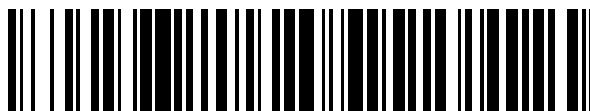


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 870**

51 Int. Cl.:

C07D 327/10 (2006.01)

C07D 291/06 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2013 PCT/IB2013/001261**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13190355**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2013 E 13734162 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2861573**

54 Título: **Derivados de oxatiazina como agentes antibacterianos y anticancerígenos**

30 Prioridad:

18.06.2012 US 201261661092 P

29.08.2012 US 201261694452 P

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

30.11.2017

73 Titular/es:

GEISTLICH PHARMA AG (100.0%)

Bahnhofstrasse 40

6110 Wolhusen, CH

72 Inventor/es:

PFIRRMANN, ROLF, W.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 644 870 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxatiazina como agentes antibacterianos y anticancerígenos

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y a usos de los mismos.

10 Descripción de los antecedentes en la técnica

Se conocen numerosos compuestos, por ejemplo, para el tratamiento de cánceres en pacientes o para el tratamiento de infecciones microbianas en pacientes. Algunos ejemplos se pueden observar en los documentos de Patente WO-A-01 39763 y WO-A-00 15232 (compuestos que contienen metilol tales como Taurolidina y Taurultam) y en la publicación de F. BOCARD *et al.*, "Synthesis of new oxathiazinane dioxides and their in vitro cancer cell growth inhibitory activity", en BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 20, páginas 5353 - 5356 (2009).

También se han desvelado compuestos de tipo oxatiazina para su uso en copolímeros y como compuestos intermedios de colorantes, véanse los documentos de Patente US-A-3.394.109 y US-A-3.202.657.

En la técnica aún existe la necesidad de nuevos compuestos con actividad antineoplásica y antimicrobiana más fuerte, con menos toxicidad y efectos secundarios, y menos resistencia al tratamiento por parte de las células tumorales o microbianas.

25 Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se desvelan nuevos compuestos de tipo oxatiazina y sus usos.

30 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra gráficamente la actividad antineoplásica un compuesto de la invención en un ensayo de citotoxicidad en células LN-229.

35 La Figura 2 muestra gráficamente la actividad antineoplásica de una realización de la invención en un ensayo de citotoxicidad en células SW480 (adenocarcinoma de colon humano).

Descripción detallada de la invención

40 De acuerdo con ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos de tipo oxatiazina.

Los compuestos de tipo oxatiazina de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención tienen actividades antineoplásicas, actividades antimicrobianas y/u otras actividades.

45 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles, entre otras, en el tratamiento de cánceres y tumores en un sujeto, tales como un paciente humano. Los cánceres tales como cánceres del sistema nervioso central incluyendo glioblastoma, glioma, neuroblastoma, astrocitoma, y meningitis carcinomatosa, cáncer de colon, cáncer rectal y cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, mesotelioma, melanoma, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer esofágico, 50 cáncer de la vejiga urinaria, cáncer del cuello uterino, cáncer cardíaco, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de piel, cáncer óseo, cánceres de la cabeza y el cuello, leucemia, linfoma, linfosarcoma, adenocarcinoma, fibrosarcoma, y las metástasis de los mismos, por ejemplo, son enfermedades contempladas para tratamiento con los compuestos de la invención. En ciertas realizaciones también se pueden tratar tumores resistentes a fármacos, por ejemplo, un tumor resistente a múltiples fármacos (MDR), usando los compuestos de la invención, incluyendo tumores 55 resistentes a fármacos que son tumores sólidos, tumores no sólidos y linfomas. En la actualidad se cree que cualquier célula neoplásica se puede tratar con los compuestos que se describen en el presente documento.

Se considera que las células madre tumorales (también denominadas células madre cancerígenas (CSC)) son las principales impulsoras de la formación de metástasis y del recrecimiento de tumores después de extirpación.

60 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles, entre otras, en el tratamiento de células madre tumorales en un sujeto.

65 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles, entre otras, en el tratamiento de células madre tumorales de glioblastoma en un sujeto.

En ciertas realizaciones, la invención elimina células tumorales y/o CSC, o inhibe su crecimiento, mediante estrés oxidativo, apoptosis y/o inhibición del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en el sitio del tumor (antiangiogénesis y antitubulogénesis). El mecanismo de acción principal para eliminar células tumorales y/o CSC es estrés oxidativo. Las células tumorales y las CSC también se pueden eliminar mediante apoptosis de acuerdo con la invención. A concentraciones sanguíneas inferiores, los compuestos de acuerdo con la invención son eficaces en la inhibición del crecimiento de células tumorales mediante su acción antiangiogénica y su acción antitubulogénica, y de ese modo estos compuestos son útiles para tratamiento paliativo.

Los compuestos de tipo oxatiazina y los derivados de los mismos de la invención se metabolizan mucho más lentamente en la corriente sanguínea que taurolidina y taurultam. Por lo tanto, se pueden administrar dosis inferiores de tales compuestos a un paciente para conseguir efectos similares.

Ciertos compuestos de la presente invención también son útiles, en ciertas realizaciones, en el tratamiento de infecciones microbianas en un sujeto, tal como un paciente humano. Las infecciones microbianas que se pueden tratar de acuerdo con ciertas realizaciones incluyen infecciones bacterianas, infecciones fúngicas y/o infecciones virales.

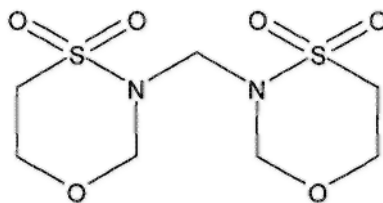
Los pacientes con cáncer tienden a estar inmunocomprometidos, haciéndolos particularmente susceptibles a infecciones microbianas, especialmente durante y/o después de cirugía.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se utilizan para tratar glioblastoma en un sujeto.

En otras realizaciones, ciertos compuestos de la invención se utilizan para tratar infección por *S. aureus* en un sujeto, o para tratar MRSA en un sujeto, o para tratar *E. coli* en un sujeto, o para tratar *H. pylori* en un sujeto.

En ciertas realizaciones, se utiliza de acuerdo con la invención el nuevo compuesto 2250 (tetrahidro-1,4,5-oxatiazin-4-dióxido).

En ciertas realizaciones, se utiliza de acuerdo con la invención el nuevo compuesto 2245 de fórmula



2245

El compuesto 2250 previene y trata tumores de estómago, incluyendo tumores causados por o asociados a *H. pylori*.

La cantidad de los compuestos necesaria depende del tamaño del tumor. En una realización, la invención incluye la reducción quirúrgica del tamaño del tumor y el tratamiento con uno o más de los compuestos. El compuesto se puede administrar antes, durante o después de la cirugía para reducir los tumores. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar mediante cualquier método adecuado, incluyendo, sin limitación, mediante cápsulas, comprimidos, IV, IP y/o directamente al tumor.

Se descubrió inesperadamente que los compuestos se podían administrar durante la cirugía e inmediatamente después de la cirugía debido a que los compuestos no inhiben la curación de heridas como otros agentes quimioterapéuticos.

Se descubrió inesperadamente que los compuestos de tipo oxatiazina eliminan células madre tumorales, lo que es muy poco habitual y quizá desconocido entre los agentes de quimioterapia. Los agentes de quimioterapia habituales, si son eficaces frente a las células madre tumorales, generalmente solo son eficaces a dosis muy altas que son extremadamente tóxicas para los pacientes humanos.

Se descubrió inesperadamente que los compuestos de tipo oxatiazina tienen una semivida en la sangre humana que es considerablemente mayor que la semivida de taurolidina y taurultam. Por lo tanto, estos compuestos se eliminan con menos rapidez de la corriente sanguínea de los pacientes, retrasando de ese modo de forma eficaz la pérdida de potencia del fármaco causada por los mecanismos de eliminación del cuerpo.

De ese modo, la semivida del compuesto 2250 es mayor de 24 horas en la sangre humana, que es considerablemente mayor que la semivida de la taurolidina, que se descubrió que era ~30 minutos usando el mismo ensayo.

5 En algunas realizaciones, los compuestos se administran en composiciones a una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 µg/ml. En algunas realizaciones, los compuestos se administran en composiciones a una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 µg/ml. En algunas realizaciones, los compuestos se administran en composiciones a una concentración de aproximadamente 10 aproximadamente 50 µg/ml. La composición también puede contener de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 µg/ml, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 µg/ml, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 µg/ml de taurolidina y/o taurultam.

15 En algunas realizaciones, los compuestos se administran en composiciones a una concentración de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 3 %. En algunas realizaciones, los compuestos se administran en composiciones a una concentración de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 2,5 %. En algunas realizaciones, los compuestos se administran en composiciones a una concentración de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 2 %. La composición puede contener además de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 3 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 2,5 %, o de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 2 % de taurolidina y/o taurultam.

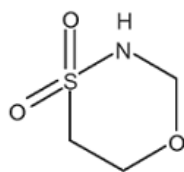
20 En una realización, los compuestos de tipo oxatiazina y los derivados de los mismos se pueden administrar como una terapia conjunta con taurolidina y/o taurultam para eliminar células madre tumorales. De acuerdo con tal realización, se ha descubierto inesperadamente que la terapia conjunta requiere una dosificación menor de fármaco para eliminar las células madre tumorales que la necesaria para eliminar células tumorales normales.

25 En una realización, el compuesto se administra al sujeto a una dosis diaria total de aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 100 g, de aproximadamente 1 g a aproximadamente 80 g, de aproximadamente 2 g a aproximadamente 50 g, o de aproximadamente 5 g a aproximadamente 30 g.

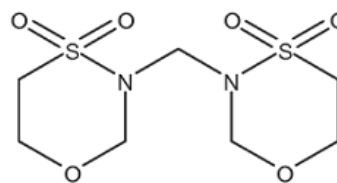
30 Las cantidades de dosificación eficaces de los compuestos son unidades de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1-1.000 mg/kg, preferentemente 150-450 mg/kg por día, y lo más preferentemente 300-450 mg/kg por día.

35 Las formulaciones adecuadas para inyección o infusión pueden comprender una solución isotónica que contiene uno o más agentes solubilizantes, por ejemplo, polioles tales como glucosa, con el fin de proporcionar soluciones con una concentración aumentada de compuesto. Tales soluciones se describen en el documento de Patente EP 253662B1. La solución se puede hacer isotónica con solución de Ringer o solución de Ringer lactato. La concentración del compuesto en tales soluciones puede estar en el intervalo de 1-60 g/litro.

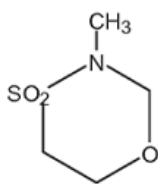
40 Los compuestos de la invención son los siguientes:



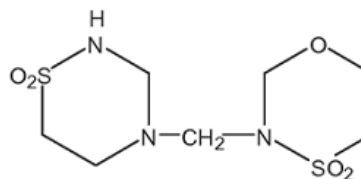
2250



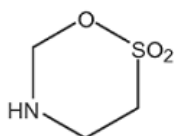
2245



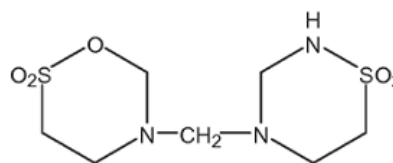
2255



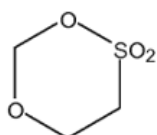
B1



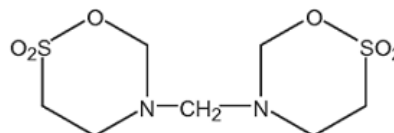
A1



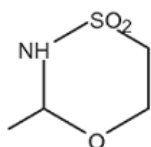
B2



A3



B3



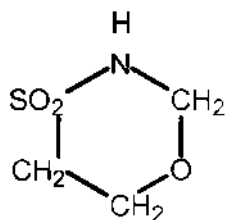
2256

El compuesto 2255 se ha desvelado como un comonomero y un compuesto intermedio de colorante, pero no como un agente terapéutico.

5 En ciertas realizaciones, la invención también se refiere a composiciones que contienen los compuestos que se describen en el presente documento, incluyendo soluciones farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, así como composiciones administrables oralmente tales como cápsulas y comprimidos que contienen dichas composiciones.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un sujeto o paciente mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, en solución, por ejemplo, localmente, sistémicamente tal como mediante infusión intravenosa, o similar.

15 Síntesis de 2250



2250

sublima al vacío a ~70-80 °C.

20 Materiales de partida:

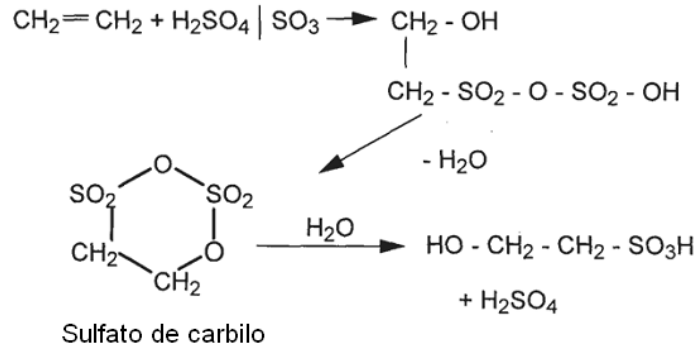
Ácido Isetiónico,
Sulfato de Carbilo, Taurina, Taurinamida,
Cisteína, Ácido Isetiónico, entre otros.

25

Síntesis 1

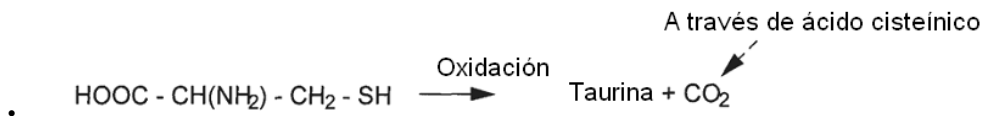
I.

- 5 a. Ácido isetiónico a través de sulfato de carbilo



- 10 b. Ácido isetiónico a través de taurina

Síntesis bioquímica a través de cisteína, taurina

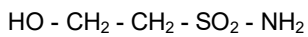


- 15 • Taurina $\xrightarrow{\text{Biotransformación}}$ Ácido isetiónico

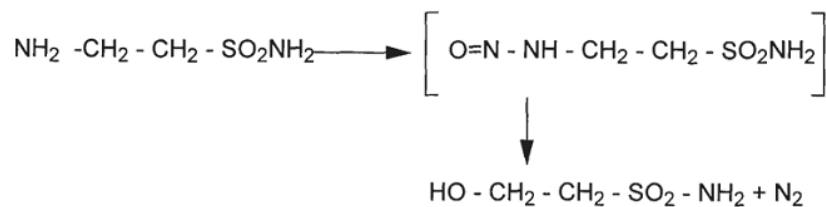
Síntesis química

- 20 • óxido de etileno con bisulfito

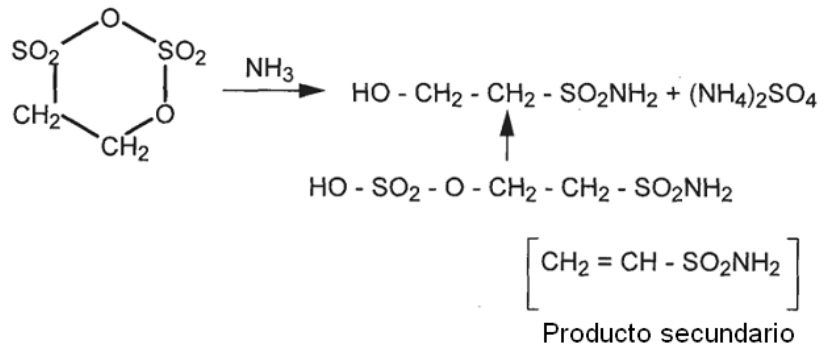
II. Amida isetiónica



- 25 a. Taurinamida $\xrightarrow{\text{NaNO}_2}$ Amida isetiónica (amido-isetiónico)

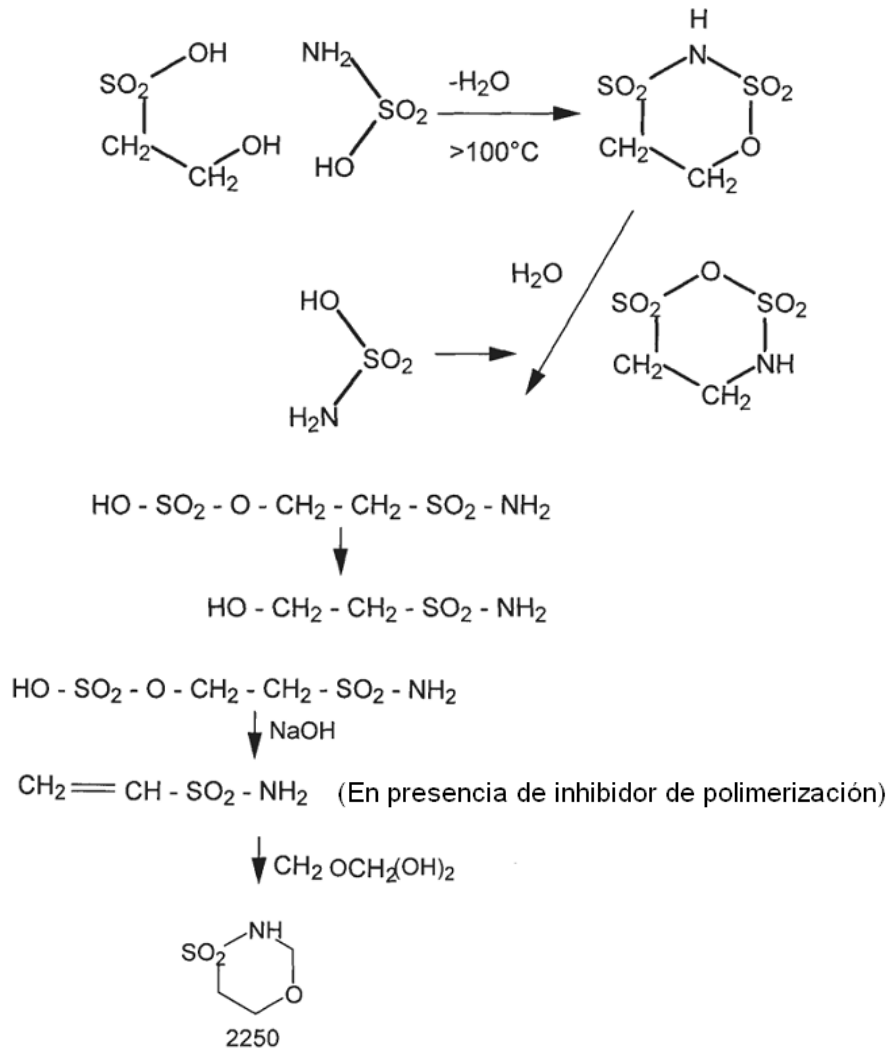


- 30 b. Sulfato de carbilo + NH₃



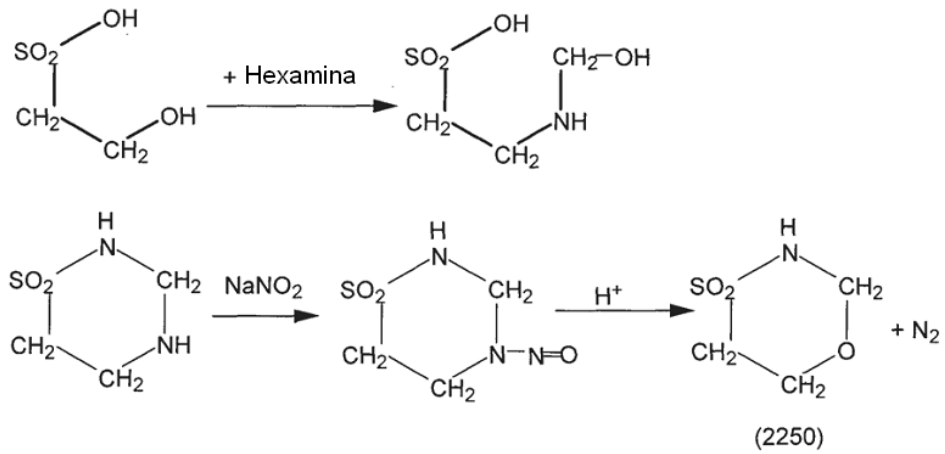
Posibles etapas de síntesis química alternativa para 2250

5 a) Ácido sulfámico

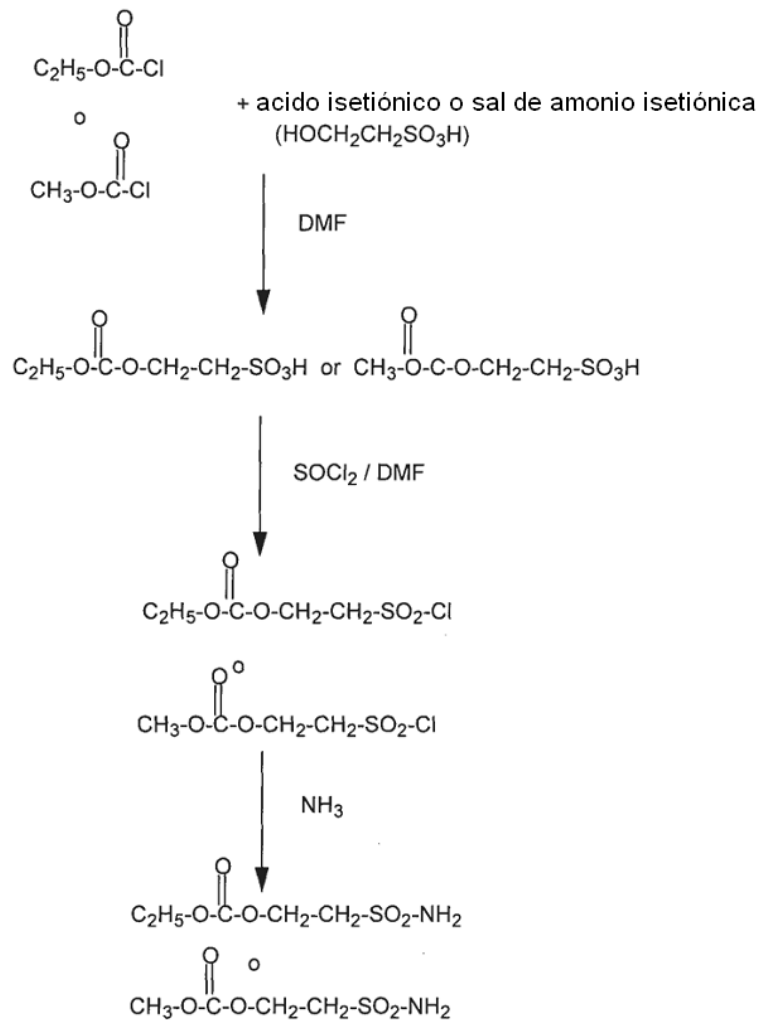


10 b) Paraformaldehído, Hexametilentetramina
(Hexamina, Formina, Urotropina)

15 c)



d)



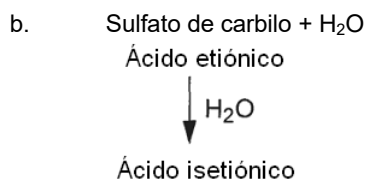
5

Varias etapas de síntesis alternativa para 2250 y 2255

I. Materiales de partida 2250/2255

10

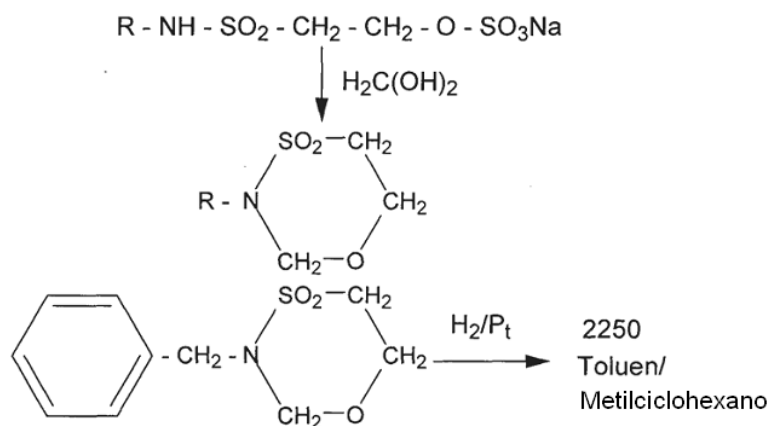
a. Taurinamida $\xrightarrow{\text{NaNO}_2}$ Amida isetiónica + N₂



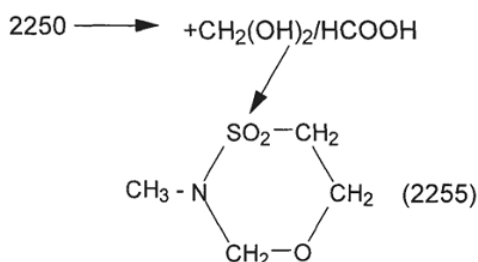
Síntesis de isetonato sódico a partir de óxido de etileno + hidrogenosulfito sódico

5

II. Reacción de amina con sulfato de carbilo

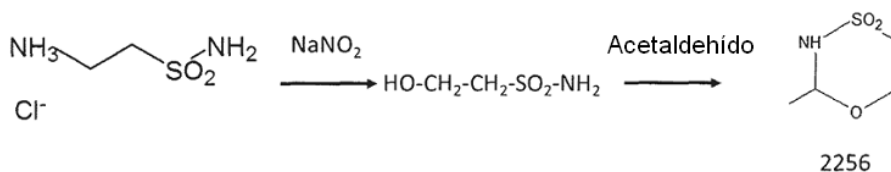


10 III.



Síntesis de 2256

15



Se calentaron conjuntamente 40 g de clorhidrato de taurinamida, 18 g de nitrito sódico y 300 ml de agua destilada a reflujo hasta que no se desprendió más gas. A continuación, la solución de color amarillo claro se enfrió a 50 °C.

20

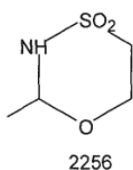
Se añadieron 30 ml de NaOH 1 N a 10,5 g de acetaldehído. La solución de color amarillo claro se dejó secar al vacío durante el fin de semana. El resultado fue un residuo parecido a la miel de color rojo herrumbre que pesaba 37,6 g, que se extrajo con alcohol etílico. La solución de alcohol se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para secarse. El residuo de aceite denso resultante se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se filtró, y se concentró.

25

Esto dio como resultado 30,7 g de un aceite denso, de color de tipo herrumbre. A partir del aceite denso, se aislaron cristales de color blanco. El punto de fusión es aproximadamente 114-116 °C.

30

El espectro IR confirmó que el compuesto resultante tenía la estructura del compuesto 2256:



En ciertas realizaciones, se puede usar un aparato de sublimación, comprendido por material de vidrio de laboratorio conocido la técnica, en una técnica de sublimación para purificar los compuestos de acuerdo con la invención. En ciertas realizaciones, se calienta un vaso de sublimación al vacío o a presión reducida. El compuesto se volatiliza y condensa como un compuesto purificado sobre una superficie enfriada, dejando atrás las impurezas residuales no volátiles. Esta superficie enfriada a menudo tiene la forma de un dedo frío. Después de suspender el calentamiento y liberar el vacío, el compuesto sublimado se puede recoger de la superficie enfriada.

10 Ejemplos

Ejemplo 1:

Actividad antineoplásica del compuesto 2250

15 Introducción

Basándose en el reconocimiento de la taurolidina como fuerte agente antineoplásico, Geistlich Pharma sintetizó el análogo 2250. El presente informe describe los resultados de los ensayos de su actividad antineoplásica *in vitro*.

20 Materiales y métodos

Compuestos químicos: Geistlich Pharma AG, Wolhusen, proporcionó el compuesto 2250 y una solución de taurolidina al 2 %, beneficiaria de la presente invención.

25 Líneas celulares: se usó la línea celular LN-229 de glioma humano que se había descrito previamente (Rodak *et al.* 2005) como la línea celular SW480 de adenocarcinoma de colon humano.

30 Ensayo de citotoxicidad: se sembraron células LN-229 disociadas en placas de 96 pocillos con una densidad de 10^4 células por pocillo en 100 μ l de medio de cultivo. Aproximadamente 24 h después, cuando las células habían alcanzado un 70-80 % de confluencia, el medio se cambió y se inició tratamiento con el compuesto n.º 2250 (4,0-1000 μ g/ml), taurolidina (4,0-1000 μ g/ml) o medio convencional. Se prepararon cultivos por triplicado para cada muestra. Después de 24 h de incubación a 25 °C, las células viables adherentes remanentes se tiñeron usando violeta cristal como se describe (Rodack *et al.* 2005). Se determinó la viabilidad celular midiendo la absorbancia a 35 540 nm. Los resultados se expresan como la tasa de eliminación dada por la diferencia entre el 100 % de células y el porcentaje de células que sobreviven. Los valores de CE_{50} corresponden a la concentración que induce un 50 % de muerte celular.

40 Resultados

Control positivo: después de incubar las células de glioblastoma humano (LN-229) durante 24 h con taurolidina, se determinó la citotoxicidad dependiente de concentración (Tabla 1, Figura 1) con un valor de CE_{50} = 45 μ g/ml, un valor que corresponde con resultados anteriores obtenidos con esta línea celular (Rodack *et al.* 2005).

45 Ensayo de 2250: cuando se incubó 2250 en las mismas condiciones experimentales que la taurolidina, se observó una pérdida de viabilidad celular dependiente de la concentración similar. La concentración semimáxima de inducción de muerte celular fue CE_{50} = 50 μ g/ μ l (Tabla 1, Figura 1).

Los resultados para las citotoxicidades de células SW480 se muestran en la Figura 2.

50 Análisis

55 El compuesto 2250 representa un nuevo camino en la investigación de nuevos agentes antineoplásicos de tipo taurolidina. Biológicamente, el compuesto es tan fuerte como la taurolidina. Químicamente, el compuesto muestra características sorprendentemente diferentes de la taurolidina. Mediante el reemplazo de un grupo NH por un oxígeno de éter, se evita la estructura de anillo doble de la taurolidina. El compuesto 2250 es una estructura de anillo individual y un análogo estructural próximo al taurultam.

Mecanicamente, los resultados muestran que es improbable que la actividad antineoplásica de la taurolidina se deba a la formación de un metoxi derivado, dado que el compuesto 2250 carece de un grupo metoxi. El compuesto causa el abombamiento de la membrana plasmática de las células tumorales.

5 Sumario

El compuesto 2250 muestra una fuerte actividad antineoplásica *in vitro*, que se determina para células de glioblastoma humano (línea celular LN-229). Su potencia (CE₅₀ = 45 µg/ml) es comparable a la de la taurolidina (CE₅₀ = 50 µg/ml) que se sometió a ensayo en la misma línea celular.

10

Tabla 1: Citotoxicidad de 2250 y taurolidina frente a células de glioblastoma LL-229

Concentración µg/ml	1000	500	250	125	62,5	31	15,5	8	4	-
DO Taurolidina ± DE	0,109 ± 0,010	0,098 ± 0,007	0,165 ± 0,002	0,305 ± 0,008	0,317 ± 0,008	1,132 ± 0,042	1,434 ± 0,031	1,478 ± 0,040	1,530 ± 0,026	1,435 ± 0,009
DO Comp. 2250 ± DE	0,189 ± 0,007	0,141 ± 0,007	0,120 ± 0,012	0,199 ± 0,014	0,372 ± 0,006	1,482 ± 0,099	1,482 ± 0,029	1,527 ± 0,033	1,477 ± 0,069	1,483 ± 0,013

15 Los valores se midieron por triplicado y la DO es la absorbancia a 540 nm más menos la desviación estándar (DE). Los valores elevados corresponden con una alta viabilidad celular.

Ejemplo 2:

20 El nuevo compuesto 2250 (tetrahidro-1,4,5-oxatizain-4-dióxido) se sometió a ensayo y se descubrió que tenía un nivel muy alto de actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. La actividad antibacteriana frente a *Staph. aureus* es aproximadamente el doble que taurultam.

Ejemplo 3:

25 En ensayos de placa perforada, el compuesto 2250 se sometió a ensayo y se descubrió altamente activo frente a las líneas 188, 189, 193, 194 y 195 de MRSA.

Ejemplo 4:

30 Cada uno de los compuestos identificados en el presente documento como el compuesto 2250, 2255, 2245, A1, A3, B1, B2, o B3 se somete a ensayo frente a líneas celulares de cáncer de cánceres identificados en el presente documento, y se descubre que es activo frente a tales líneas celulares.

Ejemplo 5:

35 Cada uno de los compuestos identificados en el presente documento como el compuesto 2250, 2255, 2245, A1, A3, B1, B2, o B3 se administra a pacientes que tienen cánceres identificados en el presente documento, y se descubre que es eficaz en el tratamiento de tales cánceres.

Ejemplo 6:

40 La semivida del compuesto 2250 en sangre humana reciente se midió a 37 °C *in vitro* mediante GC, PYE Unicam Series 204 FID.

45 Valor de la línea base: 49,0 ppm

Después de 1 hora: 50,6 ppm

Después de 2 horas: 47,6 ppm

50

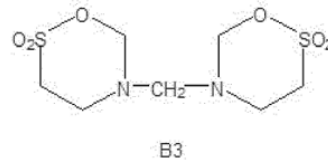
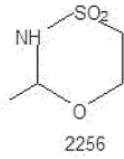
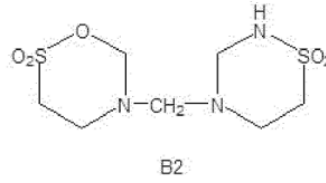
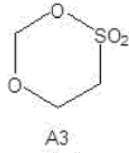
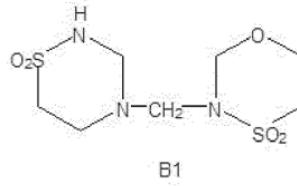
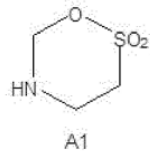
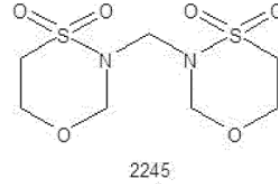
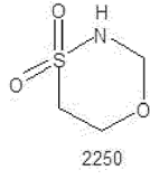
Después de 20 horas: 38,6-39,0 ppm.

De ese modo, la semivida del compuesto 2250 es mayor de 24 horas en sangre humana, que es considerablemente mayor que la semivida de la taurolidina, que se descubrió que era ~30 minutos usando el mismo ensayo.

55

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos de fórmulas:



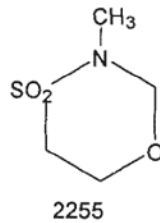
y

5

2. El compuesto de la reivindicación 1, que es el compuesto 2250.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o el compuesto de fórmula

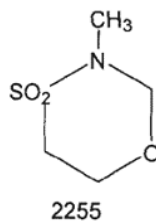
10



para su uso en el tratamiento de cánceres y tumores en un sujeto.

15

4. El compuesto de la reivindicación 1 o el compuesto de fórmula

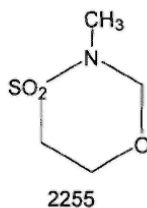


para su uso en un método para tratar cáncer en un sujeto que comprende administrar dicho compuesto a dicho sujeto, en el que se eliminan las células cancerígenas de dicho cáncer, o se inhibe el crecimiento de dichas células cancerígenas, mediante al menos uno de estrés oxidativo, apoptosis, antiangiogénesis o antitubulogénesis.

5 5. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, que es el compuesto 2250.

6. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, que es el compuesto 2255.

10 7. El compuesto de la reivindicación 1 o el compuesto de fórmula



15 para su uso en un método para tratar cáncer en un sujeto que comprende administrar dicho compuesto a dicho sujeto, en el que dicho cáncer es glioblastoma, glioma, neuroblastoma, astrocitoma, meningitis carcinomatosa, cáncer de colon, cáncer rectal y cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, mesotelioma, melanoma, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer de la vejiga urinaria, cáncer del cuello uterino, cáncer cardíaco, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de piel, cáncer óseo, cánceres de la cabeza y el cuello, leucemia, linfoma, linfosarcoma, adenocarcinoma, o fibrosarcoma, o las metástasis de los mismos.

20 8. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, que es el compuesto 2250.

9. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, que es el compuesto 2255.

25 10. El compuesto para el uso de la reivindicación 8 o 9, en el que el cáncer es glioblastoma.

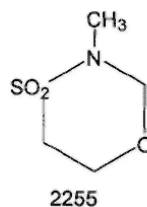
11. El compuesto de la reivindicación 1, para su uso en un método para tratar una infección microbiana en un sujeto que comprende administrar dicho compuesto a dicho sujeto.

30 12. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, que es el compuesto 2250.

13. El compuesto para el uso de la reivindicación 11 o 12, en el que dicha infección microbiana es una infección bacteriana.

35 14. El compuesto para el uso de la reivindicación 13, en el que dicha infección bacteriana es infección por *S. aureus*, *E. coli*, *H. pylori* o MRSA.

15. El compuesto de la reivindicación 1 o el compuesto de fórmula



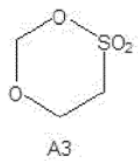
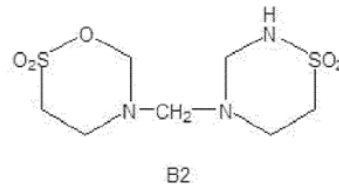
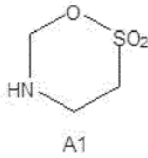
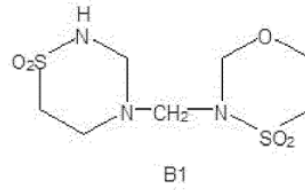
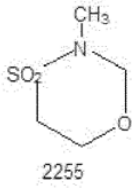
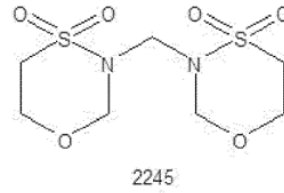
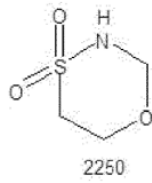
40 para su uso en un método para tratar células madre tumorales en un sujeto que comprende administrar dicho compuesto a dicho sujeto.

45 16. El compuesto para el uso de la reivindicación 15, que es el compuesto 2250.

17. El compuesto para el uso de la reivindicación 15, que es el compuesto 2255.

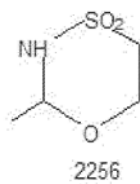
50 18. El compuesto para el uso de la reivindicación 15, 16 o 17, en el que las células madre tumorales son células madre tumorales de glioblastoma.

19. Compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



5

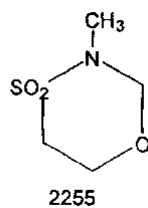
y



10 en combinación con taurolidina y/o taurultam

para su uso en un método para eliminar células madre tumorales que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, el compuesto seleccionado entre el grupo anterior en combinación con taurolidina y/o taurultam

15 20. El compuesto de fórmula



para su uso en terapia.

Fig. 1

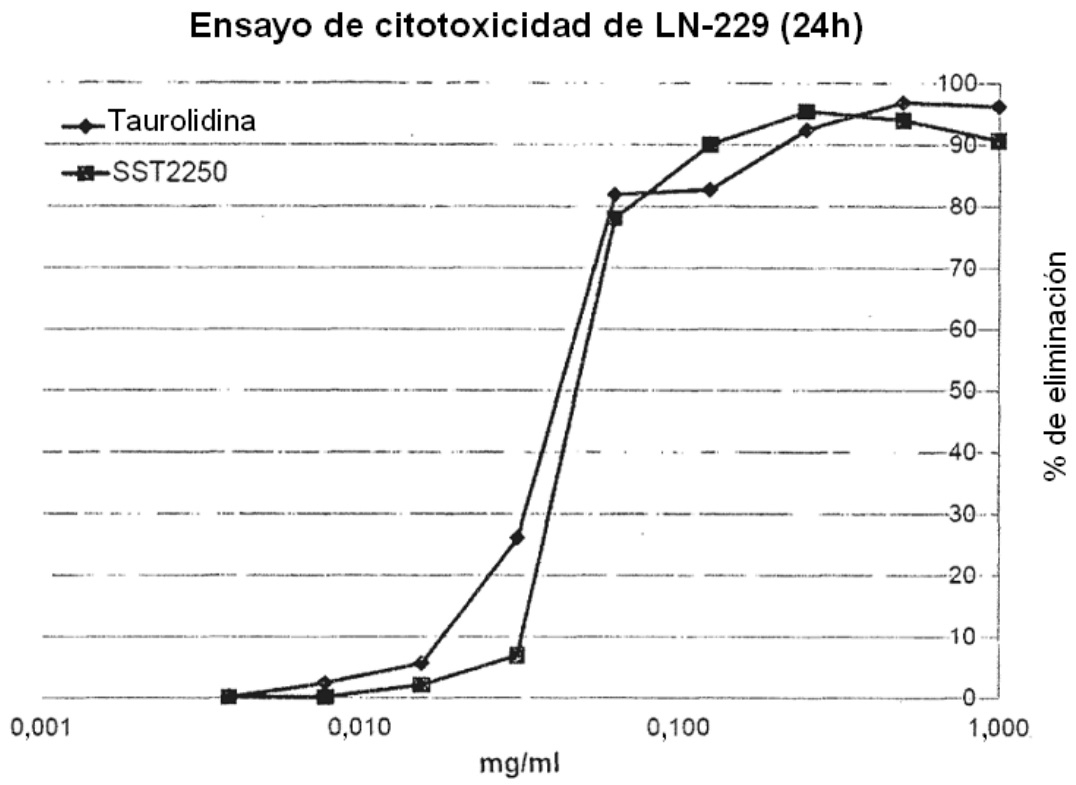


Fig. 2

