)₃, -alquilen (C₁-C₃)-OR², -alquilen (C₁-C₄)-CO₂R², -alquilen (C₁-C₄)-C(=O)halógeno, halo-alquilo (C₁-C₃)-, -alquilen (C₁-C₃)-C(=O)-alquilo (C₁-C₃) y -perfluoroalquilen (C₁-C₄)-CO₂R²;

15 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo (C₁-C₆), -(CH₂)₃-NH-C(NH₂)(=NH), -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂COOH, -CH₂SH, -(CH₂)₂C(=O)-NH₂, -(CH₂)₂COOH, -CH₂-(2-imidazolilo), -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂-S-CH₃, fenilo, -CH₂-fenilo, -CH₂-OH, -CH(OH)-CH₃, -CH₂-(3-indolilo) y -CH₂-(4-hidroxifenilo);

20 cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H y un residuo peptídico unido en forma terminal a carboxi que contiene entre 1 y 3 aminoácidos en los que el grupo amino terminal del residuo peptídico está presente como un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en -NH₂ y -NHC(=O)-alquilo (C₁-C₆), -NH-alquilo (C₁-C₆), -N-(alquilo C₁-C₆)₂ y -NHC(=O)O-hidrocarbilo (C₁-C₇);

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OR² y un residuo peptídico unido en forma N-terminal que contiene entre 1 y 3 aminoácidos en los que el grupo carboxilo terminal del residuo peptídico está presente como un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en -CO₂R² y -C(=O)NR²₂; y

25 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en arilo sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido;

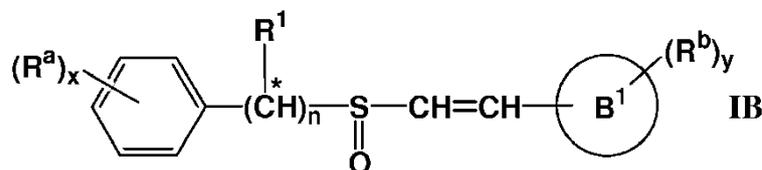
o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o su sal, en donde la suma de x e y es mayor que cero.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o su sal, en donde A¹ es un radical arilo.

30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 seleccionado del grupo que consiste en: (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[(naftilmetil)sulfinil]eteno; (1E)-2-(4-clorofenil)-1-[(naftilmetil)sulfinil]eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[(naftilmetil)sulfinil] eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[(naftilmetil) sulfinil] eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[(naftilmetil)sulfinil]eteno; and (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[(naftilmetil)sulfinil]eteno.

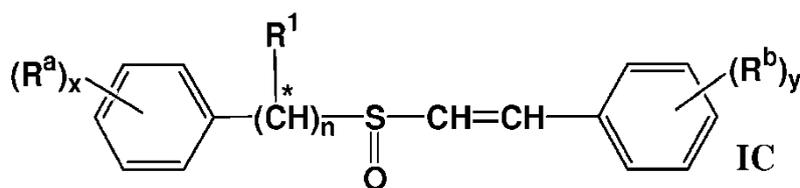
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 de Fórmula IB:



35 o su sal.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o su sal, en donde cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -alquilo (C₁-C₆), -alcoxi (C₁-C₆), -NO₂, -CN, -C(=O)OR², -OH, -NH₂, -trifluoroalcoxi (C₁-C₆) y -CF₃.

40 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 de Fórmula IC:



o su sal.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde cada R^a y cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -alquilo (C_1 - C_6), -alcoxi (C_1 - C_6), $-NO_2$, $-CN$ y $-CF_3$.

5 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, o su sal, en donde la configuración de los sustituyentes en el doble enlace carbono-carbono es E-.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o su sal, en donde x es 0, 1 o 2 e y es 1 o 2.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 seleccionado del grupo que consiste en: (1E)-1-[[3-amino-4-
 10 trimetoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[3-hidroxi-4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-
 trimetoxifenil) eteno; (1E)-1-[[4-metoxi-3-nitrofenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil) eteno; ácido 2-[[5-[[[(1E)-2-
 (2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]amino]sulfonil]acético; ácido 2-{N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-
 trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]carbamoil]acético; [5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-
 metoxifenil]aminocarboxamidina; ácido 2-{[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-
 15 metoxifenil]amino]acético; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil](3,5-
 dinitrofenil)carboxamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]-sulfonil]metil]-2-metoxifenil](3,5-
 diaminofenil)carboxamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil] sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-cloroacetamida; N-[5-
 ([[1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil)-2-metoxifenil]-2-(4-metilpiperazinil)acetamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-
 trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]benzamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-
 20 metoxifenil](4-nitrofenil)-carboxamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil](4-
 aminofenil)carboxamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil](2R)-2,6-
 diaminohexanamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil](2R)-2-amino-3-
 hidroxipropanamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]-sulfonil]metil]-2-metoxifenil](2S)-2-amino-3-
 hidroxipropanamida; (1E)-1-[[4-metoxi-3-(metilamino)fenil]metil] sulfonil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; N-[5-[[[(1E)-2-
 (2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil] acetamida; [5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-
 25 metoxifenil]((2,4-dinitrofenil)sulfonil]amina; [5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]((2,4-
 diaminofenil)sulfonil]amina; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-(dimetilamino)-
 acetamida; ácido 2-[[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil] amino propanoico; N-[5-[[[(1E)-
 2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil] [4-(4-metilpiperazinil)-fenil]carboxamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-
 trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-hidroxiacetamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-
 30 trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-piridilacetamida; acetato de {N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-
 trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]carbamoil]metilo; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-
 metoxifenil]-2-hidroxipropanamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-
 (trietilamino)acetamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]-2-[tris(2-
 35 hidroxietil)amino]acetamida; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-hidroxi-2-
 metilpropanamida; acetato de 1-{N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]carbamoil]-
 isopropilo; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2,2,2-trifluoroacetamida; [5-[[[(1E)-2-
 (2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]([trifluorometil]sulfonil]amina; ácido 3-{N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-
 trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]-carbamoil]propanoico; cloruro de 3-{N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-
 40 trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]carbamoil]propanoico; ácido 3-{[N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-
 trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]-carbamoil]metil]oxicarbonil]propanoico; ácido 4-{N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-
 trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]carbamoil]-butanoico; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-
 trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-(phosphonooxi)acetamida, sal disódica; ácido 4-[[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-
 trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]amino]-butanoico; ácido 3-[[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-
 45 trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]amino]propanoico; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-
 2-metoxifenil]metoxicarboxamida; [5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]((4-
 metoxifenil)sulfonil]amina; acetato de {N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-
 metoxifenil]carbamoil]etilo; -3-{N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]-sulfonil]-metil]-2-
 metoxifenil]carbamoil}propanoato de metilo; 2-{N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]-metil]-2-
 metoxifenil]carbamoil} acetato de etilo; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil] sulfonil] metil]-2-metoxifenil]-2,2,3,3,3-
 50 pentafluoropropanamida; 2-etil-2-{N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]-sulfonil]metil]-2-metoxifenil]carbamoil]-
 2,2-difluoroacetato; ácido 3-{N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil] sulfonil]-metil]-2-metoxifenil]carbamoil}-2,2,3,3-
 tetrafluoropropanoico; N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil] sulfonil] metil]-2-metoxifenil]-2- amino acetamida;
 ácido 2-{N-[5-[[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-carbamoil}-2,2-difluoroacético; N-[5-
 55 [[[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil]metil]-2-metoxifenil]-2-(dimetilamino)-2,2-difluoro-acetamida, ácido 4-((1E)-
 2-[[4-fluorofenil]metil]sulfonil]vinil]benzoico; ácido 4-((1E)-2-[[4-yodofenil]metil]sulfonil]vinil]benzoico; ácido 4-((1E)-2-
 [[4-clorofenil]metil]sulfonil]vinil]benzoico; 1-[5-[[[(1E)-2-[[4-clorofenil]metil]Sulfonil]vinil]-2-fluoro-fenil]-2-

(dimetilamino)etan-1-ona; (1E)-2-(2,4-difluorofenil)-1-[[4-bromofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(3-amino-4-fluorofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfonil]-2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)eteno; (1E)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfonil]-2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)eteno; (1E)-1-[[4-bromofenil]metil]sulfonil]-2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[2,3,4,5,6-pentafluorofenil]-metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-clorofenil)-1-[[2,3,4,5,6-pentafluorofenil]-metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[[2,3,4,5,6-pentafluorofenil]-metil]sulfonil]eteno; (1E)-1-[[3,4-diclorofenil]metil]sulfonil]-2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)eteno; (1E)-1-[[4-yodofenil]metil]sulfonil]-2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)eteno; (1E)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfonil]-2-(2-hidroxi-3,5-dinitrofenil)eteno; (1E)-1-[[4-bromofenil]metil]sulfonil]-2-(2-hidroxi-3,5-dinitrofenil)eteno; (1E)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfonil]-2-(2-hidroxi-3,5-dinitrofenil)eteno; (1E)-1-[[2,4-diclorofenil]metil]sulfonil]-2-(2-hidroxi-3,5-dinitrofenil)eteno; (1E)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(3-metil-2,4-dimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(3,4,5-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[2-nitro-4,5-dimetoxifenil]metil]sulfonil]-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-eteno; (1E)-1-[[2-nitro-4,5-dimetoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[2-nitro-4,5-dimetoxifenil]metil]sulfonil]-2-(3-metil-2,4-dimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfonil]-2-(2,3,4-trifluorofenil)eteno; (1E)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfonil]-2-(2,3,4-trifluorofenil)eteno; (1E)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,6-metoxi-4-hidroxifenil)eteno; (1E)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)eteno; (1E)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,5-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,3,4-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(3-nitro-4-hidroxi-5-metoxifenil)eteno; (1E)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(3,4-dimetoxi-6-nitrofenil)eteno; (1E)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(3,4-dimetoxi-5-yodofenil)eteno; (1E)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,6-dimetoxi-4-fluorofenil)eteno; (1E)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenil)eteno; (1E)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfonil]-2-(2,6-dimetoxi-4-fluorofenil)eteno; (1E)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfonil]-2-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[4-bromofenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[2,4,6-trimetoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[2,3,4-trimetoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,6-dimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[3,4,5-trimetoxifenil]metil]sulfonil]-2-(2,4,6-trimetoxifenil)eteno; (1E)-1-[[3,4,5-trimetoxifenil]metil]sulfonil]-2-(4-fluorofenil)eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-clorofenil)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-1-[[2,4-diclorofenil]metil]sulfonil]-2-(4-fluorofenil)eteno; (1E)-1-[[2,4-diclorofenil]metil]sulfonil]-2-(4-cloro-fenil)eteno; (1E)-1-[[3,4-diclorofenil]-metil]sulfonil]-2-(4-fluoro-fenil)eteno; (1E)-1-[[3,4-diclorofenil]-metil] sulfonil]-2-(4-cloro-fenil)eteno; (1E)-1-[[3,4-diclorofenil] metil] sulfonil] -2-(4-bromo-fenil)eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[4-(nitrofenil)metil]sulfonil]-eteno; 4-[[4-(1E)-2-(4-fluorofenil)vinil]-sulfonil]metil]benzene-carbonitrilo; 4-[[4-(1E)-2-(4-clorofenil)vinil]sulfonil]-metil]benzene-carbonitrilo; 4-[[4-(1E)-2-(4-bromofenil)vinil]sulfonil]-metil]benceno-carbonitrilo; (1E)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(2,4-diclorofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(3,4-diclorofenil)-1-[[4-clorofenil]-metil] sulfonil] eteno; (1E)-2-(2,3-diclorofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[4-yodofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfonil]-2-(4-yodofenil)-eteno; (1E)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfonil]-2-(4-yodofenil)-eteno; (1E)-1-[[4-bromofenil]metil]sulfonil]-2-(4-yodofenil)-eteno; (1E)-1-[[4-bromofenil]metil]sulfonil]-2-(4-clorofenil)-eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[[4-yodofenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-1-[[4-yodofenil]metil]sulfonil]-2-(4-nitrofenil)-eteno; (1E)-1-[[4-yodofenil]metil]sulfonil]-2-(2-nitrofenil)-eteno; (1E)-2-(4-yodofenil)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]-eteno; (1E)-1-[[2,4-diclorofenil]metil]sulfonil]-2-(4-yodofenil)-eteno; (1E)-2-(3,4-diclorofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfonil]-eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfonil]-eteno; (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfonil]-eteno; (1E)-2-(2-trifluorometilfenil)-1-[[4-fluorofenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(3-trifluorometilfenil)-1-[[4-fluorofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-trifluorometilfenil)-1-[[4-fluorofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-1-[[4-fluorofenil]-metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfonil]-eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfonil]-eteno; (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]-sulfonil]-eteno; (1E)-2-(2-trifluorometilfenil)-1-[[4-clorofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(3-trifluorometilfenil)-1-[[4-clorofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-trifluorometil-4-fluorofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(3-metil-4-fluorofenil)-1-[[4-clorofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[2,4-diclorofenil]metil]sulfonil]-eteno; (1E)-2-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-1-[[2,4-dicloro-fenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[4-bromofenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[[4-bromofenil] metil] sulfonil] eteno; (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[[4-bromofenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(2-trifluorometilfenil)-1-[[4-bromofenil] metil] sulfonil] eteno; (1E)-2-(3-trifluorometilfenil)-1-[[4-fluorofenil] metil] sulfonil] eteno; (1E)-2-(4-trifluorometilfenil)-1-[[4-bromofenil]metil] sulfonil] eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[4-cianofenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[[4-cianofenil]-metil] sulfonil] eteno; (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[[4-cianofenil]-metil] sulfonil] eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[4-metilfenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[[4-metilfenil]metil]sulfonil]-eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[4-metilfenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[[4-metilfenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[[4-metilfenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[4-metoxifenil]metil] sulfonil] eteno; (1E)-2-(4-clorofenil)-1-[[4-metoxifenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(2-nitrofenil)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(3-nitrofenil)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-nitrofenil)-1-[[4-metoxifenil]metil]sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-clorofenil)-1-[[4-nitrofenil]metil]-sulfonil]eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[[4-nitrofenil]metil]sulfonil]eteno; y sus sales.

65 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:

R^a se selecciona del grupo que consiste en cloro, flúor y bromo, y dicho R^a está unido a la posición para del anillo al que está acoplado;

x es 0 o 1;

5 R^b se selecciona del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, metilo y metoxi, y dicho R^b está unido a la posición orto o para del anillo al que está unido; y

y es 1, 2 o 3.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la configuración de los sustituyentes en el doble enlace carbono-carbono es E-.

10 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 seleccionado del grupo que consiste en: (1E)-2-(2-clorofenil)-1-[bencilsulfinil]eteno; (1E)-2-(4-clorofenil)-1-[bencilsulfinil]eteno; (1E)-1-[(4-clorofenil)metil]sulfinil}-2-(4-fluorofenil)eteno; (1E)-2-(4-clorofenil)-1-[(4-clorofenil)metil]sulfinil}-eteno; (1E)-2-(4-fluorofenil)-1-[(4-fluorofenil)metil]sulfinil}eteno; (1E)-2-(2,4-difluorofenil)-1-[(4-fluorofenil)metil]sulfinil}eteno; (1E)-1-[(4-bromofenil)metil]sulfinil}-2-(4-fluorofenil)eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[(4-bromofenil)metil]sulfinil}eteno; (1E)-2-(4-bromofenil)-1-[(4-fluorofenil)metil]sulfinil}eteno; y (1E)-1-[(4-bromofenil)metil]sulfinil}-2-(4-clorofenil)eteno.

15 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:

cada uno de R^a y cada uno R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno y nitro, y está unido a la posición orto o para del anillo al que está unido;

x es 0, 1, 2 o 3; y

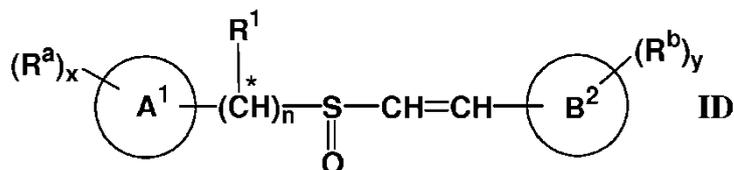
y es 1, 2 o 3.

20 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la configuración de los sustituyentes en el doble enlace carbono-carbono es Z-.

25 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 seleccionado del grupo que consiste en: (1Z)-2-(4-clorofenil)-1-[bencilsulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-clorofenil)-1-[(4-clorofenil)metil]sulfinil}-eteno; (1Z)-2-(4-clorofenil)-1-[(2-clorofenil)metil]sulfinil}-eteno; (1Z)-2-(4-clorofenil)-1-[(4-fluorofenil)metil]-sulfinil}eteno; (1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[bencilsulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[(4-clorofenil)metil]sulfinil}eteno; (1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[(2-clorofenil)metil]sulfinil}eteno; (1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[(4-clorofenil)metil] sulfinil} eteno; (1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[bencilsulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[(4-clorofenil)metil]sulfinil}eteno; (1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[(2-clorofenil)metil]sulfinil}eteno; (1Z)-2-(4-bromofenil)-1-[(4-fluorofenil)metil]sulfinil}eteno; (1Z)-2-(4-metilfenil)-1-[bencilsulfinil]eteno; (1Z)-2-(4-metilfenil)-1-[(4-clorofenil)metil]sulfinil}eteno; (1Z)-2-(4-metilfenil)-1-[(2-clorofenil)metil]sulfinil}eteno; (1Z)-2-(4-metilfenil)-1-[(4-fluorofenil)metil]-sulfinil}eteno; y (1Z)-2-(4-fluorofenil)-1-[(4-yodofenil)metil]sulfinil}-eteno; y sus sales.

30

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 de Fórmula ID:



en donde B² se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y arilo distintos de fenilo;

35 o su sal.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o su sal, en donde B² es heteroarilo.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o su sal, en donde B² se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, piridilo, tienil-1-dióxido, antrilo y naftilo.

40 24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, o su sal, en donde la configuración de los sustituyentes en el doble enlace carbono-carbono es E-.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, o su sal, en donde R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -alcoxi (C₁-C₃), -CN, -NO₂ y -CF₃.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 seleccionado del grupo que consiste en: (1E)-1-[(4-fluorofenil)metil]sulfinil}-2-(2-piridil)eteno; (1E)-1-[(4-fluorofenil)-metil]sulfinil}-2-(3-piridil)eteno; (1E)-1-[(4-

fluorofenil]metil]sulfinil}-2-(4-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(4-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-(2-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-(3-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-(4-piridil)eteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-tienil)eteno; (1E)-2-(4-bromo(2-tienil))-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1E)-2-(5-bromo(2-tienil))-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1E)-2-(5-bromo(2-tienil))-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1E)-2-(5-bromo(2-tienil))-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]eteno; 2-((1E)-2-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; 2-((1E)-2-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; 2-((1E)-2-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-yodofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-metilfenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-trifluorometilfenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[2,4-diclorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[3,4-diclorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-cianofenil]metil]sulfinil]-2-(3-tienil)eteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; 3-((1E)-2-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; 3-((1E)-2-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; 3-((1E)-2-[[[4-metoxifenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; 3-((1E)-2-[[[2,4-diclorofenil]metil]sulfinil]vinil)tiol-1,1-diona; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-yodofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-metilfenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-trifluorometilfenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[2,4-diclorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[3,4-diclorofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-cianofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-nitrofenil]metil]sulfinil]-2-(3-furil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(1,3-tiazol-2-il)-eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-pirrol-2-ileteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-pirrol-2-ileteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(5-nitro(3-tienil))eteno; (1E)-1-[[[4-yodofenil]metil]sulfinil]-2-(5-nitro(3-tienil))eteno; (1E)-1-[[[2,4-diclorofenil]metil]sulfinil]-2-(5-nitro(3-tienil))eteno; (1E)-1-[[[4-metoxifenil]metil]sulfinil]-2-(5-nitro(3-tienil))eteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-naftileteno; (1E)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-naftil)eteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-naftileteno; (1E)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]-2-(2-naftil)eteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-naftileteno; (1E)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]-2-(2-naftil)eteno; (1E)-2-(9-antril)-1-[[[4-fluorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1E)-2-(9-antril)-1-[[[4-clorofenil]metil]sulfinil]eteno; (1E)-2-(9-antril)-1-[[[4-bromofenil]metil]sulfinil]eteno; y sus sales.

27. Un conjugado de la Fórmula, I-L-Ab;

en donde:

35 I es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o su sal;

Ab es un anticuerpo; y

-L- es un enlace covalente sencillo o un grupo de unión que une covalentemente dicho compuesto a dicho anticuerpo.

40 28. Un conjugado de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho anticuerpo Ab es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal mono-específico.

29. Un conjugado de acuerdo con la reivindicación 28, en donde dicho anticuerpo Ab es un anticuerpo específico de tumores.

45 30. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o su sal, o un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29.

31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o su sal, o un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, para uso en medicina.

50 32. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o su sal, o un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo.

55 33. Uso de un compuesto o conjugado de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el trastorno proliferativo se selecciona del grupo que consiste en cáncer; hemangiomatosis en recién nacidos; esclerosis múltiple progresiva secundaria; enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica; neurofibromatosis; ganglioneuromatosis; formación de queloides; enfermedad ósea de Paget; enfermedad fibroquística, sarcoidosis; fibrosis de Peronies y Duputren, cirrosis, aterosclerosis y restenosis vascular.

34. Uso de un compuesto o conjugado de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el trastorno proliferativo se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovario, mama, próstata, testículo, pulmón, renal, colorrectal, piel y cerebro, o el cáncer es una leucemia.

5 35. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o su sal, o un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, para inducir la apoptosis de células tumorales en un individuo afectado con cáncer.

10 36. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o su sal, o un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, para la elaboración de un medicamento para reducir o eliminar los efectos de la radiación ionizante en células normales en un individuo que ha incurrido o que conlleva riesgo de incurrir en exposición a la radiación ionizante.

37. Un método *ex vivo* para reducir la cantidad de células malignas en la médula ósea de un individuo, que comprende:

(a) administrar una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto radioprotector de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o su sal, a una parte de la médula ósea que ha sido extirpada de dicho individuo; y

15 (b) irradiar la médula ósea extirpada con una cantidad eficaz de radiación ionizante.

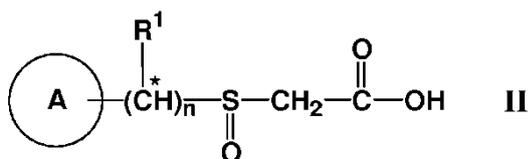
20 38. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o su sal, para la elaboración de un medicamento para proteger a un individuo contra los efectos citotóxicos de un inhibidor del ciclo celular de la fase mitótica o un inhibidor de topoisomerasa, en donde el inhibidor del ciclo celular de la fase mitótica o el inhibidor de topoisomerasa no es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y donde dicho medicamento es para administrar al individuo antes de la administración de dicho inhibidor.

39. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o su sal, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo en combinación con por lo menos un inhibidor del ciclo celular de la fase mitótica o un inhibidor de topoisomerasa, en donde dicho medicamento es para administrar a dicho individuo antes de la administración de dicho inhibidor.

25 40. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 o 39, en donde el inhibidor del ciclo celular de la fase mitótica se selecciona del grupo que consiste en vinca alcaloides, taxanos, macrólidos naturales y colquicina y sus derivados, y el inhibidor de topoisomerasa se selecciona del grupo que consiste en camptotecina, etopósido y mitoxantrona.

41. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende:

30 (a) someter a reacción un compuesto de Fórmula II:

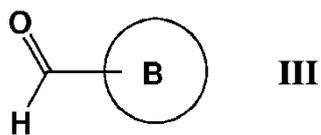


en donde A es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

n es 0 o 1; y

R¹ es -H, -hidrocarbilo (C₁-C₈), -CN, -CO₂-alquilo (C₁-C₆) o halo-alquilo (C₁-C₆);

35 con un compuesto de Fórmula III:

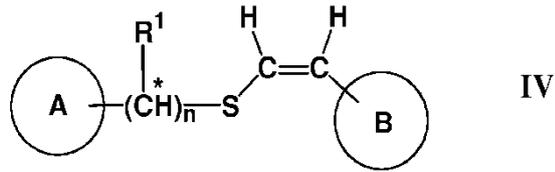


en donde B es arilo sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

(b) aislar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 a partir de los productos de reacción.

42. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende:

40 (a) someter a reacción un compuesto de Fórmula IV:



en donde:

A es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

B es arilo sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

5 n es 0 o 1; y

R¹ es -H, -hidrocarbilo (C₁-C₈), -CN, -CO₂-alquilo (C₁-C₆) o halo-alquilo (C₁-C₆);

con un agente oxidante capaz de oxidar un sulfuro a un sulfóxido; y

(b) aislar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 a partir de los productos de reacción.

43. Un isómero óptico aislado de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal.

10 44. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o su sal, para uso en un método para reducir el número de células malignas en la médula ósea de un individuo; en donde dicho método comprende:

(a) extirpar una parte de la médula ósea del individuo;

(b) administrar una cantidad eficaz de por lo menos dicho compuesto a la médula ósea; y

(c) irradiar la médula ósea extirpada con una cantidad eficaz de radiación ionizante.

15