

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 462**

51 Int. Cl.:

C07C 39/21 (2006.01)
C07D 303/14 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07C 59/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2008** E 15159746 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017** EP 2933243

54 Título: **Análogos de honokiol y su uso en el tratamiento de cánceres**

30 Prioridad:

03.05.2007 US 927338 P
13.06.2007 US 934322 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2018

73 Titular/es:

ARBISER, JACK L. (100.0%)
1690 Parliament Point
Atlanta, GA 30329, US

72 Inventor/es:

ARBISER, JACK L.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 661 462 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

Análogos de honokiol y su uso en el tratamiento de cánceres

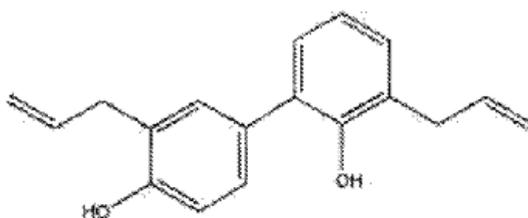
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, composiciones, y composiciones y compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento de cánceres primarios y metastásicos. Estos procedimientos y composiciones usan análogos de honokiol. Estos compuestos, y las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, son útiles especialmente para tratar cánceres primarios y metastásicos en seres humanos. También se describen diversos modos de administración de los compuestos o composiciones terapéuticos.

Antecedentes de la invención

Los productos naturales son una fuente importante de inhibidores de la angiogénesis de bajo peso molecular, y se han usado SVR de la línea de células endoteliales transformadas para cribar extractos de productos naturales con el fin de aislar compuestos antiangiogénesis y antitumorales (Arbiser y col., J. Biol. Chem., Vol. 278, Issue 37, 35501-35507, 12 de septiembre de 2003).

Los extractos acuosos de *Magnolia grandiflora* muestran potente actividad en estos ensayos de proliferación de SVR, y el compuesto de bajo peso molecular honokiol es el principio activo de extracto de magnolia. El honokiol tiene la fórmula siguiente:



El honokiol muestra una potente actividad antiproliferativa frente a células de SVR *in vitro*. Además, el honokiol muestra una inhibición preferente de células endoteliales humanas primarias en comparación con los fibroblastos, y esta inhibición era antagonizada por anticuerpos contra ligando de inducción de la apoptosis relacionados con TNF α . *In vivo*, el honokiol es muy efectivo contra el angiosarcoma en ratones sin pelo. Los datos preclínicos sugieren que el honokiol es un inhibidor de la angiogénesis no tóxico y disponible sistémicamente, y además promueve la apoptosis.

La solicitud de patente internacional nº WO-2006/107451 describe derivados del honokiol para el tratamiento de trastornos proliferativos.

Sigue existiendo la necesidad de un tratamiento del cáncer que no tenga los efectos adversos causados generalmente por la ausencia de selectividad de los agentes quimioterapéuticos convencionales. Si bien el honokiol es un compuesto activo, sería ventajoso desarrollar análogos de honokiol que son más activos todavía. La presente invención proporciona dichos análogos, así como composiciones farmacéuticas que incluyen los análogos, y estos análogos para su uso en procedimientos de tratamiento del cáncer.

Resumen de la invención

Se describen los compuestos, las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos y los procedimientos de preparación y uso de los mismos.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en monoésteres y diésteres de dicloroacetato de honokiol, y monoésteres y diésteres de valproato de honokiol.

Se proporcionan también las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto y dichos compuestos para su uso en terapia tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En una realización, los compuestos descritos son análogos de honokiol, que pueden formarse haciendo reaccionar uno o los dos dobles enlaces del honokiol con reactivos apropiados para formar anillos de ciclopropano, epóxido,

tiirano o aziridina. También puede usarse una estructura central similar al honokiol, donde uno o los dos anillos bencénicos están sustituidos por un anillo de heteroarilo. El elemento de enlace entre los anillos de arilo/heteroarilo y los anillos de ciclopropano, epóxido, tiirano o aziridina se modifica a partir del de honokiol, porque puede extenderse desde uno a tres carbonos de longitud, y uno de los carbonos se sustituye por un O, S o amina. Además, uno o los dos grupos hidroxilo en los anillos centrales de arilo/heteroarilo pueden convertirse en un éster de fosfato de alquilo o un éster de dicloroacetato. Los compuestos representativos incluyen diepóxido de honokiol y monoepóxido de honokiol.

También se describen la síntesis, la caracterización y la evaluación del potencial antitumoral de estos análogos de honokiol. Los análogos de honokiol inhiben la angiogénesis y/o inducen la apoptosis, y así son efectivos para destruir las células cancerosas en crecimiento.

El tratamiento con uno o más de estos compuestos destruye selectivamente las células cancerosas, sin destruir las células sanas, proporcionando así una terapia selectiva contra el cáncer. De manera especialmente importante, estos compuestos son potentes frente a células cancerosas que han metastatizado.

Las composiciones farmacéuticas incluyen una cantidad efectiva de los compuestos descritos en la presente memoria, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando se emplean en cantidades efectivas, los compuestos pueden actuar como un agente terapéutico para prevenir y/o tratar una amplia variedad de cánceres, en particular cánceres metastatizados, y según se cree son seguros y efectivos en esta función. Los cánceres representativos que pueden tratarse y/o prevenirse incluyen melanoma, leucemia, cáncer no microcítico de pulmón, de colon, del sistema nervioso central (SNC), renal, de ovario, de mama y de próstata.

Los aspectos anteriores, junto a otros, de la presente invención se explican en detalle en la descripción detallada y los ejemplos expuestos a continuación.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra el efecto del diepóxido de honokiol frente a las células tumorales *in vivo* (volumen tumoral medio).

Descripción detallada de la invención

Se describen los compuestos, las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos y los procedimientos de preparación y uso de los mismos.

Las siguientes definiciones serán útiles para comprender las medidas y los límites de la invención tal como se describe en la presente memoria.

Tal como se usa en la presente memoria, "alquilo" se refiere a radicales alquilo lineales o ramificados que incluyen C₁-C₈, preferentemente C₁-C₅, tales como metilo, etilo o isopropilo; "alquilo sustituido" se refiere a radicales alquilo que llevan además uno o más grupos sustituyentes tales como hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, arilo, heterociclo, halo, amino, carboxilo, carbamilo, ciano, y similares; "alqueno" se refiere a radicales de hidrocarburos lineales o ramificados que incluyen C₁-C₈, preferentemente C₁-C₅ y que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono; "alqueno sustituido" se refiere a radicales alqueno que llevan además uno o más grupos sustituyentes tal como se define anteriormente; "cicloalquilo" se refiere a radicales que contienen anillos cíclicos aromáticos saturados o insaturados que contienen de tres a ocho átomos de carbono, preferentemente de tres a seis átomos de carbono; "cicloalquilo sustituido" se refiere a radicales cicloalquilo que llevan además uno o más grupos sustituyentes tal como se define anteriormente; "arilo" se refiere a radicales aromáticos que tienen de seis a diez átomos de carbono; "arilo sustituido" se refiere a radicales arilo que llevan además uno o más grupos sustituyentes tal como se define anteriormente; "alquilarilo" se refiere a radicales arilo sustituidos en alquilo; "alquilarilo sustituido" se refiere a radicales alquilarilo que llevan además uno o más grupos sustituyentes tal como se define anteriormente; "arilalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos en arilo; "arilalquilo sustituido" se refiere a radicales arilalquilo que llevan además uno o más grupos sustituyentes tal como se define anteriormente; "heterociclilo" se refiere a radicales cíclicos saturados o insaturados que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, O, N, S) como parte de la estructura de anillo y que tienen de dos a siete átomos de carbono en el anillo; "heterociclilo sustituido" se refiere a radicales heterociclilo que llevan además uno o más grupos sustituyentes tal como se define anteriormente.

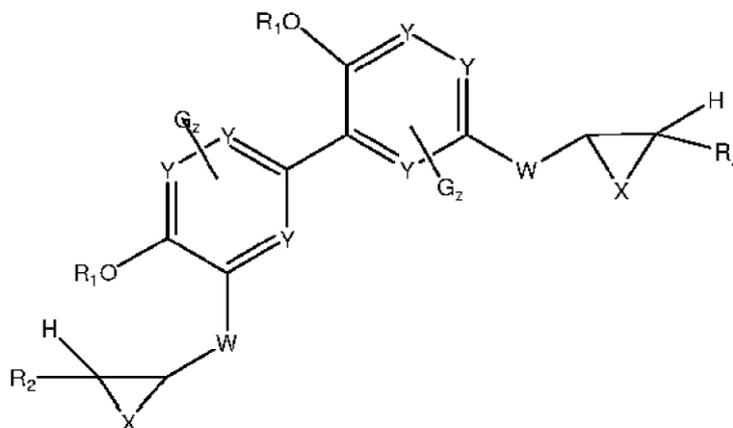
I. Compuestos

Los compuestos descritos en la presente memoria son análogos de honokiol, profármacos o metabolitos de estos compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde uno o los dos dobles enlaces en el

honokiol han sido sustituidos por una fracción de ciclopropano, epóxido, tiorano o aziridina, opcionalmente junto con otras modificaciones estructurales y sustituciones opcionales.

En una realización, los compuestos tienen la fórmula siguiente:

5



Fórmula I

donde:

10 W es $(\text{CHR}^2)_n$, $\text{O}-(\text{CHR}^2)_n$, $\text{S}-(\text{CHR}^2)_n$ o $\text{NR}^2-(\text{CHR}^2)_n$, opcionalmente sustituido por halógenos, tales como flúor (es decir, $(\text{CF}_2)_n$ y similares),

X es O, S o NR^2 ,

Y es N o C unido a un sustituyente, G,

R^1 es H, fosfato de alquilo, dicloroacetato, trifluorometilo o valproato,

15 R^2 es H, alquilo, arilo, arilalquilo o alquilarilo, y cuando está unido a un carbono, halo, tal como fluoro, n es un número entero de 1-4,

Los sustituyentes representativos, G, incluyen alquilo (que incluye cicloalquilo), alqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo C_{1-6} , halo (por ejemplo, F, Cl, Br o I), $-\text{OR}^1$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}_2\text{R}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{N}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ y $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^3$, donde R^3 y R^4 son individualmente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o arilalquilo C_{1-6} , (tal como bencilo);

20 z es un número entero de 0-3, aunque en cualquier caso no puede superar el número de átomos de carbono en el anillo,

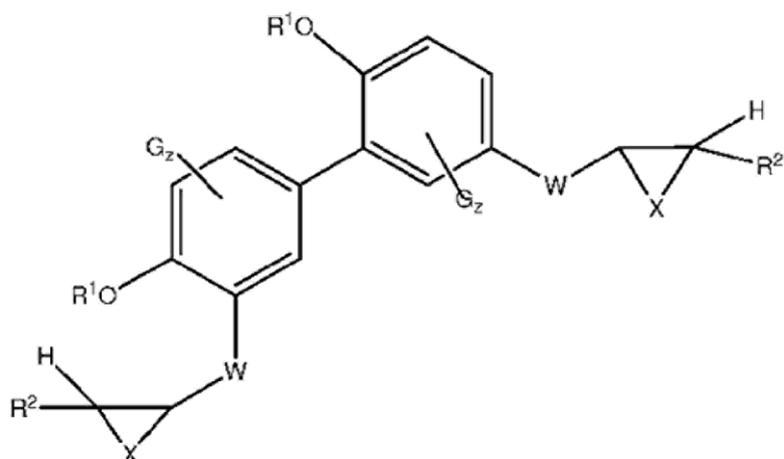
uno o los dos anillos de arilo pueden sustituirse por tiofeno, pirrol o furano, y

25 uno de los anillos de tres miembros puede estar sustituido por un doble enlace (es decir, X representa un enlace entre los dos carbonos a los que está unido).

En una realización, está presente una fracción fluoro en posición orto con una o las dos fracciones OR^1 . En un aspecto de esta realización, cada Y es CF.

30

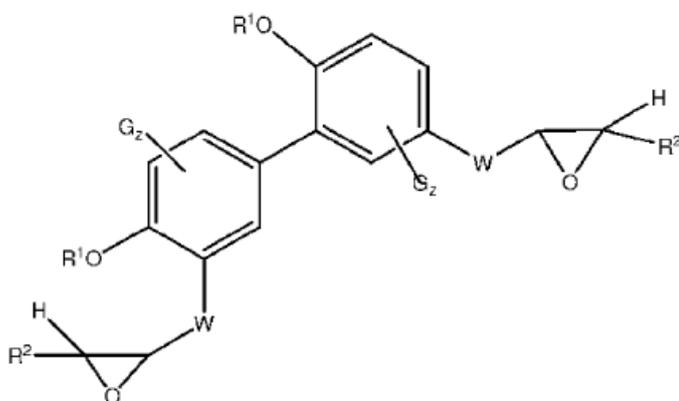
En otra realización, los compuestos tienen la fórmula siguiente:

**Fórmula II**

donde W, X, R¹, R², G_n y z son tal como se define anteriormente, y donde uno de los anillos de tres miembros puede estar sustituido por un doble enlace.

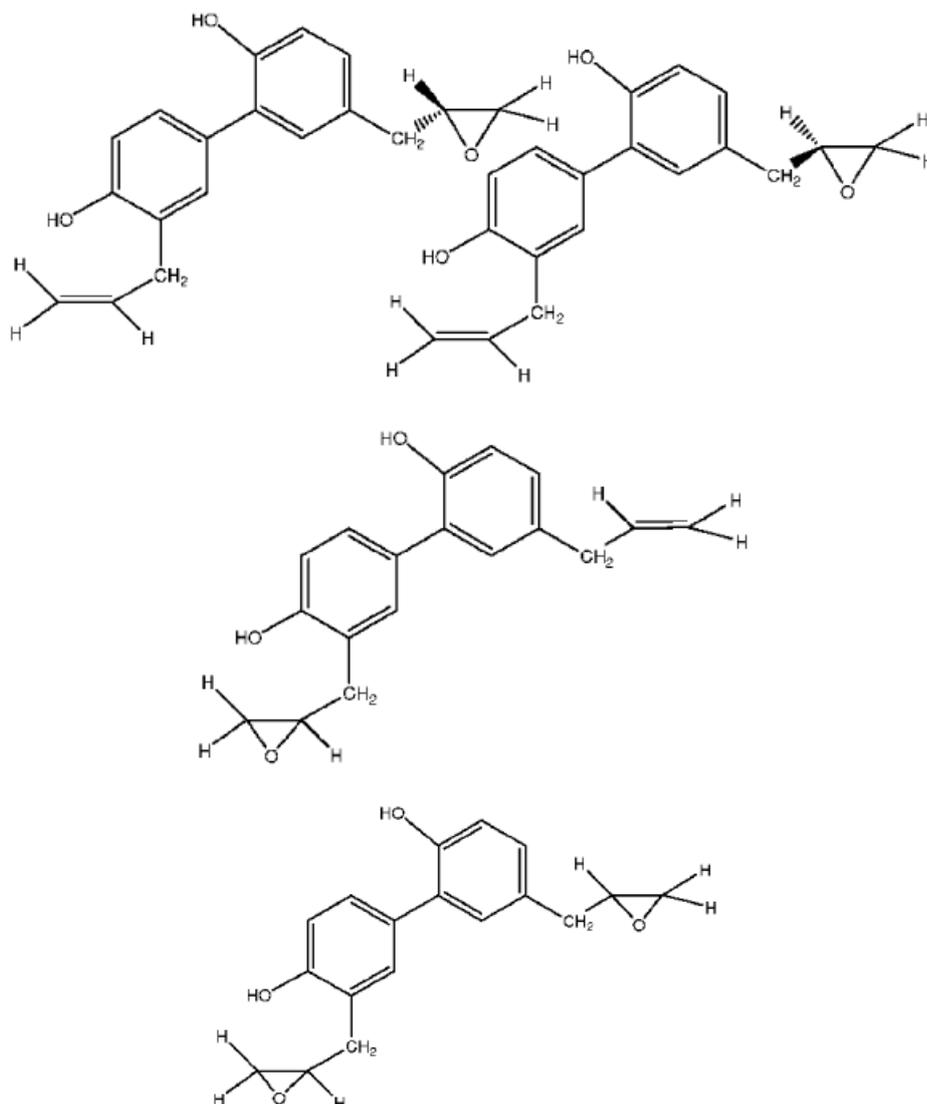
5

En otra realización más, los compuestos tienen la fórmula siguiente:



10 donde W, R¹ y R² son tal como se define anteriormente, y donde uno de los anillos de epóxido puede sustituirse por un doble enlace.

Entre los compuestos individuales representativos se incluyen los siguientes:



5 Los compuestos mostrados anteriormente tienen un doble enlace que puede estar presente en forma cis o trans (E o Z), y también un carbono quiral en el anillo de epóxido, que puede estar en configuración R o S, o mezclas de los mismos. Los compuestos individuales que representan las diversas formas estereoisoméricas y formas isoméricas de estos compuestos están dentro del alcance de la invención.

10 Los compuestos de cualquiera de las fórmulas anteriores pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas o enantiómeros puros, o aparecen en diversos grados de exceso enantiomérico, y las mezclas racémicas pueden purificarse usando técnicas de separación quiral conocidas.

15 Los compuestos pueden estar en una forma de base libre o en una forma de sal (por ejemplo, como sales farmacéuticamente aceptables). Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos tales como sulfato, fosfato, y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glucolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluensulfonato y ascorbato; sales con un aminoácido ácido tal como aspartato y glutamato; sales de metales alcalinos tal como sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como magnesio y calcio; sal de amonio; sales básicas orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, dicitohexilamina y N,N'-dibenciletilendiamina; y sales con un aminoácido básico tal como lisina y arginina. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol. La estequiometría de la sal variará con la naturaleza de los componentes.

20

II. Procedimientos de preparación de los compuestos

Los compuestos de Fórmula I tienen una estructura central de biarilo, aril-heteroarilo o biheteroarilo, donde cada anillo incluye un grupo hidroxilo y una cadena lateral. Dependiendo de la definición de W, la cadena lateral puede incluir un puente de éter, tioéter o amina entre el anillo de arilo/heteroarilo y el anillo de tres miembros. Dependiendo de la definición de X, el anillo de tres miembros puede ser ciclopropano, epóxido, tiirano o aziridina.

En general, los procedimientos para producir estructuras centrales de biarilo, aril-heteroarilo o biheteroarilo son conocidos y contemplan la química de acoplamiento entre un haluro de arilo un compuesto organometálico de arilo, tal como un haluro de aril-litio o de aril-cinc. Los grupos hidroxilo presentes en posiciones apropiadas en los anillos de arilo/heteroarilo pueden protegerse durante la química de acoplamiento usando grupos protectores conocidos.

Idealmente, los anillos de arilo/heteroarilo incluyen una cadena lateral o un precursor de cadena lateral apropiada, o incluyen una funcionalidad apropiada para unirse a la cadena lateral. Un doble enlace puede servir como precursor para un anillo de ciclopropano, epóxido, tiirano o aziridina, como se expone en mayor detalle más adelante.

Por consiguiente, usando materiales de partida conocidos, es posible acoplar dos anillos de arilo, un anillo de arilo y un anillo de heteroarilo sustituidos de forma apropiada, o dos anillos de heteroarilo, unir una cadena lateral o precursor de cadena lateral, si la cadena lateral o el precursor de cadena lateral no están ya unidos, y convertir uno o más precursores de cadena lateral (es decir, dobles enlaces) en anillos de ciclopropano, epóxido, tiirano o aziridina. Los procesos representativos para realizar estas conversiones se describen en detalle más adelante.

Síntesis de análogos de honokiol que usan honokiol como material de partida

El honokiol puede usarse como material de partida para determinados análogos de honokiol, principalmente aquellos en los que la modificación a honokiol es la conversión de uno o los dos dobles enlaces a un anillo de ciclopropano, epóxido, tiirano o aziridina. La química para convertir los dobles enlaces en estos anillos se expone en mayor detalle más adelante.

Síntesis de anillos de bifenilos, fenil-heteroarilo y biheteroarilo

Los anillos de biarilo, aril-heteroarilo y biheteroarilo pueden prepararse, por ejemplo, usando la reacción de acoplamiento de Negishi. Esta reacción implica el acoplamiento catalizado por níquel o paladio de los compuestos de organocinc con varios haluros (haluros de arilo y heteroarilo). Por ejemplo, puede hacerse reaccionar 2-bromopiridina con t-butil-litio para producir la sal de litio, y hacerse reaccionar esta sal de con cloruro de cinc para producir la sal de 2-cloruro de cinc. Esta sal de cloruro de cinc puede acoplarse, por ejemplo, con 2-cloropiridina para producir una bipyridina (es decir, una 2,2'-bipyridina).

La reacción de acoplamiento de Negishi implica la formación de sales organometálicas, y cualquier grupo hidroxilo presente en el anillo de arilo/heteroarilo será desprotonado salvo que esté protegido con grupos protectores adecuados. Además, cualquier análogo de éster de fosfato de alquilo y de dicloroacetato de estos grupos hidroxilo se hará reaccionar probablemente con las sales organometálicas, por lo que es mejor preparar cualquier análogo de éster de fosfato de alquilo y de dicloroacetato después de la etapa de acoplamiento de Negishi.

Los anillos de bifenilo pueden prepararse normalmente haciendo reaccionar anillos de fluoroarilo con un compuesto de aril-litio. Según se cree la reacción continuará por la acción de un producto intermedio de bencina.

Compuestos donde W es alquilo o haloalquilo C₁₋₄

Los compuestos donde W es alquilo o haloalquilo C₁₋₄, tales como perfluoroalquilo o cualquier análogo fluorado desde un flúor a perfluoración, pueden prepararse por medio de una serie de procedimientos, que incluyen a) tener una fracción de alquilo C₁₋₄ apropiada, con un doble enlace unido al extremo terminal de la cadena lateral, presente durante el acoplamiento de los anillos de arilo/heteroarilo para formar los anillos de biarilo, aril-heteroarilo o biheteroarilo, o b) que incluyen un grupo funcional en los anillos de arilo/heteroarilo que pueden convertirse en una fracción de alquilo C₁₋₄, con un doble enlace unido al extremo terminal de la cadena lateral.

Por ejemplo, si está presente un haluro en uno de los anillos de arilo/heteroarilo, puede hacerse reaccionar, por ejemplo, usando química de acoplamiento convencional, con un halo-alqueno (tal como un haluro de alilo (también conocido como 3-halo-prop-1-eno, por ejemplo, bromuro de arilo), 4-halo-but-1-eno, 5-halo-pent-1-eno o 6-halo-hex-1-eno), para formar un producto intermedio de aril-alqueno o heteroaril-alqueno. Después de la reacción de acoplamiento, el doble enlace puede convertirse en un anillo de tres miembros adecuado, tal como un ciclopropano, epóxido, tiirano o aziridina. Las fracciones que contienen doble enlace enumeradas anteriormente producirían un

anillo de tres miembros con una fracción (CH₂), pero si se desea otra funcionalización, uno de los hidrógenos en el extremo =CH₂ del halo-alqueno podría sustituirse por un grupo alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo. Dichos materiales que contienen doble enlace son bien conocidos por los expertos en la materia o pueden prepararse fácilmente usando química convencional.

5 Si una o más fracciones que contienen dobles enlaces están presentes durante el acoplamiento de los anillos de arilo/heteroarilo, no interferirán con ellos ni serán destruidas durante la química de acoplamiento. De forma similar, si está presente una cadena lateral que contiene un anillo de ciclopropano en el anillo de arilo/heteroarilo durante la química de acoplamiento, el anillo no se verá afectado de forma adversa durante la química de acoplamiento. Sin embargo, si una cadena lateral en la que X, O, S o NR² estaban presentes durante la química de acoplamiento, estos grupos podrían verse afectados de forma adversa, con lo que se prefiere proporcionar primero la fracción de doble enlace, y a continuación convertirla en la fracción de ciclopropano, tiirano o aziridina deseada.

15 Compuestos donde W es O-(CHR²)_n, S-(CHR²)_n o NR²-(CHR²)_n

Los compuestos donde W es O-(CHR²)_n, S-(CHR²)_n o NR²-(CHR²)_n pueden prepararse por medio de una serie de procedimientos, que incluyen a) tener una fracción de alquilo O-(CHR²)_n, S-(CHR²)_n o NR²-(CHR²)_n apropiada, con un doble enlace unido al extremo terminal de la cadena lateral, presente durante el acoplamiento de los anillos de arilo/heteroarilo para formar los anillos de biarilo, aril-heteroarilo o biheteroarilo, o b) incluir un grupo hidroxilo, tiol o amina protegido en los anillos de arilo/heteroarilo que puede ser desprotegido y convertido posteriormente en una fracción O-(CHR²)_n, S-(CHR²)_n o NR²-(CHR²)_n, con un doble enlace unido al extremo terminal de la cadena lateral. Esto último puede convertirse, por ejemplo, mediante la reacción de un hidroxilo, tiol o amina con un bromuro de alqueno (como anteriormente) para formar una unión de éter, tioéter o amina.

25 En algunas realizaciones, se desea incorporar halógenos, tales como flúor, en el grupo alquilo (es decir, (CF₂)_n). Dichas fracciones fluoradas pueden incorporarse fácilmente, usando técnicas conocidas por los expertos en la materia

30 Conversión de dobles enlaces en anillos de ciclopropano

Después de la fijación de cadenas laterales que contienen dobles enlaces, uno o los dos dobles enlaces pueden convertirse en anillos de ciclopropano. Los anillos de ciclopropano pueden incluir una fracción CH₂, o pueden ser sustituidos por uno o dos grupos metilo.

35 Los derivados descritos en la presente memoria incluyen derivados en los que uno o los dos dobles enlaces están sustituidos por un grupo ciclopropilo (monoalquilo o dialquilo sin sustituir, donde el alquilo puede estar sustituido o no, y es preferentemente metilo).

40 La síntesis de alquilo, tal como metilo, dialquilo, tal como dimetil y derivados de ciclopropano no sustituidos es bien conocida por los expertos en la materia e implica, por ejemplo, reacción de bromoformo para formar el derivado de dibromociclopropano, seguido por reacción estequiométrica con un hidruro o un alquil-litio. Un aril-litio proporcionará sustitución de arilo en el anillo de ciclopropano. Si se desea sustitución fluoro en el anillo de ciclopropano, puede proporcionarse, por ejemplo, desplazando los bromos por flúor usando química conocida.

45 Conversión de dobles enlaces en anillos de epóxido

Después de la fijación de cadenas laterales que contienen dobles enlaces, uno o los dos dobles enlaces pueden convertirse en anillos de epóxido. Los anillos de epóxido pueden formarse, por ejemplo, por la reacción del doble enlace con ácido m-cloroperbenzoico. Alternativamente, los anillos de epóxido pueden formarse por halohidrogenación del doble enlace para formar halohidrininas, seguido por la adición de base. Las halohidrininas se preparan normalmente añadiendo ácido hipocloroso (HOCl) o ácido hipobromoso (HOBr) acuoso a alquenos, a menudo usando soluciones acuosas del halógeno, donde la reacción prosigue con la formación del ion halonio intermedio. La base desprotona el grupo hidroxilo, que a continuación desplaza de forma nucleófila el haluro para formar el anillo de epóxido. La elección de las condiciones de reacción puede realizarse dependiendo de la susceptibilidad de los otros sustituyentes en el producto intermedio a dichas condiciones de reacción.

60 Conversión de dobles enlaces en anillos de tiirano

Después de la fijación de cadenas laterales que contienen dobles enlaces, uno o los dos dobles enlaces pueden convertirse en anillos de tiirano. Los anillos de tiirano pueden formarse, por ejemplo, por bromación del doble enlace, seguido por S'-sustitución en sulfuros de sodio (véase por ejemplo, Choi J y col (1995) Bull. Korean. Chem. Soc., 16, 189 - 190, Convenient Synthesis of Symmetrical Sulfides from Alkyl Halides and Epoxides).

Conversión de dobles enlaces en anillos de aziridina

Después de la fijación de cadenas laterales que contienen dobles enlaces, uno o los dos dobles enlaces pueden convertirse en anillos de aziridina. Los anillos de aziridina pueden formarse, por ejemplo, por aziridinación selectiva de olefinas con *p*-toluensulfonamida catalizada por caprolactamato de dirrodio(II). La formación de aziridina tiene lugar a través de aminobromación y posterior cierre del anillo inducida por la base. Véase, por ejemplo, A. J. Catino, J. M. Nichols, R. E. Forslund, M. P. Doile, *Org. Lett.*, 2005, 7, 2787-2790.

Protección y desprotección de grupos hidroxilo

Tal como se expone en la presente memoria, los grupos hidroxilo presentes en los anillos de arilo/heteroarilo pueden tener que protegerse durante partes de la síntesis, y ser desprotegidos en un momento posterior. Los grupos protectores, y los procedimientos para su eliminación, son bien conocidos por los expertos en la materia y se describen por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999).

Conversión de grupos hidroxilo en ésteres de fosfato

Uno o los dos grupos hidroxilo presentes en los anillos de arilo/heteroarilo, en el honokiol en sí o en un análogo de honokiol, pueden convertirse en ésteres de fosfato (es decir, donde R1 es una fracción de éster de fosfato), que incluyen fosfatos de alquilo, mediante la reacción del grupo o grupos hidroxilo con un agente de fosforilación, tal como anhídrido fosfórico, poliácido fosfórico, oxiclóruo fosforoso y pentóxido fosforoso.

Conversión de grupos hidroxilo en dicloroacetato o ésteres del ácido valproico

Uno o los dos grupos hidroxilo presentes en los anillos de arilo/heteroarilo, en el honokiol en sí o en un análogo de honokiol, pueden convertirse en dicloroacetato y/o ésteres del ácido valproico (es decir, donde R1 es una fracción de dicloroacetato, Cl₂CHC(O)- o una fracción de valproato), mediante reacción del grupo o grupos hidroxilo con ácido dicloroacético, ácido valproico o una forma activada de los mismos. El ácido dicloroacético o el ácido valproico pueden acoplarse a un grupo hidroxilo directamente, con un catalizador ácido y la posterior formación de agua (normalmente eliminada por destilación azeotrópica), o por reacción con un haluro ácido o una forma de anhídrido del ácido dicloroacético o el ácido valproico, normalmente en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina.

Conversión de grupos hidroxilo en éteres trifluorometílicos

A partir del honokiol o los análogos del mismo, pueden convertirse fácilmente uno o los dos grupos hidroxilo en un éter trifluorometílico, usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar una sal de alcóxido de honokiol o un análogo del mismo con trifluoroyodometano para formar el éter trifluorometílico.

Los materiales de partida usados para preparar los análogos de honokiol descritos en la presente memoria están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente. Los que son están disponibles comercialmente pueden prepararse mediante diversas metodologías sintéticas, relacionadas con las fracciones en particular y la sustitución en concreto que se deseen. La variación en la metodología sintética será muy evidente por los expertos en la materia de la síntesis orgánica.

Los expertos en la materia comprenderán fácilmente que la incorporación de otros sustituyentes en los anillos aromáticos o heteroaromáticos usados como material de partida para preparar los análogos de honokiol, y otras posiciones en la estructura del honokiol, pueden realizarse con facilidad. Dichos sustituyentes pueden proporcionar propiedades útiles en y por sí mismos y servir como base para una elaboración sintética posterior.

Normalmente los sustituyentes pueden añadirse a un anillo de fenilo, anillo de heteroarilo, fracción de bifenilo, fracción de fenil-heteroarilo y/o biheteroarilo antes de añadir las cadenas laterales.

Otros diversos análogos, que llevan sustituyentes en la posición diazotada de los anillos de arilo/heteroarilo, pueden sintetizarse a partir de los compuestos amino correspondientes, por medio de productos intermedios de sales de diazonio. Los productos intermedios de sales de diazonio pueden prepararse usando química conocida, por ejemplo, tal como se describe anteriormente.

La nitración de un arilo o un heteroarilo, seguida por reacción con una sal de nitrito, normalmente en presencia de un ácido, produce una funcionalidad de amina en el anillo de arilo/heteroarilo. Pueden producirse otros análogos sustituidos a partir de productos intermedios de sal de diazonio, que incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, alcoxi,

fluoro, cloro, yodo, ciano y mercapto, usando técnicas generales conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse análogos de hidroxil-arilo/heteroarilo haciendo reaccionar el producto intermedio de sal de diazonio con agua. Análogamente, pueden prepararse análogos de alcoxi de honokiol haciendo reaccionar la sal de diazonio con alcoholes. Los productos intermedios de sal de diazonio pueden usarse también para sintetizar compuestos ciano o halo, como conocerán los expertos en la materia. Las sustituciones de mercapto pueden obtenerse usando técnicas descritas en Hoffman y col., J. Med. Chem. 36: 953 (1993). El mercaptano así generado puede convertirse, a su vez, en un sustituyente alquilitio por reacción con hidruro de sodio y un bromuro de alquilo apropiado. La oxidación posterior proporcionaría a continuación una sulfona. Los análogos de acilamido de los compuestos mencionados anteriormente pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos de amino correspondientes con un anhídrido ácido o cloruro ácido apropiado usando técnicas conocidas por los expertos en la materia de la síntesis orgánica.

Los análogos sustituidos en hidroxil pueden usarse para preparar compuestos sustituidos en alcanoloxil correspondientes por reacción con el ácido, cloruro ácido o anhídrido ácido apropiado. Análogamente, los compuestos de hidroxil son precursores del ariloxil y el heteroariloxil por medio de sustitución aromática nucleófila en anillos aromáticos con déficit de electrones. Dicha química es bien conocida para los expertos en la materia de la síntesis orgánica. También pueden prepararse derivados de éter para los compuestos de hidroxil por alquilación con haluros de alquilo y una base adecuada o por medio de química de Mitsunobu, en la que se usa normalmente una triarilquilo- o triarilfosfina y azodicarboxilato de dietilo. Véase Hughes, Org. React. (N.Y.) 42: 335 (1992) y Hughes, Org. Prep. Proceed. Int. 28: 127 (1996) para condiciones de Mitsunobu típicas.

Los análogos sustituidos en ciano pueden hidrolizarse para proporcionar los compuestos sustituidos en carboxamido correspondientes. La hidrólisis adicional produce la formación de los análogos sustituidos en ácido carboxílico correspondientes. La reducción de los análogos sustituidos en ciano con hidruro de litio y aluminio produce los análogos de aminometil correspondientes. Los análogos sustituidos en acilo pueden prepararse a partir de los análogos sustituidos en ácido carboxílico correspondientes por reacción con un alquil-litio apropiado usando técnicas conocidas por los expertos en la materia de la síntesis orgánica.

Los análogos sustituidos en ácido carboxílico pueden convertirse en los ésteres correspondientes por reacción con un catalizador ácido y alcohol apropiado. Los compuestos con un grupo éster pueden reducirse con borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio para producir los análogos sustituidos en hidroximetil correspondientes. Estos análogos pueden convertirse a su vez en compuestos que llevan una fracción éter por reacción con hidruro de sodio y un haluro de alquilo apropiado, usando técnicas convencionales. Alternativamente, los análogos sustituidos en hidroximetil pueden hacerse reaccionar con cloruro de tosilo para proporcionar los análogos de tosiloximetil correspondientes, que pueden convertirse en los análogos de alquilaminoacilo correspondientes por tratamiento secuencial con cloruro de tionilo y una alquilamina apropiada. Algunas de estas amidas son conocidas porque experimentan fácilmente sustitución de acilos nucleófila para producir cetonas.

Los análogos sustituidos en hidroxil pueden usarse para preparar compuestos sustituidos en N-alquilo o N-arilcarbamoiloxil por reacción con isocianatos de N-alquilo o N-arilo. Los análogos sustituidos en amino pueden usarse para preparar compuestos sustituidos en alcóxicarboxamido y derivados de urea por reacción con ésteres de cloroformato de alquilo e isocianatos de N-alquilo o N-arilo, respectivamente, usando técnicas conocidas por los expertos en la materia de la síntesis orgánica.

De forma similar, los anillos bencénicos (y piridina, pirimidina, pirazina y otros anillos de heteroarilo) pueden sustituirse usando la química conocida, que incluye las reacciones expuestas anteriormente. Por ejemplo, el grupo nitro en nitrobenzoceno puede hacerse reaccionar con nitrito de sodio para formar la sal de diazonio, y la sal de diazonio manipulados tal como se expone anteriormente para formar los diversos sustituyentes en un anillo de benzoceno.

III. Composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas y usarse para prevenir una dolencia o trastorno en un sujeto propenso a dicha dolencia o trastorno, y/o para tratar a un sujeto que sufre la dolencia o trastorno. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen uno o más de los análogos de honokiol descritos en la presente memoria, y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos ópticamente activos pueden emplearse como mezclas racémicas, como enantiómeros puros o como compuestos de diversa pureza enantiomérica.

El modo en que se administran los compuestos puede variar. Las composiciones se administran preferentemente por vía oral (por ejemplo, en forma líquida dentro de un disolvente tal como un líquido acuoso o no acuoso, o dentro de un vehículo sólido). Las composiciones preferidas para administración oral incluyen píldoras, comprimidos,

cápsulas, cápsulas oblongas, jarabes y soluciones, que incluyen cápsulas de gelatina dura y cápsulas de liberación programada. Las composiciones pueden formularse en forma de dosis unitaria, o en dosis múltiples o de subunidades. Las composiciones preferidas están en forma líquida o semisólida. Pueden usarse composiciones que incluyen un vehículo líquido farmacéuticamente inerte tal como agua u otros líquidos o semisólidos farmacéuticamente compatibles. El uso de dichos líquidos y semisólidos es bien conocido por los expertos en la materia

Las composiciones también pueden administrarse por medio de inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intraarterial, intratecal e intracerebroventricular. La administración intravenosa es un procedimiento de inyección preferido. Los vehículos adecuados para inyección son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen soluciones de dextrosa al 5%, solución salina y solución salina con tampón de fosfato. Los compuestos también pueden administrarse como una infusión o inyección (por ejemplo, como una suspensión o como una emulsión en un líquido o mezcla de líquidos farmacéuticamente aceptables).

Las formulaciones también pueden administrarse usando otros medios, por ejemplo, administración rectal. Las formulaciones útiles para administración rectal, tales como supositorios, son bien conocidas por los expertos en la materia. Los compuestos también pueden administrarse por inhalación (por ejemplo, en forma de un aerosol por vía nasal o usando artículos de suministro del tipo indicado en la patente de EE.UU. nº 4.922.901 de Brooks y col.); por vía tópica (por ejemplo, en forma de loción); o por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico, usando tecnología que está disponible comercialmente en Novartis y Alza Corporation). Aunque es posible administrar los compuestos en forma de un producto químico activo de formación de volumen, se prefiere presentar cada compuesto en la forma de una composición o formulación farmacéutica para su administración eficiente y eficaz.

Los compuestos pueden incorporarse en dispositivos de administración de fármacos tales como nanopartículas, micropartículas, microcápsulas y similares. Entre las micropartículas/nanopartículas representativas se incluyen las preparadas con ciclodextrinas, tales como ciclodextrinas pegiladas, liposomas que incluyen pequeñas vesículas unilaminares y liposomas de un tamaño diseñado para alojarse en los lechos capilares alrededor de los tumores en crecimiento. Los dispositivos de suministro de fármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Heidel JD, y col., Administration in non-human primates of escalating intravenous doses of targeted nanoparticles containing ribonucleotide reductase subunit M2 siRNA, Proc Natl Acad Sci USA. 2007 Apr 3;104(14):5715-21; Wongmekiat y col., Preparation of drug nanoparticles by co-grinding with cyclodextrin: formation mechanism and factors affecting nanoparticle formation, Chem Pharm Bull (Tokio). 2007 Mar; 55(3):359-63; Bartlett y Davis, Physicochemical and biological characterization of targeted, nucleic acid-containing nanoparticles, Bioconjug Chem. 2007 Mar-Apr; 18(2):456-68; Villalonga y col., Amperometric biosensor for xanthine with supramolecular architecture, Chem Commun (Camb). 2007 Mar 7;(9):942-4; Defaye y col., Pharmaceutical use of cyclodextrines: perspectives for drug targeting and control of membrane interactions, Ann Pharm Fr. 2007 Jan; 65(1):33-49; Wang y col., Synthesis of Oligo(ethylenediamino)-beta-Cyclodextrin Modified Gold Nanoparticle as a DNA Concentrator; Mol Pharm. 2007 Mar-Apr; 4(2):189-98; Xia y col., Controlled synthesis of Y-junction polyaniline nanorods and nanotubes using in situ self-assembly of magnetic nanoparticles, J Nanosci Nanotechnol., 2006 Dec; 6(12):3950-4; y Nijhuis y col., Room-temperature single-electron tunneling in dendrimer-stabilized gold nanoparticles anchored at a molecular printboard, Small. 2006 Dec; 2(12):1422-6.

Los procedimientos de ejemplo para administrar dichos compuestos serán evidentes para los expertos en la materia. La utilidad de estas formulaciones puede depender de la composición que se use en particular y del sujeto en concreto que recibe el tratamiento. Estas formulaciones pueden contener un vehículo líquido que puede ser oleoso, acuoso, emulsionado o contener determinados disolventes adecuados para el modo de administración.

Las composiciones pueden administrarse de forma intermitente o a un ritmo gradual, continuo, constante o controlado en un animal de sangre caliente (por ejemplo, un mamífero tal como un ratón, rata, gato, conejo, perro, cerdo, vaca o mono), pero ventajosamente se administran a un ser humano. Además, el momento del día y el número de veces al día que se administra la formulación farmacéutica pueden variar.

Preferentemente, las composiciones se administran de manera que los ingredientes activos interaccionan con regiones en las que están situadas las células cancerosas. Los compuestos descritos en la presente memoria son muy potentes para el tratamiento de estos cánceres.

En determinadas circunstancias, los compuestos descritos en la presente memoria pueden emplearse como parte de una composición farmacéutica con otros compuestos destinados a prevenir o tratar un cáncer en particular, es decir, en terapia de combinación. Además de las cantidades efectivas de los compuestos descritos en la presente memoria, las composiciones farmacéuticas pueden incluir también otros diversos componentes como aditivos o adyuvantes.

Terapia de combinación

La terapia de combinación puede administrarse como (a) una composición farmacéutica individual que comprende un análogo de honokiol tal como se describe en la presente memoria, al menos un agente farmacéutico adicional descrito en la presente memoria, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; o (b) dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un análogo de honokiol tal como se describe en la presente memoria y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional descrito en la presente memoria y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de forma simultánea o en secuencia y en cualquier orden.

En su uso para tratar o prevenir el cáncer, los análogos de honokiol descritos en la presente memoria pueden administrarse conjuntamente con al menos otro agente quimioterapéutico como parte de una composición farmacéutica unitaria. Alternativamente, los análogos de honokiol pueden administrarse aparte del otro agente quimioterapéutico anticanceroso. En esta realización, los análogos de honokiol y el al menos otro agente quimioterapéutico anticanceroso se administran sustancialmente de forma simultánea, es decir, los compuestos se administran al mismo tiempo o uno después del otro, siempre que los compuestos alcancen niveles terapéuticos durante un periodo de tiempo en la sangre.

La terapia de combinación implica la administración de un análogo de honokiol, tal como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de un compuesto descrito en la presente memoria, en combinación con al menos un agente quimioterapéutico anticanceroso, idealmente uno que actúe mediante un mecanismo diferente (es decir, inhibidores VEGF, agentes de alquilación y similares).

Entre los ejemplos de agentes anticancerosos conocidos que pueden usarse para la terapia de combinación se incluyen, pero no se limitan a agentes de alquilación, tales como busulfano, cis-platino, mitomicina C y carboplatino; agentes antimetabólicos, tales como colchicina, vinblastina, paclitaxel y docetaxel, inhibidores de topo I, tales como camptotecina y topotecán; inhibidores de topo II, tales como doxorubicina y etopósido; antimetabolitos de ARN/ADN, tales como 5-azacitidina, 5-fluorouracilo y metotrexato; antimetabolitos de ADN, tales como 5-fluoro-2'-desoxi-uridina, ara-C, hidroxiurea y tioguanina; y anticuerpos, tales como Herceptin® y Rituxan®. Otros agentes anticancerosos conocidos, que pueden usarse para terapia de combinación, incluyen trióxido de arsénico, gemcitabina, melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, vincristina, mitoguazona, epirrubina, aclarubicina, bleomicina, mitoxantrona, eliptinio, fludarabina, octeótidio, ácido retinoico, tamoxifeno y alanosina. A continuación se describen otras clases de compuestos anticancerosos que pueden usarse en combinación con los análogos de honokiol.

Los análogos de honokiol pueden combinarse con antagonistas de alfa-1-adrenorreceptores, tales como doxazosina, terazosina y tamsulosina, que pueden inhibir el crecimiento de las células del cáncer de próstata por medio de la inducción de apoptosis (Kyprianou, N., y col., *Cancer Res* 60:4550-4555, (2000)).

Los receptores sigma-2 se expresan en altas densidades en diversos tipos de células tumorales (Vilner, B. J., y col., *Cancer Res.* 55: 408-413 (1995)) y los agonistas de los receptores sigma-2, tales como CB-64D, CB-184 y haloperidol, activan una nueva vía apoptótica y potencian los fármacos antineoplásicos en líneas de células de tumores de mama. (Kyprianou, N., y col., *Cancer Res.* 62:313-322 (2002)). Por consiguiente, los análogos de honokiol pueden combinarse con al menos un agonista de receptores de sigma-2, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agente.

Los análogos de honokiol pueden combinarse con lovastatina, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, y el butirato, un inductor de apoptosis en el modelo de carcinoma de pulmón de Lewis en ratones, puede potenciar los efectos antitumorales (Giermasz, A., y col., *Int. J. Cancer* 97:746-750 (2002)). Entre los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa conocidos, que pueden usarse para terapia de combinación se incluyen, pero no se limitan a, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Algunos inhibidores de la VIH proteasa, tales como indinavir o saquinavir, tienen potentes actividades antiangiogénicas y promueven la regresión del sarcoma de Kaposi (Sgadari, C., y col., *Nat. Med.* 8:225-232 (2002)). Por consiguiente (además de formar análogos de honokiol de estos compuestos), los análogos de honokiol pueden combinarse con inhibidores de la VIH proteasa, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agente. Los inhibidores de la VIH proteasa representativos incluyen, pero no se limitan a, amprenavir, abacavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, indinavir, nelfinavir, tipranavir, ritonavir, saquinavir, ABT-378, AG 1776 y BMS-232,632.

Los retinoides sintéticos, tales como fenretinida (N-(4-hidroxifenil)retinamida, 4HPR), pueden tener buena actividad

en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, etopósido o paclitaxel en líneas celulares de cáncer microcítico de pulmón (Kalemkerian, G. P., y col., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 43:145 150 (1999)). Se ha comunicado también que 4HPR tiene buena actividad en combinación con radiación gamma en las líneas celulares de cáncer de vejiga (Zou, C., y col., *Int. J. Oncol.* 13:1037 1041 (1998)). Los retinoides y retinoides sintéticos representativos incluyen, pero no se limitan a, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, alfa.-difluorometilornitina, ILX23-7553, fenretinida y N-4-carboxifenil-retinamida.

Los inhibidores de proteasoma, tales como lactacistina, ejercen actividad antitumoral *in vivo* y en células tumorales *in vitro*, que incluyen las resistentes a los agentes quimioterapéuticos convencionales. Al inhibir la actividad transcripcional de la NF-kappa B, los inhibidores de proteasoma pueden prevenir también la angiogénesis y la metástasis *in vivo* y aumentar aún más la sensibilidad de las células cancerosas a la apoptosis (Almond, J. B., y col., *Leucemia* 16:433 443 (2002)). Los inhibidores de proteasoma representativos incluyen, pero no se limitan a, lactacistina, MG-132 y PS-341.

Los inhibidores de la tirosina-cinasa, tales como STI571 (mesilato de imatinib, Gleevec®), tienen potentes efectos sinérgicos en combinación con otros agentes antileucémicos, tales como etopósido (Liu, W. M., y col. *Br. J. Cancer* 86:1472 1478 (2002)). Los inhibidores de la tirosina-cinasa representativos incluyen, pero no se limitan a, Gleevec®, ZD1839 (Iressa®), SH268, genisteína, CEP2563, SU6668, SU11248 y EMD121974.

Los inhibidores de la prenil-protein-transferasa, tales como el inhibidor de la farnesil-protein-transferasa R115777, poseen actividad antitumoral contra el cáncer de mama humano (Kelland, L. R., et. al., *Clin. Cancer Res.* 7:3544 3550 (2001)). También se ha comunicado la sinergia del inhibidor de la farnesil-protein-transferasa SCH66336 y el cisplatino en líneas celulares de cáncer humanas (Adjei, A. A., y col., *Clin. Cancer. Res.* 7:1438 1445 (2001)). Los inhibidores de la prenil-protein-transferasa, que incluyen el inhibidor de la farnesil-protein-transferasa, los inhibidores de geranilgeranil-protein-transferasa tipo I (GGPTasa-I) y geranilgeranil-protein-transferasa tipo II, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agente, pueden usarse en combinación con los análogos de honokiol descritos en la presente memoria. Entre los ejemplos de inhibidores de la prenil-protein-transferasa conocidos se incluyen, pero no se limitan a, R 115777, SCH66336, L-778,123, BAL9611 y TAN-1813.

Los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina (CDK), tales como flavopiridol, tienen unos efectos potentes, a menudo sinérgicos, en combinación con otros agentes anticancerosos, tales como CPT-11, un inhibidor de la ADN topoisomerasa I en células cancerosas de colon humanas (Motwani, M., y col., *Clin. Cancer Res.* 7:4209 4219, (2001)). Los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina representativos incluyen, pero no se limitan a, flavopiridol, UCN-01, roscovitina y olomoucina.

Se sabe que algunos inhibidores de COX-2 bloquean la angiogénesis, suprimen las metástasis de tumores sólidos y ralentizan el crecimiento de células cancerosas gastrointestinales implantadas (Blankc, C. D., *Oncology (Hunting)* 16(No. 4 Suppl. 3):17 21 (2002)). Los inhibidores de COX-2 representativos incluyen, pero no se limitan a, celecoxib, valecoxib y rofecoxib.

Cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente puede usarse en terapia de combinación con los análogos de honokiol. Además, muchos de estos compuestos pueden convertirse en análogos de honokiol por reacción de grupos funcionales cetona, aldehído, hidroxilo, tiol y/o amina en los compuestos usando la química descrita en la presente memoria. Los análogos de honokiol de estos compuestos se describen en la presente memoria. Además, los análogos de honokiol pueden dirigirse a un sitio tumoral mediante conjugación con anticuerpos terapéuticamente útiles, tal como Herceptin® o Rituxan®, factores de crecimiento, tales como DGF, NGF; citocinas, tales como IL-2, IL-4, o cualquier molécula que se una a la superficie celular. Los anticuerpos y otras moléculas suministrarán un compuesto descrito en la presente memoria a sus dianas y formarán un agente anticanceroso efectivo. Los bioconjugados también pueden mejorar el efecto anticanceroso de anticuerpos terapéuticamente útiles, tales como Herceptin® o Rituxan®.

Los compuestos también pueden usarse en conjunción con extirpación quirúrgica del tumor, administrando los compuestos antes y/o después de cirugía, y en conjunción con radioterapia, administrando los compuestos antes, durante y/o después de radioterapia.

La dosis apropiada del compuesto es tal que la cantidad sea efectiva para prevenir la aparición de los síntomas del trastorno o para tratar algunos síntomas del trastorno que sufre el paciente. Por "cantidad efectiva", "cantidad terapéutica" o "dosis efectiva" se entiende que la cantidad sea suficiente para provocar los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, para dar así lugar a una prevención o tratamiento efectivos del trastorno.

Cuando se tratan cánceres, una cantidad efectiva del análogo de honokiol es una cantidad suficiente para suprimir el crecimiento del o de los tumores, e, idealmente, es una cantidad suficiente para contraer el tumor, y, más

idealmente, para destruir el tumor. El cáncer puede prevenirse, ya sea inicialmente, o para evitar la recidiva, administrando los compuestos descritos en la presente memoria de una manera profiláctica. Preferentemente, la cantidad efectiva es suficiente para obtener el resultado deseado, pero insuficiente para provocar efectos secundarios apreciables.

La dosis efectiva puede variar, dependiendo de factores tales como la dolencia del paciente, la gravedad del cáncer y la forma en que se administra la composición farmacéutica. La dosis efectiva de compuestos diferirá naturalmente de un paciente a otro, pero en general incluye cantidades que empiezan donde se produzcan efectos terapéuticos deseados pero por debajo de la cantidad para las que se observan efectos secundarios importantes.

Los compuestos, cuando se emplean en cantidades efectivas de acuerdo con el procedimiento descrito en la presente memoria, son selectivos para ciertas células cancerosas, pero no afectan significativamente a las células normales.

Para pacientes humanos, la dosis efectiva de compuestos típicos requiere generalmente la administración del compuesto en una cantidad de al menos aproximadamente 1, a menudo al menos aproximadamente 10, y con frecuencia al menos aproximadamente 25 µg/24 h/paciente. La dosis efectiva no supera en general aproximadamente 500, a menudo no supera aproximadamente 400 y con frecuencia no supera aproximadamente 300 µg/24 h/paciente. Además, la administración de la dosis efectiva es tal que la concentración del compuesto en el plasma del paciente normalmente no supera 500 ng/mL y con frecuencia no supera 100 ng/mL.

IV. Procedimientos de uso de los compuestos y/o composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en la presente memoria, y las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, pueden usarse para tratar cánceres. Los trastornos representativos que pueden tratarse incluyen neoplasias, tales como hemangiomas, y tumores malignos, por ejemplo, los que aparecen en el establecimiento de asas autocrinas que afectan al factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su principal receptor mitogénico, el receptor del factor de crecimiento endotelial mitogénico 2. Los tumores malignos representativos incluyen tumores endoteliales malignos tales como melanoma. Los cánceres adicionales que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, sarcomas y carcinomas humanos, por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteógeno, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomiomasarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de las células renales, hepatoma, carcinoma de los conductos biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemias, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica); y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad no hodgkiniana), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom y enfermedad de las cadenas pesadas, y formas malignas de estos cánceres.

En algunas realizaciones, el paciente ya tiene cáncer y está sometido tratamiento para el cáncer, y puede tener o no metástasis tumoral (es decir, un cáncer secundario).

El cáncer puede manifestarse en forma de un tumor, tal como un tumor de tejido epitelial, tejido linfóide, tejido conjuntivo, del hueso o del sistema nervioso central.

Los compuestos pueden usarse también como terapia auxiliar en combinación con terapias existentes en el tratamiento de los tipos de cánceres mencionados anteriormente. En tales situaciones, es preferible administrar los ingredientes activos de una manera que optimice los efectos en las células cancerosas, que incluyen las células cancerosas farmacorresistentes, a la vez que reduzca al mínimo los efectos en los tipos celulares normales. Si bien esto se consigue principalmente debido al comportamiento de los compuestos en sí, también puede conseguirse con suministro del fármaco dirigido y/o ajuste de la dosis de manera que se obtenga un efecto deseado sin cumplir con la dosificación umbral requerida para alcanzar efectos secundarios significativos.

Tratamiento de la osteoporosis

Los análogos de honkiol pueden usarse también para tratar la osteoporosis. La citocina RANKL (receptor activador

de ligando NF- κ B) provoca osteoporosis al activar los osteoclastos. Se sabe que el honokiol inhibe la actividad de RANKL potenciando la apoptosis, suprime la osteoclastogenia e inhibe la invasión a través de la modulación de la vía de activación del factor nuclear kappaB (véase, por ejemplo, Mol Cancer Res. 2006 Sep; 4(9):621-33). Los análogos de honokiol tratan la osteoporosis por el mismo mecanismo.

5

Tratamiento de los trastornos inflamatorios

Los análogos de honokiol descritos en la presente memoria son útiles para tratar o prevenir los trastornos inflamatorios. El oxígeno reactivo impulsa NF κ B en trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide, asma, psoriasis, eccema, lupus, esclerodermia, ciertas enfermedades cardíacas como aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria, y similares. Dado que los análogos de honokiol son efectivos para inhibir la producción de especies de oxígeno reactivo, son activos frente a los trastornos inflamatorios.

10

Los análogos de honokiol también inhiben ciertas señales inflamatorias, y pueden aliviar trastornos inflamatorios tales como artritis inflamatoria inhibiendo estas señales. Por ejemplo, CD40 y su emulación del virus de Epstein-Barr, LMP1, se han relacionado también con el agravamiento de la enfermedad autoinmunitaria crónica, y los análogos de honokiol inhiben los mecanismos de señalización inflamatoria de CD40 y LMP1. La efectividad de los análogos para tratar los trastornos inflamatorios puede mostrarse por su capacidad de estabilizar la gravedad de la artritis inducida por colágeno sintomática en ratones transgénicos CD40-LMP1 y sus equivalentes C57B1/6 congénicos. Los efectos antiinflamatorios de estos compuestos también pueden medirse, por ejemplo, en líneas de linfocitos B de ratón que expresan el receptor quimérico hCD40-LMP1, midiendo la activación de AP-1 y NF κ B mediada por LMP1 y CD40 y el descenso concomitante en TNF- α e IL-6. Las propiedades inflamatorias de estos análogos de honokiol pueden usarse para bloquear la respuesta autoinmunitaria.

15

20

La artritis reumatoide (AR) se considera la enfermedad autoinmunitaria sistémica más común, pero otros trastornos, tales como hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico (LES) y similares, también pueden tratarse usando los análogos de honokiol. Existen diversas dolencias asociadas con inflamación crónica y niveles elevados de TNF- α e IL-6, que incluyen artritis reumatoide, enfermedades cardíacas y cáncer. Numerosos trastornos gastrointestinales son causados por inflamación, e incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y síndrome inflamatorio intestinal, y estos trastornos también pueden tratarse y/o prevenirse usando los compuestos descritos en la presente memoria.

25

30

Existe un vínculo sugerido entre artritis reumatoide e inflamación crónica debido a la reactivación del virus de Epstein-Barr (VEB), que infecta de forma latente a una proporción de linfocitos B de memoria en > 90 % de la población mundial. Entre las proteínas codificadas por VEB que intervienen en la patogénesis vírica, se ha dedicado una atención considerable a la proteína de membrana latente 1 (LMP1). De los nueve genes de VEB expresados como proteínas en células transformadas por VEB, LMP1 es el mejor caracterizado, y el único producto génico codificado por VEB capaz de transformar células *in vitro* e *in vivo*, para producir un potencial de cambios linfoproliferativos y malignidad. Además de su papel establecido en la patogénesis del linfoma de linfocitos B y otras malignidades, la infección por VEB puede relacionarse con el agravamiento de varias enfermedades autoinmunitarias humanas, que incluyen AR y LES.

35

40

El modelo de artritis inducida por colágeno (AIC) del ratón (Myers, y col., Life Science 61: 1861-1878 (1997)) tiene muchos paralelismos patológicos e inmunológicos con la artritis reumatoide, y proporciona un modelo estable y predecible para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos para tratar dolencias inflamatorias crónicas. Este modelo puede usarse, por ejemplo, para evaluar la capacidad de los análogos de honokiol para tratar y/o prevenir estos trastornos.

45

Puede mostrarse el tratamiento de líneas de linfocitos B de ratón con los análogos de honokiol *in vitro* para revisar el perfil de citocinas observado en los linfocitos B primarios de ratón con un descenso concomitante dependiente de la dosis en la activación de AP-1 y NF κ B mediada por LMP1 y CD40. Se espera que aquellos compuestos que disminuyen la activación de AP-1 y NF κ B mediada por LMP1 y CD40 de una forma dependiente de la dosis tengan propiedades antiinflamatorias, potencialmente tanto en la fase cognitiva de la respuesta inmunitaria como en la fase efectora, inhibiendo las citocinas que provocan inflamación crónica y patología adicional.

50

55

Tratamiento de los trastornos oculares

Los compuestos son adecuados también para su uso en el tratamiento de trastornos oculares con un componente inflamatorio, tales como degeneración macular, vasculitis de la retina, uveítis, conjuntivitis, epiescleritis, escleritis, neuritis óptica, neuritis retrobulbar, inflamación ocular después de una cirugía ocular e inflamación ocular resultante de un traumatismo físico en el ojo. En esta realización, los compuestos pueden suministrarse por medio de gotas oculares u otra formulación tópica adecuada para administración directa en el ojo.

60

Tratamiento de los trastornos neurodegenerativos y/o suministro de neuroprotección

5 Las especies de oxígeno reactivo inducen también inflamación y neurodegeneración. La inhibición de estas especies puede producir también neuroprotección, lo que incluye protección frente a daños adicionales después de una lesión cerebral isquémica tal como un accidente cerebrovascular, o que se originaron por un traumatismo con un objeto romo, y el tratamiento o la prevención de trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia presenil, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis múltiple y similares.

10 Las especies de oxígeno reactivo también producen convulsiones, y los análogos de honokiol tienen actividad GABAérgica que puede mejorar asimismo las convulsiones.

15 Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar la presente invención, y no deben entenderse como limitativos de la misma. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes se expresan en peso, salvo que se indique lo contrario. Los rendimientos de las reacciones se indican en porcentajes en moles.

EJEMPLOS

20 Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar la presente invención y no deben entenderse como limitativos del alcance de la misma. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes se expresan en peso, salvo que se indique lo contrario. Los rendimientos de las reacciones se indican en porcentaje en moles.

Ejemplo 1: Ensayo espectrofotométrico de NADH oxidasa

25 La actividad de la NADH oxidasa puede determinarse como la desaparición de la NADH medida a 340 nm en una mezcla de reacción que contiene tampón Tris-Mes 25 mM (pH 7,2), KCN 1 mM y NADH 150 µM a 37°C. La actividad puede medirse, por ejemplo, usando un espectrofotómetro Hitachi L13210 con agitación y el registro continuo en dos intervalos de 5 min cada uno. Puede usarse un coeficiente de extinción milimolar de 6,22 para determinar la actividad específica.

Ejemplo 2: Medida del crecimiento celular

30 Una línea subpoblación de tumores mamarios en ratones 4T1 procedente de un ratón BALB/cf C3H puede cultivarse en DME-10, medio de Eagle modificado de Dulbecco suplementado con suero de ternera fetal al 5%, suero de ternera recién nacida al 5%, aminoácidos no esenciales mezclados 1 mM, L-glutamina 2 mM, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomina (100 µg/ml) (Miller y col., 1987, Brit. J. May. 56:561-569 y Miller y col., 1990, Invasion Metastasis 10:101-112).

Ejemplo 3: Prueba in vitro de varios compuestos de prueba

40 En ratones sin pelo se inyectó por vía subcutánea aproximadamente un millón de células tumorales. Una vez que los tumores se hicieron visibles, fueron tratados con 40 mg/kg diarios de diepóxido de honokiol. El compuesto se reconstituyó en 100 microlitros de etanol y se diluyó con 900 microlitros de Intralipid al 20%, y se inyectaron 0,3 ml de esta mezcla por vía intraperitoneal todos los días. Se midieron los tumores con calibres vernier, y se calculó el volumen tumoral usando la fórmula (anchura² x longitud)/0,52, donde la anchura es la menor dimensión, 2 representa el cuadrado y L representa la longitud.

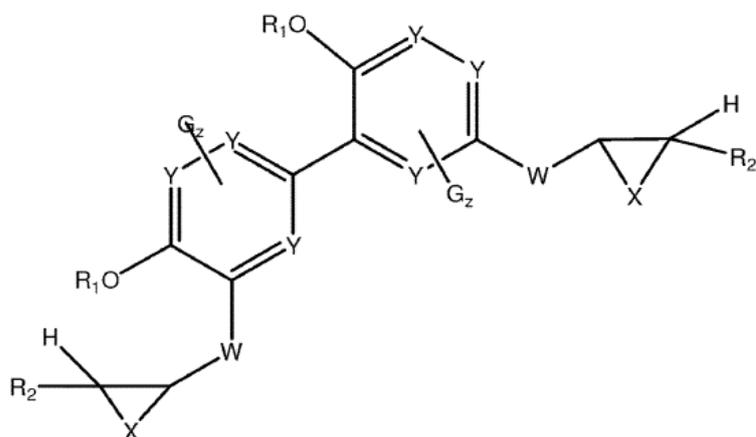
45 Los resultados se muestran en la Tabla 1, mostrada a continuación, y en la Figura 1.

Tabla 1: Volumen tumoral en animales tratados con diepóxido de honokiol

Grupo	L	A	Volumen tumoral	Media		
Control	12,42	10,18	669,2994922			
	21,82	21,24	5.118,787665		Control	Epóxido de honokiol
	22,58	11,98	1.685,159129	2.491,082	2.491,082	433,3632
Epóxido de honokiol	0	0	0			
	10,04	8,59	385,2329125			
	14,54	11	914,8568	433,3632		

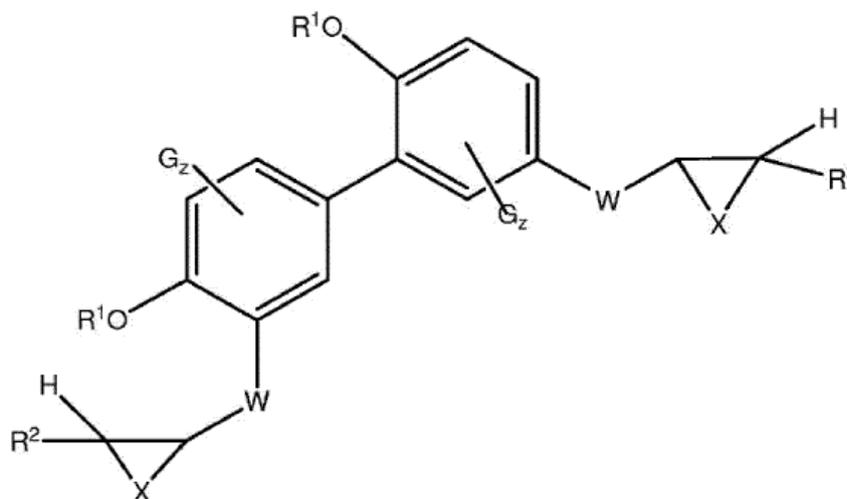
50 Las siguientes realizaciones no forman parte de la invención pero son útiles para comprender la invención.

En una primera realización, se proporciona un compuesto de la fórmula:



donde:

- 5 W es $(\text{CHR}^2)_n$, $\text{O}-(\text{CHR}^2)_n$, $\text{S}-(\text{CHR}^2)_n$ o $\text{NR}^2-(\text{CHR}^2)_n$, donde la parte $(\text{CHR}^2)_n$ de la fracción W puede someterse a fluoración en cualquier lugar a partir de un átomo de flúor para completar la perfluoración,
 X es O, S, NR^2 o CR^2 ,
 Y es N o C unido a un sustituyente, G,
 R^1 es H, fosfato de alquilo o dicloroacetato,
 10 R^2 es H, alquilo, arilo, arilalquilo o alquilarilo, y, cuando está unido a un carbono, puede ser halo,
 n es un número entero de 1-4,
 G se selecciona de entre el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, alqueniilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, $-\text{O}^+$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}_2\text{R}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{N}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ y $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^3$, donde R^3 y R^4 son individualmente
 15 z es un número entero de 0-3, aunque en cualquier caso no puede superar el número de átomos de carbono en el anillo, uno o los dos anillos de arilo pueden estar sustituidos por tiofeno, pirrol o furano, y uno de los anillos de tres miembros puede estar sustituido por un doble enlace (es decir, X representa un enlace entre los dos carbonos a los que está unido).
- 20 En una segunda realización, se proporciona un compuesto de la primera realización, donde los dos X son O.
- En una tercera realización, se proporciona un compuesto de la primera realización, donde uno de X es O, y el otro representa un enlace entre los dos carbonos a los que está unido.
- 25 En una cuarta realización, se proporciona un compuesto de la primera realización, donde todos los Y son C unidos a H o un sustituyente, G.
- En una quinta realización, se proporciona un compuesto de la primera realización, donde uno de Y es N.
- 30 En una sexta realización, se proporciona un compuesto de la primera realización, donde dos de Y son N.
- En una séptima realización, se proporciona un compuesto de la primera realización, donde cada R^2 es H.
- En una octava realización, se proporciona un compuesto de la primera realización, donde cada W es CH_2 .
- 35 En una novena realización, se proporciona un compuesto de la primera realización, donde uno o dos de los R^1 representan un éster de fosfato de alquilo o un dicloroacetato.
- 40 En una décima realización, se proporciona un compuesto de la fórmula:



W es (CHR²)_n, O-(CHR²)_n, S-(CHR²)_n o NR²-(CHR²)_n, donde la parte (CHR²)_n de la fracción W puede someterse a fluoración en cualquier lugar a partir de un átomo de flúor para completar la perfluoración,

5 X es O, S, NR² o CR²,

R¹ es H, fosfato de alquilo o dicloroacetato,

R² es H, alquilo, arilo, arilalquilo o alquilarilo, o, cuando está unido a un carbono, puede ser halo,

n es un número entero de 1-4,

10 G se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo C₁₋₆, halo, -O⁻, -NR³R⁴, -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R³, -SR³, -N₃, -C(=O)NR³R⁴, -NR³C(=O)R³, -C(=O)R³, -C(=O)OR³, -OC(=O)R³, -OC(=O)NR³R⁴, -NR³C(=O)OR³, -SO₂R³, -SO₂NR³R⁴ y -NR³SO₂R³, donde R³ y R⁴ son individualmente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o arilalquilo,

z es un número entero de 0-3, aunque en cualquier caso no puede superar el número de átomos de carbono en el anillo, uno o los dos anillos de arilo pueden estar sustituidos por tiorfeno, pirrol o furano, y

15 uno de los anillos de tres miembros puede estar sustituido por un doble enlace (es decir, X representa un enlace entre los dos carbonos a los que está unido).

En una decimoprimera realización, se proporciona un compuesto de la décima realización, donde los dos X son O.

20 En una decimosegunda realización, se proporciona un compuesto de la décima realización, donde uno de X es O, y el otro representa un enlace entre los dos carbonos a los que está unido.

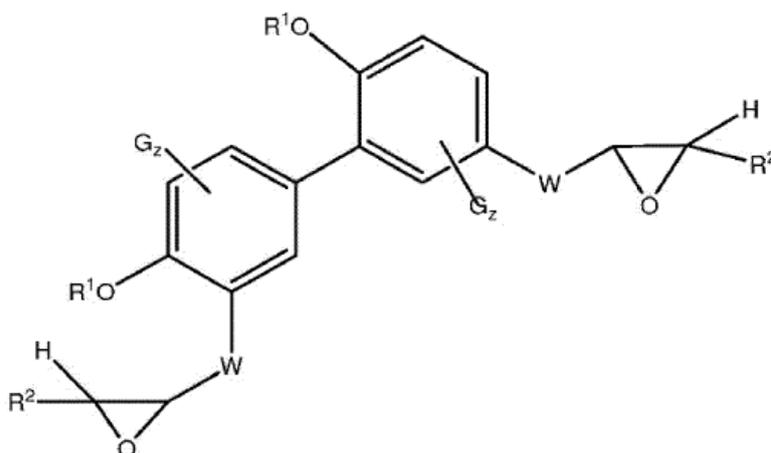
En una decimotercera realización, se proporciona un compuesto de la décima realización, donde todos los Y son C unidos a H o un sustituyente, G.

25

En una decimocuarta realización, se proporciona un compuesto de la décima realización, donde cada R² es H.

En una decimoquinta realización, se proporciona un compuesto de la décima realización, donde cada W es CH₂.

30 En una decimosexta realización, se proporciona un compuesto de la fórmula:



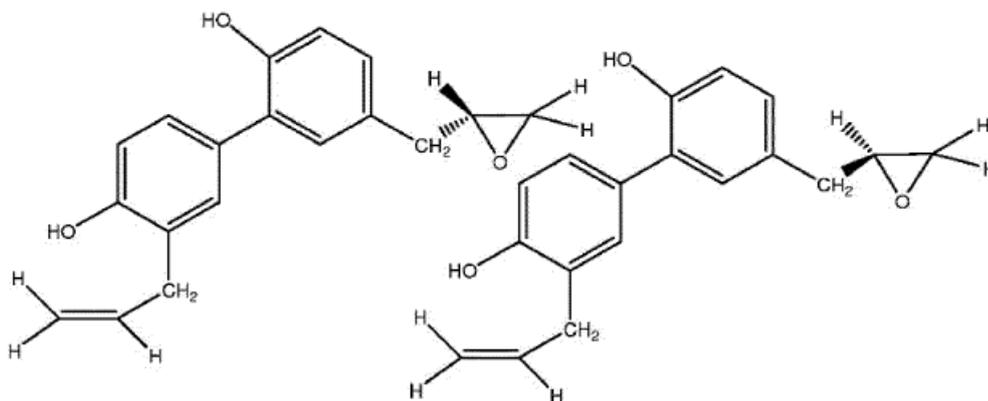
donde:

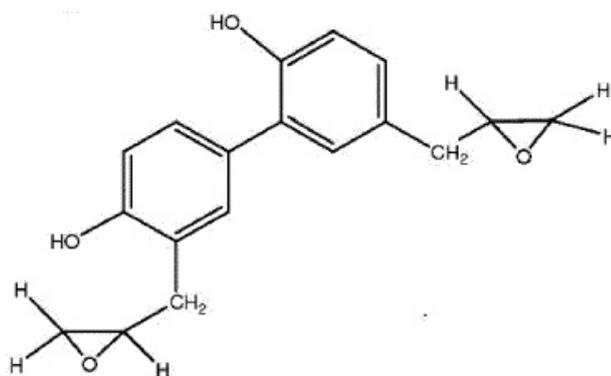
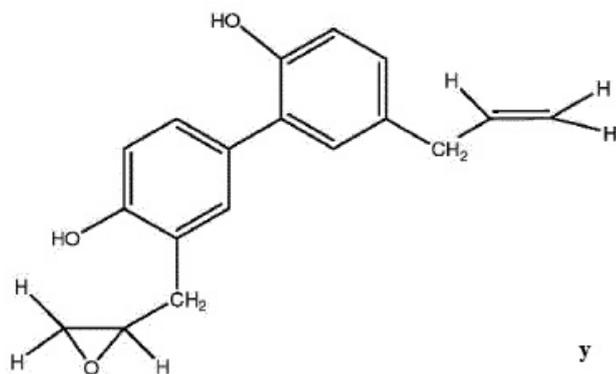
- 5 W es $(\text{CHR}^2)_n$, $\text{O}-(\text{CHR}^2)_n$, $\text{S}-(\text{CHR}^2)_n$ o $\text{NR}^2-(\text{CHR}^2)_n$, donde la parte $(\text{CHR}^2)_n$ de la fracción W puede someterse a fluoración en cualquier lugar a partir de un átomo de flúor para completar la perfluoración,
 R¹ es H, fosfato de alquilo o dicloroacetato,
 R² es H, alquilo, arilo, arilalquilo o alquilarilo,
 n es un número entero de 1-4,
- 10 G se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo C₁₋₆, halo, -O¹, -NR³R⁴, -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R³, -SR³, -N₃, -C(=O)NR³R⁴, -NR³C(=O)R³, -C(=O)R³, -C(=O)OR³, -OC(=O)R³, -OC(=O)NR³R⁴, -NR³C(=O)OR³, -SO₂R³, -SO₂NR³R⁴ y -NR³SO₂R³, donde R³ y R⁴ son individualmente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o arilalquilo,
 z es un número entero de 0-3, aunque en cualquier caso no puede superar el número de átomos de carbono en el anillo, uno o los dos anillos de arilo pueden estar sustituidos por tieno, pirrol o furano, y
 15 uno de los anillos de tres miembros puede estar sustituido por un doble enlace (es decir, X representa un enlace entre los dos carbonos a los que está unido).

20 En una decimoséptima realización, se proporciona un compuesto de la decimosexta realización, donde cada R² es H.

En una decimooctava realización, se proporciona un compuesto de la decimosexta realización, donde cada W es CH₂.

25 En una decimonovena realización, se proporciona un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en:





y análogos fluorados de los mismos, donde los análogos pueden fluorarse en cualquier lugar a partir de un átomo de flúor para completar la perfluoración.

- 5 En una vigésima realización, se proporciona diepóxido de honokiol.
- 10 En una vigesimoprimera realización, se proporciona un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en monoésteres y diésteres de valproato de honokiol, monoésteres y diésteres de dicloroacetato de honokiol, y monoésteres y diésteres de fosfato de alquilo C₁₋₆ de honokiol.
- 15 En una vigesimosegunda realización, se proporciona un procedimiento para tratar un cáncer en un mamífero, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones primera a vigésima en una cantidad suficiente para inducir la apoptosis y/o inhibir la angiogénesis, de manera que el crecimiento del tumor se inhiba al menos parcialmente.
- 20 En una vigesimocuarta realización, se proporciona un procedimiento de la vigesimosegunda realización donde el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en hemangioma, melanoma, carcinoma rectal, carcinoma de colon, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de colon, carcinoma linfocítico crónico, leucemia de células ciliadas, carcinoma esofágico, carcinoma de próstata, cáncer de mama, mieloma y linfoma
- 25 En una vigesimoquinta realización, se proporciona un procedimiento de la vigesimosegunda realización, donde el cáncer es un cáncer metastatizado.
- 30 En una vigesimosexta realización, se proporciona un procedimiento de la vigesimosegunda realización, donde el ser humano está inmunodeprimido por haberse sometido a terapia anticancerosa antes de la administración de la composición.
- En una vigesimoséptima realización, se proporciona un procedimiento de la vigesimosexta realización, donde el tumor es un tumor de tejido epitelial, tejido linfoide, tejido conjuntivo, hueso o sistema nervioso central.

ES 2 661 462 T3

- En una vigesimooctava realización, se proporciona un procedimiento de la vigesimosegunda realización, donde los compuestos se administran por vía parenteral, por vía oral o directamente en el tumor.
- 5 En una vigesimonovena realización, se proporciona un procedimiento de la vigesimosegunda realización, donde los compuestos se administran por medio de un dispositivo implantado.
- En una trigésima realización, se proporciona un procedimiento de la vigesimosegunda realización, donde la administración se proporciona usando una formulación de liberación prolongada.
- 10 En una trigésimoprimerá realización, se proporciona un procedimiento para tratar trastornos inflamatorios, que comprende la administración de un compuesto de cualquiera de las realizaciones primera a vigésima, a un paciente con necesidad de tratamiento de los mismos.
- 15 En una trigésimosegunda realización, se proporciona un procedimiento de la trigésima realización, donde el trastorno inflamatorio es un trastorno ocular.
- En una trigésimotercera realización, se proporciona un procedimiento de la trigésimosegunda realización, donde el trastorno ocular es degeneración macular.
- 20 En una trigésimocuarta realización, se proporciona un procedimiento de la trigésimoprimerá realización, donde el trastorno es un trastorno neurológico.
- En una trigésimoquinta realización, se proporciona un procedimiento de la trigésimocuarta realización, donde el trastorno se selecciona de entre el grupo que consiste en accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia presenil, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y esclerosis múltiple.
- 25 En una trigésimosexta realización, se proporciona un procedimiento de la trigésimoprimerá realización, donde el trastorno se selecciona de entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, asma, psoriasis, eccema, lupus, esclerodermia, aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria.
- 30 La presente invención no se limita en su alcance a las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. De hecho, las diversas modificaciones de la invención además de las descritas serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior y de las figuras anexas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en monoésteres y diésteres de dicloroacetato de honokiol, y monoésteres y diésteres de valproato de honokiol.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en monodichloroacetato de honokiol y bisdichloroacetato de honokiol.
- 10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 donde el monoéster se forma mediante la conversión de uno de los grupos hidroxilo presentes en los anillos de arilo de honokiol y el diéster se forma mediante la conversión de los dos grupos hidroxilo presentes en los anillos de arilo de honokiol.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso en terapia.
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 destinada a su uso para inducir apoptosis y/o inhibir la angiogénesis.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento y/o prevención de un cáncer.
- 25 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 donde el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en hemangioma, melanoma, carcinoma rectal, carcinoma de colon, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de colon, carcinoma linfocítico crónico, leucemia de células ciliadas, carcinoma esofágico, carcinoma de próstata, cáncer de mama, mieloma y linfoma.
- 30 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 donde el cáncer es un cáncer metastatizado.
- 35 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 donde el cáncer es un tumor de tejido epitelial, tejido linfoide, tejido conjuntivo, hueso o el sistema nervioso central.
- 40 11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 donde el compuesto o composición farmacéutica se administra a) por vía parenteral, por vía oral o directamente en el tumor, b) por medio de un dispositivo implantado y/o c) usando una formulación de liberación prolongada.
- 45 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos inflamatorios.
- 50 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 donde el trastorno inflamatorio es un trastorno ocular, tal como una degeneración macular.
- 55 14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 donde el trastorno inflamatorio es un trastorno neurológico, tal como un trastorno seleccionado de entre el grupo que consiste en accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia presenil, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y esclerosis múltiple.
- 60 15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 donde el trastorno inflamatorio se selecciona de entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, asma, psoriasis, eccema, lupus, esclerodermia, aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria.

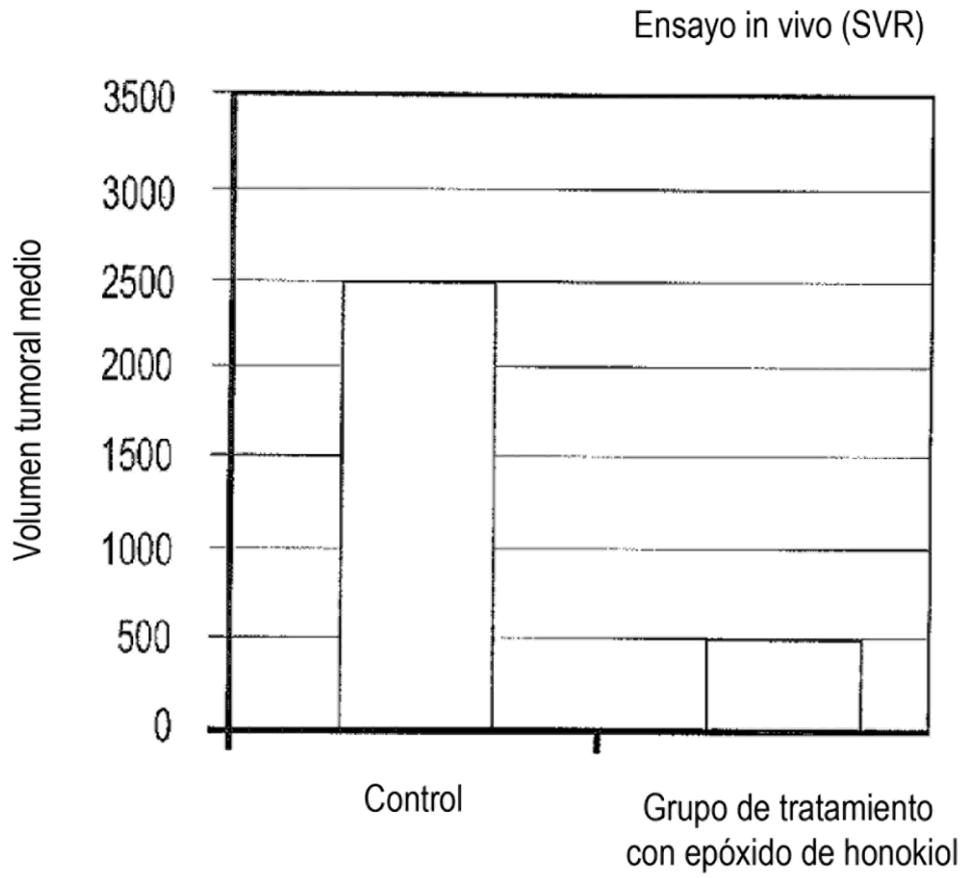


FIG.1