

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 103**

51 Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2015 E 15184718 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 2998303**

54 Título: **Derivados de fenotiazina y métodos para tratar tumores**

30 Prioridad:

17.09.2014 US 201414121553

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

16.10.2018

73 Titular/es:

**B & G PARTNERS, LLC (100.0%)
2 Cottenham Circle
Savannah, GA 31411, US**

72 Inventor/es:

BARBEAU, DONALD

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

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

ES 2 686 103 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 fenotiazina y métodos para tratar tumores

5 Antecedentes de la invención

La invención se define en las reivindicaciones. Las fenotiazinas, fenazinas y fenoxazinas se absorben selectivamente por células cancerosas en tejidos vivos no fijados, y se han usado tanto para la demarcación de las células tumorales dentro del tejido como evaluadas como agentes para el tratamiento potencial del cáncer. Uno de los compuestos más antiguos es el azul de metileno. Los derivados de fenotiazina y tiotixeno se han usado como agentes antipsicóticos durante más de 60 años, e incluyen los antagonistas de dopamina clásicos que se unen preferiblemente a la familia de receptores de dopamina (DR₁₋₅). Estos antagonistas del receptor de dopamina basados en fenotiazina se encuentran entre varios tipos de los llamados antipsicóticos de primera generación que incluyen clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, molindona, perfenazina, pimozida, tioridazina, tiotixeno y trifluoperazina que actúan por antagonismo de los receptores de dopamina (D₂) en todo el cerebro. Los altos niveles de cardiotoxicidad informados para los antagonistas del receptor de dopamina a base de fenotiazina han limitado desafortunadamente su uso clínico en todas las circunstancias menos en las más graves. Aunque los antagonistas del receptor de dopamina a base de fenotiazina tienen un potencial considerable para su utilidad clínica además del tratamiento de las psicosis, el uso clínico de estos compuestos de fenotiazina está muy limitado debido a su toxicidad limitante de la dosis. La tioridazina (Mellaril®), por ejemplo, se retiró del mercado debido a su cardiotoxicidad en los pacientes, que se cree que es causada por la prolongación excesiva del intervalo QT encontrado, y un resultado directo de su alta responsabilidad de hERG.

Las fenotiazinas sustituidas, tales como las encontradas en los antipsicóticos de primera generación son compuestos lipófilos heteroaromáticos tricíclicos que tienen una estructura de anular aromática plana con un centro catiónico dispuesto adyacente al nitrógeno del anillo que proporciona la base para el receptor de dopamina y la unión del citocromo P450. Esta particular estructura química ha demostrado ser valiosa en el tratamiento de tumores, lo que se ha demostrado durante décadas en numerosos informes científicos. Los compuestos de fenotiazina tales como clorpromazina, flufenazina, tioridazina y promazina inhiben el crecimiento tumoral en una serie de sistemas celulares tanto *in vitro* como *in vivo*. Diversos compuestos de fenotiazina han demostrado captación selectiva y preferencial por el transportador de glucoproteína P (P-gp) que se sobreexpresa en células tumorales. Diversos compuestos de fenotiazina también han demostrado la inhibición de múltiples proteína cinasas en la ruta PI3K/Akt/mTOR, restauración y aumento de la citotoxicidad hacia tumores resistentes a fármacos, inhibición de la proliferación rápida de células cíclicas a través del control de la replicación del ADN, la detención mitótica y la acumulación de husos monopolares (por ejemplo, KSP/Eg5), la activación de caspasa-3, y la actividad contra MRSA y *S. aureus* susceptible a meticilina intracelular (MSSA). También se ha informado que la resistencia a múltiples fármacos puede ser modulada por compuestos de fenotiazina, y que los compuestos de fenotiazina modulan específicamente el transporte de fármacos mediado por P-gp (Wang et al. Basic Clinical Pharmacology and Toxicology 103(4): 336-341 (2008); Liu et al. Journal of the National Cancer Institute 89(20): 1524-1529 (1997); Tuyander et al. PNAS 101(43):15364-15369 (2004); Lee et al. Cancer Research 67 (23): 11359-11367 (2007)).

Un problema importante en el tratamiento de muchos cánceres es la heterogeneidad tumoral que impide una respuesta citotóxica completa de las células cancerosas a cualquier tratamiento particular; si esta resistencia a la terapia es una característica intrínseca del tipo de célula cancerosa o si se adquiere a través de mutación genética, terapia farmacológica o transiciones epitelio-mesénquima (metástasis). Los ejemplos de tumores intrínsecamente resistentes que tienen una mutación genética incluyen los tumores BRAF^{V600E} que se encuentran en las células de melanoma metastásico. La resistencia inducida por fármacos puede producirse con fármacos de quimioterapia convencionales tales como doxorrubicina y tamoxifeno utilizados en el tratamiento del cáncer de mama, y una serie de fármacos en otros cánceres. Las células tumorales metastásicas que se han transformado en células tumorales de tipo mesenquimal generalmente son resistentes a la quimioterapia convencional, son altamente agresivas, y tienen características biológicas y morfológicas únicas que difieren sustancialmente de las células tumorales en el tumor primario. Si bien los tratamientos exitosos contra el cáncer de mama pueden controlar las células tumorales positivas a estrógenos en los tumores primarios, no pueden controlar las células tumorales metastásicas negativas a estrógenos. Finalmente, las células iniciadoras del cáncer, que son altamente resistentes a las terapias convencionales, a menudo se encuentran en el cáncer de mama ya que se han aislado poblaciones discretas de células mamarias sobre la base de marcadores de superficie celular y una subpoblación de células Lin-CD44+CD24-/Low. (Al-Hajj M, Becker MW, Wicha M, Weissman I y Clark MF, Curr. Opin. Genet. Dev. 2004 Feb;14(1):43-47; Sheridan et al. Breast Cancer Research 8: R59 (2006); Isowo et al. Human Pathology 43(3): 364-373 (2012); Kawaguchi et al. Breast Cancer Symposium Abstract No. 40 American Society of Clinical Oncology (2010)).

- La superación de la resistencia adquirida por tipos específicos de células tumorales es difícil porque generalmente tienen un alto contenido de P-gp en su membrana de superficie celular. Los compuestos basados en fenotiazina han demostrado eficacia en el tratamiento de tumores epiteliales, metastásicos de tipo mesenquimal, sólidos y hematopoyéticos que contienen poblaciones de tipo células madre (CD44+/ALDH+; CD133/ALDH+) así como células tumorales resistentes a fármacos que contienen niveles elevados de P-gp. La tioridazina ha demostrado la capacidad de inhibir el crecimiento de las células tumorales e inducir la apoptosis sin afectar al crecimiento de las células normales (Byun HJ et al. *Microvascular Research* 84: 227-234 (2012); Gil-Ad I et al. *Oncology Reports* 15: 107-112 (2006); Sachlos et al. *Cell* 149:1-14 (2012)).
- La ruta de señalización de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K/Akt/mTOR) es un regulador clave de procesos celulares fisiológicos que incluyen proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, metabolismo y autofagia. La señalización de PI3K/Akt/mTOR regulada positivamente de forma aberrante caracteriza muchos tipos de cáncer donde influye negativamente en el pronóstico. Las células madre de cáncer son más sensibles a la inhibición de la ruta PI3K/Akt/mTOR en tumores sólidos y hematológicos con moléculas pequeñas en comparación con células madre sanas (Georgescu et al. *Genes & Cancer* 1(12):1170-1177 (2011); Prochownik US 20100298352). Se ha informado que la tioridazina y las fenotiazinas relacionadas inhiben con éxito la fosforilación de las cinasas aguas arriba y aguas abajo de Akt, incluyendo la fosforilación de PDK1, FOXO, Akt, mTOR1, mTOR2, 4E-BP1 y p70S6K. Estos informes sugieren que la tioridazina suprime eficazmente la actividad de crecimiento tumoral dirigiéndose a la ruta de señalización PI3K/Akt/mTOR/p70S6K; sin embargo, las fenotiazinas son altamente selectivas y no inhiben la activación de EGFR, o la cinasa 1/2 regulada por señal extracelular (ERK1/2) (Choi et al *Annals of the New York Academy of Sciences* 1138: 393-403 (2008); William Sellers US Army Medical Research Grant W81XWH-04-1-0169 (2007 Report); Dhawan et al. *Molecular Cancer Therapeutics* 10(11) Supplement 1 Abstract A218 (2011); Kang et al. *Apoptosis* March 30, 2012); Kau et al. *Cancer Cell* 4:463-476 (December 2003)).
- Usando supresión de factores de transcripción de pluripotencia tales como Octámero 4 (Oct4), se informó que el compuesto de fenotiazina, tioridazina, se dirige selectivamente a receptores de dopamina en células madre somáticas cancerosas que están implicadas en el inicio de la enfermedad leucémica y en células de cáncer de mama. El tratamiento de estas células madre somáticas de cáncer con tioridazina demostró la citotoxicidad hacia las células madre de cáncer al tiempo que no demostraba citotoxicidad para las células madre pluripotentes humanas normales. (Sachlos et al. *Cell* 149:1-14 (2012)). Los autores de este estudio especularon que, debido a que las células madre pluripotentes neoplásicas expresan receptores de dopamina (D₁-D₅) y las células madre pluripotentes humanas no lo hacen, este fármaco podría dirigirse selectivamente a las células madre de cáncer.
- Existe claramente la necesidad de fármacos más seguros que puedan absorberse por las células cancerosas, modulen el sistema transportador multifármaco, inhiban la ruta de señalización PI3K/Akt/mTOR/p70S6K activada, controlen las células madre de cáncer y controlen de manera segura el crecimiento tumoral, la proliferación, diferenciación, la apoptosis, la motilidad o la autofagia en los pacientes.
- Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos, como se define en las reivindicaciones, útiles para tratar pacientes con cáncer que controlen ventajosamente las células tumorales resistentes a la terapia y tengan un riesgo de cardiotoxicidad bajo.
- Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar compuestos como se define en las reivindicaciones que modulen el sistema transportador de glucoproteína P, inhiban la ruta de señalización de AKT activada, y controlen el crecimiento tumoral, la proliferación, la diferenciación, la apoptosis, la motilidad o la autofagia en los pacientes.
- Es un objeto adicional de la presente invención modular el sistema transportador de glucoproteína P, inhibir la ruta de señalización de AKT activada, y controlar el crecimiento tumoral, la proliferación, la diferenciación, la apoptosis, la motilidad o la autofagia en pacientes con cáncer con compuestos de fenotiazina no cardiotoxicos como se define en las reivindicaciones.
- También es un objeto de la presente invención proporcionar el uso de compuestos como se define en las reivindicaciones en un método para tratar un sujeto que necesita terapia contra el cáncer, que comprende administrar al sujeto un compuesto como se define en las reivindicaciones en una cantidad eficaz en la inhibición del crecimiento tumoral, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad o autofagia en los pacientes.

El documento WO199412621 divulga la activación de enzimas.

Los documentos NL 6 613 909 y NL 6 516 316 divulgan derivados de fenotiazina para su uso como antidepresivos.

Bourquin *et al* divulgan la síntesis y propiedades de diversos derivados N y C3 de fenotiazina. Gil-Ad *et al* divulgan el uso de varias fenotiazinas, particularmente tioridazina como agentes antitumorales. J. S. Silvestre, J.R. Prous 5 divulgan una evaluación comparativa del bloqueo del canal de potasio hERG por antipsicóticos.

Kim divulga los fármacos de fenotiazina que inhiben los canales de potasio hERG.

J. T. Milnes et al divulgan el bloqueo del canal de K⁺ hERG por el fármaco antipsicótico tioridazina.

10

A. N. Katchman et al divulgan una evaluación comparativa de las corrientes de hERG y los intervalos de QT después de la exposición con fármacos sospechosos torsadogénicos y no torsadogénicos.

Breve descripción de los dibujos

15

Figura 1: Ensayo de unión a hERG de clorhidrato de 2-(metilsulfanil)-10-[2-(piperidin-2-il)etil]-10H-fenotiazina como se describe en el Ejemplo 4.

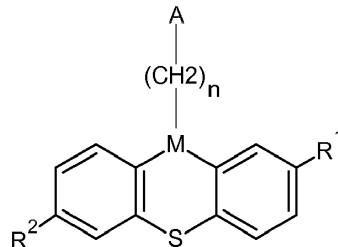
Figura 2: Síntesis y preparación de compuestos de acuerdo con la presente invención.

20

Figura 3: Concentraciones plasmáticas de clorhidrato de 2-(metilsulfanil)-10-[2-(piperidin-2-il)etil]-10H-fenotiazina a partir de un estudio BID intraperitoneal (IP) de dosis repetidas en ratones descrito en el Ejemplo 5.

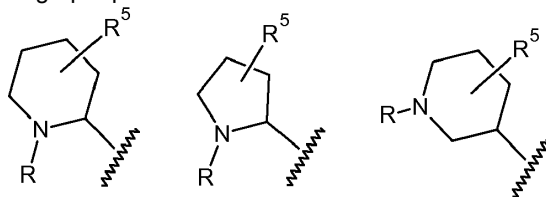
Breve resumen de la invención

25 La invención se define en las reivindicaciones. La presente invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer que necesita terapia del mismo, que comprende administrar al sujeto un compuesto en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento tumoral, teniendo dicho compuesto la fórmula



30

donde A se selecciona del grupo que consiste en



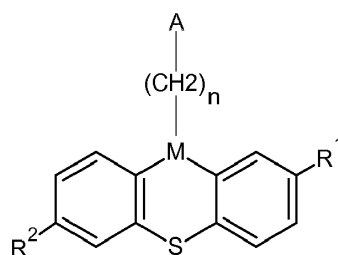
35

M es carbono o nitrógeno, n es 2 o 3, R¹ es halógeno, trifluorometilo, sulfhidrilo o un grupo alquilitio, R² es hidrógeno, alcoxi o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono. R es hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula P(O)₃R³R⁴, R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono, R⁵ es hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo en un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención controlan ventajosamente las células tumorales resistentes a terapia y tienen bajo riesgo de cardiotoxicidad.

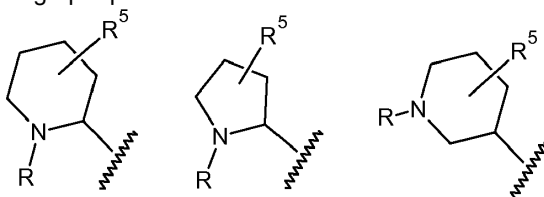
40

Descripción detallada de la invención

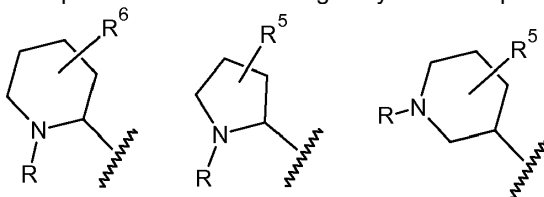
45 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula



donde A se selecciona del grupo que consiste en



- 5 M es carbono o nitrógeno, n es 2 o 3, R¹ es halógeno, trifluorometilo, sulfhidrido o un grupo alquiltio, R² es hidrógeno, alcoxi o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono, R es hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula P(O)₃R³R⁴, R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono, R⁵ es hidrógeno o un alquilo que
10 contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono con la condición de que cuando R² sea hidrógeno y R¹ sea alquiltio, entonces A se seleccione de



donde R⁶ es un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo.

- 15 De acuerdo con la presente invención, R¹ es halógeno, trifluorometilo, sulfhidrido o un grupo alquiltio. En una realización preferida de la presente invención, R¹ es un grupo alquiltio. De acuerdo con la presente invención, el grupo alquiltio es un sulfano en el que el grupo sulfanilo está conectado a un alquilo que tiene de 1 a aproximadamente tres átomos de carbono y también a un carbono del anillo. En una realización preferida de la
20 presente invención, el alquiltio es tiometilo que tiene la fórmula -S(CH₃).

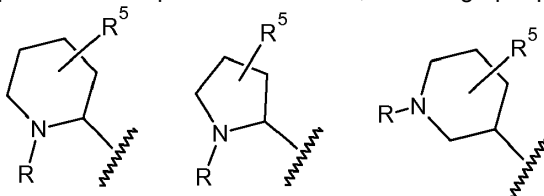
De acuerdo con la presente invención, "alquilos inferiores" son aquellos alquilos que contienen un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y pentilo. De acuerdo con la presente invención, los grupos "alcoxi" incluyen
25 metoxi, etoxi, propoxi tales como n-propoxi, butoxi tal como n-butoxi y t-butoxi, y pentoxi tal como n-pentoxi.

De acuerdo con la presente invención, R² es hidrógeno, alcoxi o alquilo inferior. De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, R² es hidrógeno, metilo, etilo o propilo. En una realización de la presente invención, R² es preferiblemente hidrógeno. En otra realización, R² es preferiblemente metilo.

30 De acuerdo con la presente invención, los "halógenos" son preferiblemente flúor y cloro. De acuerdo con la presente invención, n es 2 o 3. De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, n es 2. De acuerdo con la presente invención, M es carbono o nitrógeno. De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, M es nitrógeno.

35 De acuerdo con la presente invención, R es preferiblemente hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula P(O)₃R³R⁴. De acuerdo con una realización de la presente invención, R es preferiblemente hidrógeno. De acuerdo con la presente invención, R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, metilo, o etilo. De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, R³ y R⁴ son ambos hidrógeno.

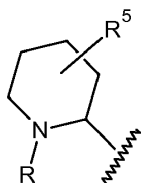
De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, A es un grupo que tiene la fórmula



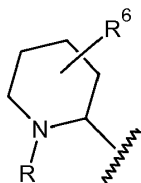
De acuerdo con la presente invención, R^5 es hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono. De acuerdo con una realización preferida de esta invención, cuando R^5 es un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono R^5 es metilo o etilo. En una realización preferida de la presente invención, R^5 es metilo. De acuerdo con una realización mucho más preferida de la presente invención, R^5 es hidrógeno.

10

En una realización de la presente invención, A puede tener la fórmula



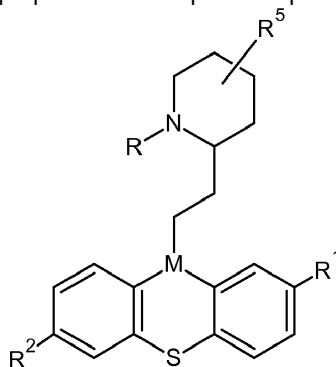
En otra realización de la presente invención, tal como cuando R^2 es hidrógeno y R^1 es alquiltio, A puede tener la fórmula



15

donde R^6 es un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula

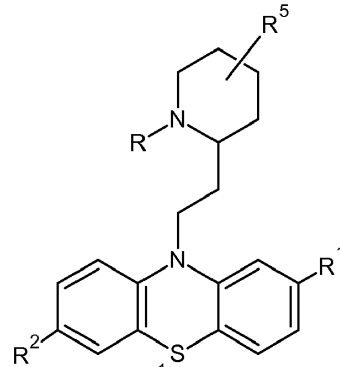


20

con la condición de que cuando R^2 sea hidrógeno y R^1 sea alquiltio entonces R^5 sea un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono.

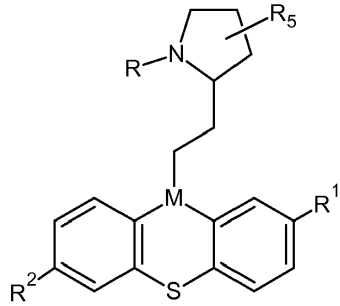
De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula

25

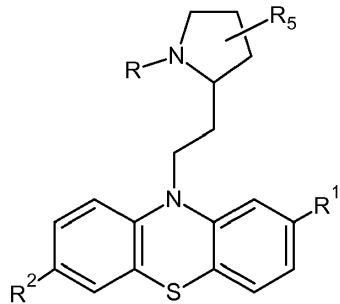


con la condición de que cuando R^2 sea hidrógeno y R^1 sea alquilitio entonces R^5 sea un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono.

5 De acuerdo con una realización preferida alternativa de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula

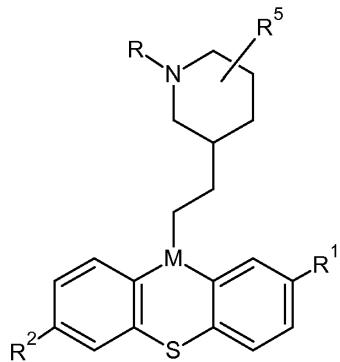


y compuestos que tienen la fórmula

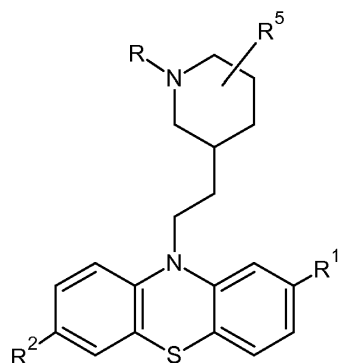


10

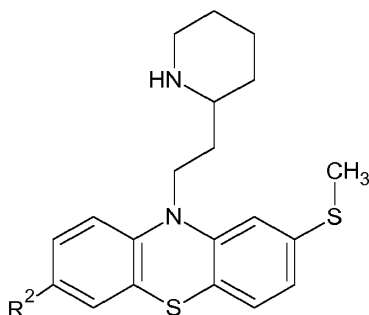
De acuerdo con otra realización preferida alternativa de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula



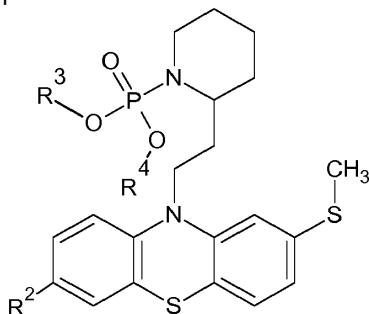
y compuestos que tienen la fórmula



De acuerdo con una realización alternativa preferida de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula



5 donde R² es un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono y compuestos que tienen la fórmula



10 donde R² es un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono.

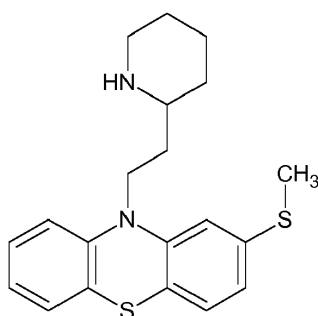
15 Los compuestos de la presente invención controlan ventajosamente las células tumorales resistentes a terapia y tienen bajo riesgo de cardiotoxicidad. De acuerdo con la presente invención, el "control" de tumores incluye inhibir el crecimiento, la proliferación, la diferenciación, la apoptosis, la motilidad o la autofagia y similares en pacientes con

20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral o mediante administración parenteral. De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos se administran por vía intravenosa. En esta realización, los compuestos reivindicados en la presente proporcionan una ventaja inesperada sobre compuestos similares en la técnica anterior, particularmente tioridazina. Se cree que la cardiotoxicidad de la tioridazina en los pacientes es causada por la prolongación excesiva del intervalo QT (Hartigan-Go et al. Clinical Pharmacology & Therapeutics 60: 543-553 (1996), y un resultado directo de su alta responsabilidad de hERG. Sorprendente e inesperadamente, los compuestos de la presente invención tienen una ventaja sobre los compuestos de fenotiazina usados previamente como la tioridazina debido a que tienen una baja responsabilidad de

25 hERG.

- De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral. En esta realización, los compuestos reivindicados en la presente proporcionan una ventaja inesperada adicional sobre compuestos similares en la técnica anterior, particularmente tioridazina. Las fenotiazinas administradas por vía oral como la tioridazina, por ejemplo, han demostrado una propensión hacia la oxidación por las enzimas del citocromo P450 2D6 a los metabolitos de 7-hidroxi quinoneimina que tienen su grupo (hidroxilo) oxidado en la posición para del nitrógeno del anillo en la estructura de la fenotiazina. Sin estar sujetos a una teoría o mecanismo particular, se cree que los toxicóforos de quinoneimina altamente reactivos que se producen cuando se administran fármacos a base de fenotiazinas por vía oral son responsables, en parte, de la actividad proarrítmica que se ha informado que causa arritmias graves que ponen en peligro la vida (*torsade de pointes*) y muerte súbita.
- 5 Los compuestos en los que los toxicóforos de quinoneimina altamente reactivos no se producen proporcionan una ventaja significativa sobre las fenotiazinas tal como tioridazina.

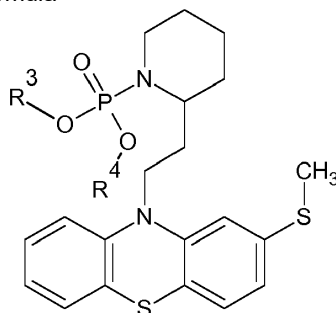
De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula



2-(metilsulfanil)-10-[2-(piperidin-2-il)etil]-10H-fenotiazina

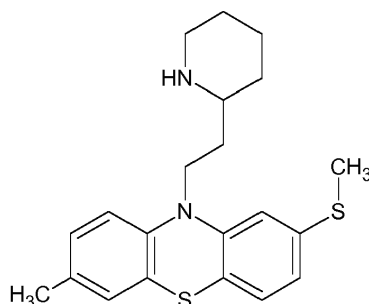
15

- Estos compuestos pueden prepararse fácilmente por un experto en la técnica, incluido el método que se muestra en el esquema sintético o el descrito por TDaniel et al. Pol. J. Pharmacol. 49(6):439-452 (1997); Daniel et al. Exp. Toxicol. Pathol. 51(4-5):309-314 (1999); Daniel et al. British Journal of Pharmacology 131: 287-295 (2000). Los materiales de partida para compuestos donde R² es distinto de hidrógeno, por ejemplo, incluyen alquilos inferiores tal como 3-metil-10H-fenotiazina (CAS 3939-47-7), 3-etil-10H-fenotiazina (CAS 54027-87-1), 3-propil-10H-fenotiazina (CAS 92-33-1), 3-butil-10H-fenotiazina (CID 70288115), 3-propan-2-il-10H-fenotiazina (CID 70290282), 3-(1,1 dimetiletil)-10H-fenotiazina (CAS 7678-79-7) y alcoxi, tal como 3-metoxi-10H-fenotiazina (CAS 1771-19-3).
- 20 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como profármacos que evitan la biotransformación por el citocromo P450 2D6 en metabolitos de quinoneimina. La preparación de estos profármacos se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 8.088.918. De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula



30

Otros compuestos que podrían evitar la biotransformación por el citocromo P450 2D6 en metabolitos de quinoneimina incluyen aquellos con un grupo alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cinco átomos de carbono en la posición 7 del anillo de fenotiazina. Los compuestos preferidos ilustrados en esta realización de la presente invención incluyen los que tienen la fórmula



7-Metil-2-metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina

La preparación y el uso de compuestos y profármacos de acuerdo con la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica y los procedimientos bien conocidos y bien documentados para fármacos sustituidos a base de fenotiazina, tioxanteno y tiotixeno en la bibliografía científica y de patentes. Las siguientes patentes de Estados Unidos proporcionan ilustraciones sobre la síntesis de los análogos de fenotiazina junto con las patentes citadas en el presente documento: US 2.905.590; US 3.310.553; US 4.107.430; US 4.042.695; US 3.951.961; US 6.407.231; US 5.503.759; US 3.305.547 y 8.088.918.

10 Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen:

- 2-Metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
- 7-Metil-2-metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
- 2-Etilsulfanil-7-metil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
- 15 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-7-metil-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-7-metil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(5-Metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 7-Metil-10-[2-(5-metil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 20 2-Etilsulfanil-7-metil-10-[2-(5-metil-piperidin-2-il)-etil]-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-7-metil-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-7-metil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(4-Metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 7-Metil-10-[2-(4-metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 2-Etilsulfanil-7-metil-10-[2-(4-metil-piperidin-2-il)-etil]-10H-fenotiazina;
- 7-Metoxi-2-metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-7-metoxi-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 7-Metoxi-10-[2-(5-metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 30 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-7-metoxi-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina; o
- 7-Metoxi-10-[2-(4-metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina.

La determinación de la dosis y la cantidad de compuestos eficaces en el tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad y que necesita terapia, el control o reducción del crecimiento tumoral o reducción de la tumorigenicidad de acuerdo con la presente invención, será evidente para los expertos en la técnica. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, un método para tratar un sujeto que tiene cáncer comprende administrar al sujeto un compuesto en una cantidad eficaz para modular el crecimiento tumoral *in vivo* o la tumorigenicidad.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a pacientes con cáncer que tienen tumores resistentes a terapia incluyendo, pero sin limitación, tumores resistentes a fármacos, tumores metastásicos y subpoblaciones de células madre de cáncer. Estos tipos de tumores se encuentran en pacientes con cáncer de mama, cáncer de mama negativo a estrógenos, cáncer de mama triple negativo, melanoma metastásico, cáncer de páncreas, cáncer de colon, glioblastoma y cáncer de pulmón.

45 Los compuestos de acuerdo con la presente invención han demostrado una citotoxicidad *in vitro* altamente potente contra tumores resistentes a fármacos, incluidos los tumores de melanoma metastásico intratables portadores de la mutación BRAF, los tumores de mama negativos a estrógeno localmente invasivos encontrados en cáncer de mama

inflamatorio, y tumores de mama negativos a estrógenos altamente invasivos que se encuentran en el cáncer de mama triple negativo.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o junto con otras terapias contra el cáncer.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un paciente que recibe una o más terapias quimioterapéuticas o dirigidas, donde el compuesto se administra antes, durante o después de la terapia quimioterapéutica o dirigida. Las terapias ilustrativas que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen agentes quimioterapéuticos y dirigidos tales como doxorubicina, tamoxifeno, desleucina, dabradenib, dacarbazina, ipilimumab, trametinib, interferón, dabrafenib, trametinib, vemurafenib, ipilimumab, y
10 similares.

- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse mezclados con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica estándar. El término "vehículo" se refiere a diluyentes, excipientes y similares para su uso en la preparación de
15 mezclas de una composición farmacéutica. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, multipartículas, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes saporíferos o colorantes, ya sea para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsada o controlada. Las formulaciones adecuadas de los compuestos de la presente invención pueden estar en forma recubierta o no recubierta, según se desee. Los profármacos de acuerdo con la
20 presente invención pueden ser lábiles al pH y requieren formulaciones de liberación retardada para proteger al profármaco de la hidrólisis en el estómago. Preferiblemente, estas formulaciones de liberación retardada contienen recubrimientos entéricos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, agua estéril, solución salina, solución salina tamponada, solución de dextrosa, preferiblemente tal como tampones fisiológicamente compatibles como solución de Hank o Ringer, solución salina fisiológica, una mezcla que consiste
25 en solución salina y glucosa, y solución heparinizada de citrato sódico-ácido cítrico-dextrosa, y similares. Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

- 30 A menos que se identifique o se reivindique específicamente otra cosa para las realizaciones preferidas, se usan las siguientes definiciones generales de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con la presente invención, el término "dirigir" o "dirigido" se refiere al reconocimiento de una diana y la administración de un fármaco a esa diana; sin embargo, no se deduce ninguna internalización del fármaco. De acuerdo con la presente invención, el término "diana selectiva" se refiere a preferencia selectiva de un tipo de célula sobre otro. De acuerdo con la presente
35 invención, el término "modular" se refiere a un cambio en el parámetro medido, de modo que modular puede significar un aumento o disminución.

Ejemplos de la invención

40 Ejemplo 1

Preparación de clorhidrato de 2-(metilsulfanil)-10-[2-(piperidin-2-il)etil]-10H-fenotiazina.

- El clorhidrato de 2-(metilsulfanil)-10-[2-(piperidin-2-il)etil]-10H-fenotiazina se preparó de acuerdo con el Esquema
45 sintético 1. Este compuesto tenía un color azul pálido, un peso molecular de 365,55 g/mol, la masa de ión positivo $[M + H^+]$ tiene una m/z de 357,15 y una pureza del 98 %.

Ejemplo 2

- 50 Preparación de 7-Metil-2-metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina

El clorhidrato de 7-Metil-2-metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina se prepara de acuerdo con el Esquema sintético 1 sustituyendo 3-metil-10H-fenotiazina (CAS 3939-47-7) por fenotiazina.

55 Ejemplo 3

Preparación de 7-Metoxi-2-metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina

El clorhidrato de 7-Metoxi-2-metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina se prepara de acuerdo con el

Esquema sintético 1 sustituyendo 3-metoxi-10H-fenotiazina (CAS 1771-19-3) por fenotiazina.

Ejemplo 4

5 Ensayos de unión a hERG

El compuesto del Ejemplo 1 y el control positivo (E-4031 que inhibe selectivamente la corriente de hERG con una CI_{50} estimada = 12 nM) se prepararon diluyendo soluciones madre en una solución salina fisiológica tamponada con HEPES (HB-PS) (composición en mM): NaCl, 137; KCl, 4.0; $CaCl_2$, 1.8; $MgCl_2$, 1; HEPES, 10; Glucosa, 10; pH ajustado a 7,4 con NaOH. Todos los productos químicos utilizados en la preparación de la solución se adquirieron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), a menos que se indique otra cosa, y tenían una pureza del grado de reactivo ACS o superior. Las soluciones madre del compuesto del Ejemplo 1 y el control positivo se prepararon en dimetilsulfóxido (DMSO) y se almacenaron congeladas.

15 Las soluciones madre del compuesto del Ejemplo 1 y las soluciones de control contenían DMSO al 0,3 %, y se sometieron a sonicación (Modelo 2510/5510, Branson Ultrasonics, Danbury, CT) a temperatura ambiente durante al menos 20 minutos para facilitar la disolución.

Los efectos *in vitro* del compuesto del Ejemplo 1 sobre la corriente de canal de potasio hERG (gen éter a-go-go humano) expresada en células de mamífero se evaluaron a temperatura ambiente usando el QPatch HT® (Sophion Bioscience A/S, Dinamarca), un sistema de pinza de parche paralelo automático. El registro de los resultados del ensayo se realizó en una placa de compuesto de 96 pocillos revestida de vidrio que se cargó con las cantidades apropiadas de soluciones de ensayo y control y se colocó en el pocillo de la placa del QPatch HT® (Sophion Bioscience A/S, Dinamarca).

25 El compuesto del Ejemplo 1 se evaluó a 0,01, 0,1, 1 y 10 μM , y cada concentración se ensayó en seis células (n = 6). La duración de la exposición a cada concentración de artículo de ensayo fue de 3 minutos. Se usó una muestra de 0,5 μM de E-4031 para evaluar la sensibilidad del sistema de ensayo. La inhibición media de hERG de E-4031 fue del 90,3 % ($\pm 5,7$ DE). La CI_{50} del compuesto del Ejemplo 1 es de 1,548 μM .

30

Ejemplo 5

Estudio BID intraperitoneal (IP) de dosis repetida en ratones

35 Se pesó un total de 204,47 mg del compuesto del Ejemplo 1 en un vial estéril en una balanza analítica, y se añadió al vial un volumen de 10,22 ml de DMSO estéril que contenía un 5 % en volumen de Tween 80 estéril en una campana estéril de Clase II y se mezcló hasta que se disolvió por completo para producir una solución madre de 20 mg/ml del compuesto del Ejemplo 1. La solución madre se dividió en 1,2 ml de alícuotas en viales de vidrio estériles y se almacenó congelada a -80 °C.

40

Se formuló una solución de inyección estéril de 1,0 mg/ml del compuesto del Ejemplo 1 en solución salina normal que contenía DMSO al 4,75 % y Tween 80 al 0,25 %. Se formó un precipitado visible sin la adición de al menos un 0,1 % de Tween 80. La solución de inyección se preparó descongelando una alícuota de solución madre estéril de 20 mg/ml y añadiendo 0,526 cc de solución madre a un vial estéril de 10 ml de cloruro de sodio USP al 0,9 % para inyección (Hospira) para producir las concentraciones deseadas de 1,0 mg/ml o el compuesto del Ejemplo 1, DMSO al 4,75 % y Tween 80 al 0,25 %. La solución de inyección se mezcló suavemente hasta que se disolvió por completo. Se prepararon dos viales de 10 ml por vez, por lo que no fue necesario volver a congelar la alícuota de la solución madre de 1,2 ml. La solución de inyección se almacenó a 4 °C hasta cinco días después de la preparación, después de lo cual se consideró caducada y se desechó.

50

Se usaron un total de 16 ratones CD-1 hembra con una edad de aproximadamente 8-10 semanas (25-30 g) en este estudio de dosificación repetida. Cada animal se pesó los días 1, 4, 8, 11 y 15 durante el tratamiento. Se proporcionó una dosis de 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 1 por inyección IP de 10 ml/kg de solución de inyección de 1,0 mg/ml a cada animal cada $12,0 \pm 0,5$ h. La solución de inyección se retiró del refrigerador y se dejó calentar a temperatura ambiente durante varios minutos. El septo de la solución de inyección se limpió con alcohol estéril, y los animales recibieron 10 ml/kg con jeringas de insulina individuales (una jeringa por animal por inyección), con el volumen de inyección calculado usando el peso más reciente para cada animal individual. Las inyecciones de IP se escalonaron entre el lado izquierdo y derecho del abdomen de una dosis a la siguiente. Los animales se observaron para determinar cambios de conducta y se supervisaron para determinar reacciones adversas en el sitio de

55

inyección antes de cada inyección. La solución de inyección se devolvió al almacenamiento refrigerado después del último animal. Las inyecciones se realizaron por la mañana (6:15-7:00 a.m.) y por la noche (6:10-6:40 p.m.) cada día hasta la toma de muestras.

- 5 Se recogieron plasma y los tejidos seleccionados de cuatro ratones 30 minutos después de la primera inyección en cada fecha de recogida especificada: noche del Día 1 (después de la inyección 1), mañana del Día 4 (después de la inyección 6), mañana del Día 8 (después de la inyección 14), y mañana del Día 15 (después de la inyección 26). Los animales recibieron una sobredosis de dióxido de carbono de un cilindro de gas comprimido aproximadamente 28 minutos después de la última dosis. Se dejaron en el dióxido de carbono hasta que se realizó la dislocación cervical manual, y los animales se desangraron inmediatamente a través de una varilla de corazón 30 minutos después de la dosificación. La sangre entera de cada animal se descargó en tubos individuales de recogida de sangre BD Microtainer K₂EDTA, se invirtió suavemente para que se mezclase, y se almacenó en hielo. Después, el cerebro, el páncreas y el hígado se extirparon de cada animal y se almacenaron en hielo. Las muestras de sangre se centrifugaron a 2500 xg durante 3 min, con el plasma retirado y colocado en un tubo de microcentrífuga. Las muestras de plasma se almacenaron a -80 °C hasta el análisis por LC-MS/MS. Las muestras de tejido se almacenaron a -80 °C.

- El análisis por LC-MS/MS se realizó usando un Módulo de Separaciones Waters 2795, que incluye un desgasificador de membrana de fase móvil en línea, un sistema de bombeo de disolvente cuaternario, un automuestreador refrigerado, y un horno de columna con calentador; un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Micromass Quattro Micro LC/MS/MS con sonda ESI; una Dell Optiplex 980 con 3,20 GHz de CPU Intel® Core™ i3, 1,18 GHz 3,42 GB de RAM, con Microsoft Windows XP Professional, Versión 2002, Service Pack 3. El control de instrumentos y análisis de datos se realizaron usando el software Waters MassLynx V4.1 SCN683 que se ejecutó en el ordenador Dell Optiplex 980. Se obtuvo agua nano-pura para LC-MS/MS (>18 MΩ-cm) usando un sistema de purificación de agua Barnstead NANOpure Diamond Modelo D11931.

- Se preparó una solución madre de 1,0 mg/ml en metanol pesando 5,77 mg del compuesto del Ejemplo 1 en un vial de vidrio y añadiendo 5,77 ml de metanol de calidad LC-MS. Esta solución madre se almacenó a -80 °C y se usó para el desarrollo de métodos, así como para preparar patrones de plasma y muestras de control de calidad durante el análisis de muestras de plasma.

- Se preparó una solución de trabajo de 10.000 ng/ml del compuesto del Ejemplo 1 en metanol antes de cada análisis de LC-MS/MS añadiendo 10,0 µl de solución madre de metanol de 1,0 mg/ml a 990 µl de metanol de calidad LC-MS. Para el análisis preliminar de la muestra de ensayo de plasma, la solución de trabajo del compuesto del Ejemplo 1 se diluyó a 3160, 1000, 316, 100, 31,6, 10,0, 3,16, 1,00 y 0,316 ng/ml en metanol. Se colocó un volumen de 100 µl de cada solución (incluida la solución de 10.000 ng/ml) en tubos de microcentrífuga de 1,5 ml. El metanol se evaporó en una centrífuga de vacío a 30 °C, y se añadieron 100 µl de plasma de ratón comercial en blanco (PelFreez) a cada tubo. Los tubos se calentaron en un baño seco a 37 °C durante 10 minutos, se agitaron vorticialmente y luego se mantuvieron en hielo hasta el análisis. Para el análisis completo de la muestra de ensayo de plasma, se prepararon estándares de plasma enriquecidos de la misma manera, pero a concentraciones de 10000, 5000, 2500, 1000, 500, 250 y 100 ng/ml, y los estándares se resuspendieron en 100 µl de plasma en blanco recogido de los animales de estudio antes del inicio de la dosificación.

- Se prepararon estándares de plasma, muestras de control de calidad (QC) y muestras de estudio para el ensayo conjunto para cada ensayo analítico. La técnica de preparación de muestras se adaptó del método de preparación de HPLC de Daniel et al. Pol. J. Pharmacol. 49(6):439-452 (1997); y Daniel et al. British Journal of Pharmacology 131: 287-295 (2000).

- Las muestras de plasma de estudio se descongelaron en hielo, se agitaron vorticialmente y se añadieron 100 µl de cada muestra de estudio a ensayar a tubos de microcentrífuga de 1,5 ml. Los estándares y las muestras de QC se prepararon en 100 µl de plasma como ya se ha descrito. Se añadió a cada tubo un volumen de 100 µl de metanol enfriado (-20 °C) que contenía un 2,5 % en volumen de NaOH 5 N para ajustar el pH a 12 y precipitar/desnaturalizar las proteínas del plasma. Los tubos se agitaron vorticialmente y se añadieron 1000 µl de n-hexano enfriado (-20 °C) que contenía alcohol isoamílico al 1,5 % en volumen a cada tubo. Los tubos se agitaron vorticialmente y se almacenaron a -20 °C durante la noche (aproximadamente 16 h). Después, los tubos se agitaron vorticialmente, se centrifugaron a 16.000 xg durante 60 segundos y se transfirieron 900 µl de sobrenadante a un tubo nuevo. Estos tubos se centrifugaron al vacío a 30 °C hasta que se secaron, y se añadieron 100 µl de acetonitrilo de calidad LC-MS al 50 %:agua nano-pura al 50 % (>18 MQ-cm) a cada tubo. Las muestras se calentaron en un baño seco a 37 °C durante 15 minutos para facilitar la solubilización, se agitaron vorticialmente, se guardaron en un refrigerador a 4 °C

durante 15 min para precipitar las proteínas restantes, se agitaron vorticialmente de nuevo, y se centrifugaron a 16.000 xg durante 60 s para eliminar los posibles precipitados. Los sobrenadantes se transfirieron a los viales del automuestreador y se almacenaron a 4 °C hasta el análisis por LC-MS/MS.

- 5 Se usó un método de elución isocrática con un caudal de 0,30 ml/min y una fase móvil que contenía un 45 % de acetonitrilo de calidad LC-MS y un 55 % de agua nano-pura filtrada a través de un filtro de membrana de nylon de 0,45 µm. Las inyecciones de 10 µl se realizaron a través del muestreador automático Waters 2795 en una columna C18 de partículas Waters Atlantis de 2,1 mm x 50 mm - 5 µm con una columna de protección correspondiente para la mayoría de los ensayos de desarrollo del método y para el análisis preliminar de muestras de estudio de plasma.
- 10 La elución se realizó en una columna C18 de partículas Phenomenex Gemini de 2,0 mm x 50 mm - 3 µm con una columna de protección correspondiente para el análisis final de la muestra de plasma. La detección de MS/MS se realizó mediante monitorización de reacción múltiple (MRM) en el espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Micromass Quattro Micro LC/MS/MS. El tiempo total de realización fue de 2 minutos por muestra. El tiempo de retención del compuesto del Ejemplo 1 fue de aproximadamente 0,9 minutos en la columna Atlantis C18 y
- 15 aproximadamente 0,6 minutos en la columna Gemini C18.

Los resultados para los animales analizados en ambas realizaciones se promediaron para el análisis de farmacocinética final (PK). La concentración promedio final del compuesto del ejemplo 1 para cada animal y un resumen estadístico de los valores para cada punto temporal se proporcionan en la Tabla 1. A continuación, se utilizó un modelo de absorción de primer orden de dosis repetida, de un solo compartimento, para realizar un ajuste de mínimos cuadrados no lineal a las concentraciones plasmáticas medidas promedio mediante una rutina de Excel Solver. La ecuación para la concentración (C_N) durante cualquier intervalo de dosificación (N) en el tiempo (t') después de la dosis más reciente se da por

$$C_N = \frac{FD}{V} \left(\frac{k_a}{k_a - k} \right) \left\{ \left[\frac{1 - e^{-Nk\tau}}{1 - e^{-k\tau}} \right] e^{-kt'} - \left[\frac{1 - e^{-Nk_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right] e^{-k_a t'} \right\}$$

donde k_a es la constante de velocidad de absorción, k es la constante de velocidad de eliminación, V/F es el volumen de distribución aparente, D es la dosis (10 mg/kg) y T es el intervalo de dosificación (12 h). En la Figura 3 se proporciona un gráfico que ilustra las concentraciones plasmáticas medidas promedio en cada punto de tiempo.

30 Los valores ajustados de los parámetros PK representados por el ajuste óptimo en la Figura 3 son 8,0 ml/g para el volumen aparente de distribución, 0,48 horas para la semivida de absorción, y 14,7 horas para la semivida de eliminación. El intervalo de concentración plasmática predicho en condiciones de estado estable es 1700-2600 ng/ml.

35 Tabla 1: Medición promedio para cada animal de estudio, y resumen estadístico de los valores de concentración en cada punto de tiempo.

Día N.º	Inyección N.º (N)	Concentración plasmática (ng/ml) para cada animal de estudio				Concentración plasmática (ng/ml) para cada punto de tiempo			
		1	2	3	4	Prom.	de	sem	VC (%)
1	1	365	897	584	671	630	220	110	35
4	6	*	2442	2081	2037	2187	222	128	10
8	14	2153	2453	2411	2214	2308	147	73	6
15	28	2362	2352	2113	2223	2263	118	59	5

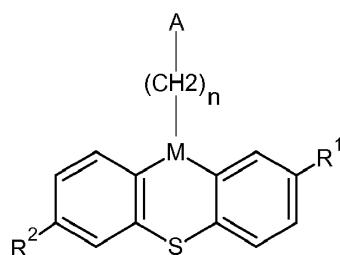
*Valor atípico estadístico, no utilizado en los resultados finales o ajuste de PK

La presente invención se ha descrito en detalle usando ejemplos específicos para ilustrar las realizaciones preferidas de la invención; sin embargo, será obvio para los expertos en la técnica que pueden realizarse diversas

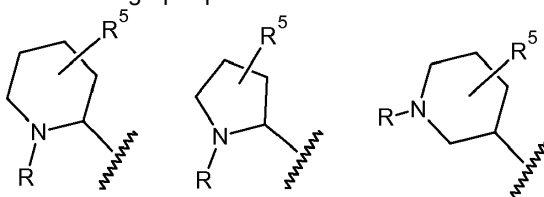
40 modificaciones a los mismos sin apartarse del alcance de los mismos.

La invención se define adicionalmente por las siguientes cláusulas:

1. Un compuesto que tiene la fórmula



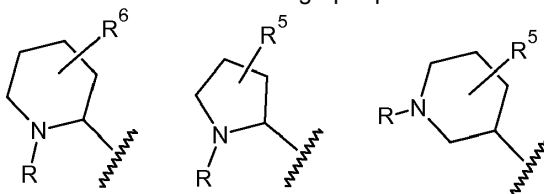
donde A se selecciona del grupo que consiste en



5

M es carbono o nitrógeno, n es 2 o 3, R¹ es halógeno, trifluorometilo, sulfhidrilo o un grupo alquiltio, R² es hidrógeno, alcoxi o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono; R es hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula P(O)₃R³R⁴, R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono, R⁵ es hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono con la condición de que cuando R² sea hidrógeno y R¹ sea alquiltio, entonces A se selecciona del grupo que consiste en

10



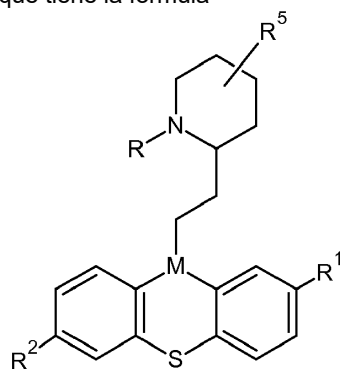
15

donde R⁶ es un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo.

2. El compuesto de la cláusula 1, en el que n es 2.

20

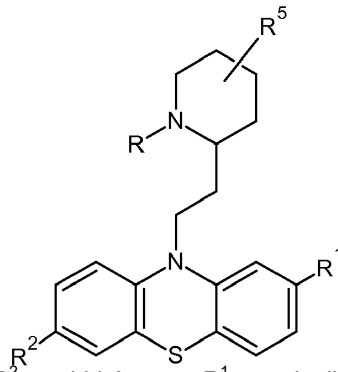
3. El compuesto de la cláusula 2 que tiene la fórmula



con la condición de que cuando R² sea hidrógeno y R¹ sea alquiltio entonces R⁵ sea un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono.

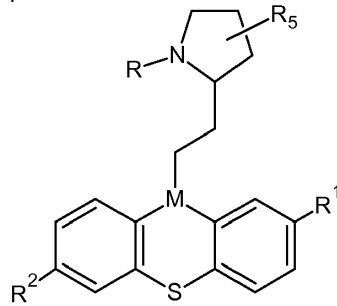
25

4. El compuesto de la cláusula 2 que tiene la fórmula

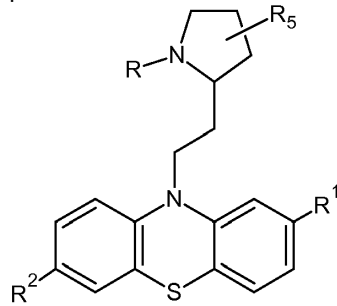


con la condición de que cuando R² sea hidrógeno y R¹ sea alquilitio entonces R⁵ sea un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono.

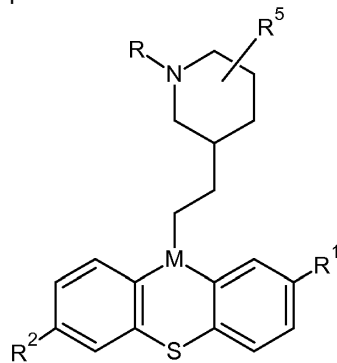
5. El compuesto de la cláusula 2 que tiene la fórmula



6. El compuesto de la cláusula 5 que tiene la fórmula

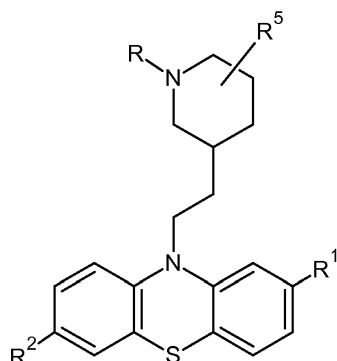


7. El compuesto de la cláusula 2 que tiene la fórmula

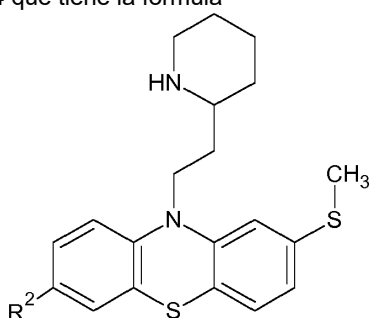


10

8. El compuesto de la cláusula 7 que tiene la fórmula



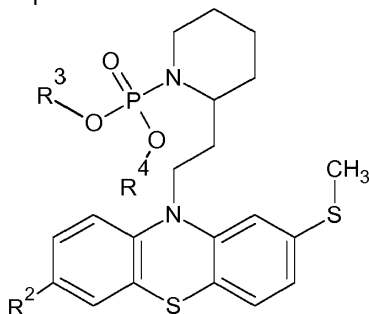
9. El compuesto de la cláusula 4 que tiene la fórmula



donde R² es un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono.

5

10. El compuesto de la cláusula 4 que tiene la fórmula



donde R² es un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono.

10

11. El compuesto de la cláusula 7, en el que R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

12. El compuesto de la cláusula 4 que tiene una de las siguientes fórmulas

15

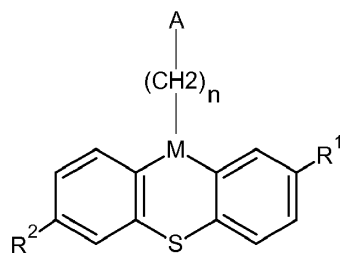
- 7-Metil-2-metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
- 2-Etilsulfanil-7-metil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-7-metil-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-7-metil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(5-Metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 7-Metil-10-[2-(5-metil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 2-Etilsulfanil-7-metil-10-[2-(5-metil-piperidin-2-il)-etil]-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-7-metil-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-7-metil-10H-fenotiazina;

20

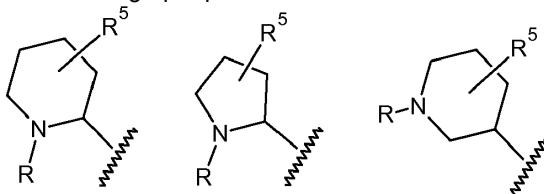
25

10-[2-(4-Metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 7-Metil-10-[2-(4-metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina; o
 2-Etilsulfanil-7-metil-10-[2-(4-metil-piperidin-2-il)-etil]-10H-fenotiazina.

- 5 13. Un método para tratar un sujeto que tiene un cáncer que necesita terapia del mismo, que comprende administrar al sujeto un compuesto en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento tumoral, teniendo dicho compuesto la fórmula

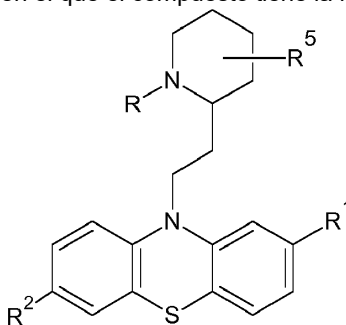


- 10 donde A se selecciona del grupo que consiste en

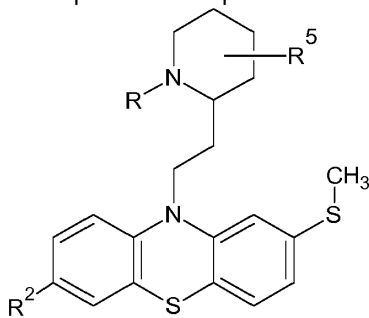


M es carbono o nitrógeno, n es 2 o 3, R¹ es halógeno, trifluorometilo, sulfhidrido o un grupo alquilo, R² es hidrógeno, alcoxi o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono; R es hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula P(O)₃R³R⁴, R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono, R⁵ es hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo en un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 14. El método de la cláusula 13, en el que el compuesto tiene la fórmula

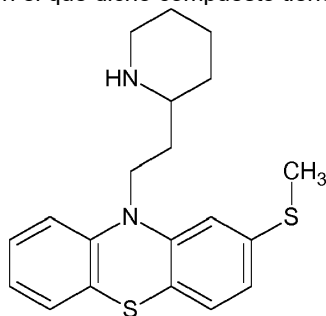


15. El método de la cláusula 14, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



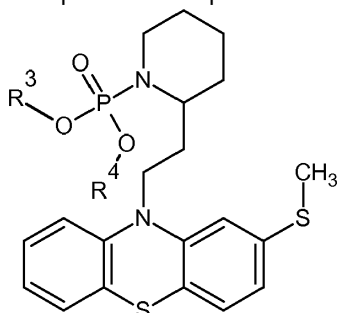
donde R^2 es hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono.

16. El método de la cláusula 15, en el que dicho compuesto tiene la fórmula

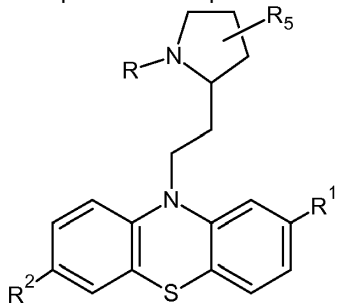


5

17. El método de la cláusula 13, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



18. El método de la cláusula 13, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



10

19. El método de la cláusula 17, en el que R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

20. El método de la cláusula 13, en el que dicho compuesto se administra a un paciente que recibe una o más terapias quimioterapéuticas o dirigidas contra el cáncer, en el que dicho compuesto se administra antes, durante o después de la terapia quimioterapéutica o dirigida.

15

21. El método de la cláusula 20, en el que dicho compuesto se administra al paciente después de la terapia quimioterapéutica o dirigida.

22. El método de la cláusula 13 que tiene una de las siguientes fórmulas

20

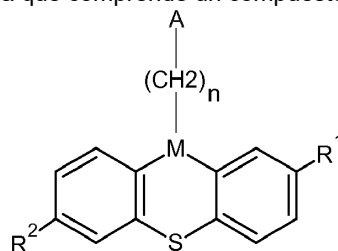
- 2-Metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
- 7-Metil-2-metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
- 2-Etilsulfanil-7-metil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-7-metil-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-7-metil-10H-fenotiazina;
- 10-[2-(5-Metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
- 7-Metil-10-[2-(5-metil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-10H-fenotiazina;

25

2-Etilsulfanil-7-metil-10-[2-(5-metil-piperidin-2-il)-etil]-10H-fenotiazina;
 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-7-metil-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-7-metil-10H-fenotiazina;
 10-[2-(4-Metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 7-Metil-10-[2-(4-metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina; o
 2-Etilsulfanil-7-metil-10-[2-(4-metil-piperidin-2-il)-etil]-10H-fenotiazina.

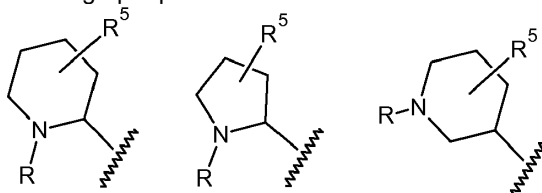
5

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula



10

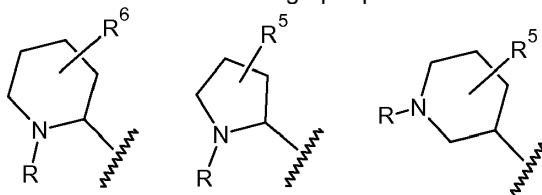
donde A se selecciona del grupo que consiste en



M es carbono o nitrógeno, n es 2 o 3, R¹ es halógeno, trifluorometilo, sulfhidrilo o un grupo alquiltio, R² es hidrógeno, alcoxi o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono; R es hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula P(O)₃R³R⁴, R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono, R⁵ es hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono, con la condición de que cuando R² sea hidrógeno y R¹ sea alquiltio, entonces A se seleccione del grupo que consiste en

15

20



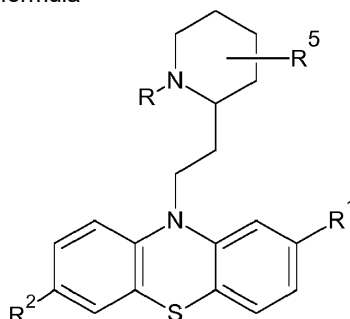
donde R⁶ es un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo.

25

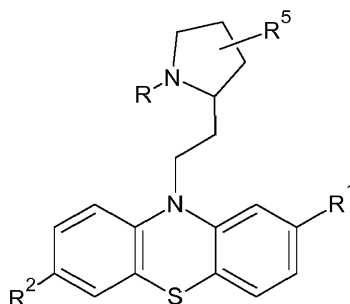
24. La composición farmacéutica de la cláusula 23 que comprende el compuesto de la reivindicación 16 junto con un fármaco quimioterapéutico o dirigido contra el cáncer.

REIVINDICACIONES

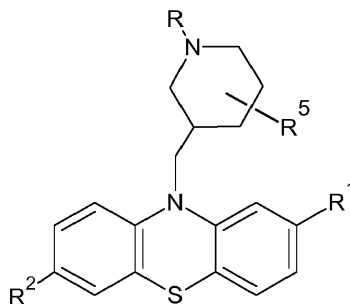
1. Un compuesto que tiene la fórmula



- 5 donde R^1 es halógeno, trifluorometilo, sulfhidrilo o un grupo alquiltio; R es hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula $P(O)_3R^3R^4$, donde R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono, R^2 es hidrógeno, alcoxi o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono; R^5 es hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono, con la condición de que cuando R se hidrógeno y R^1 se alquiltio, entonces R^2 se alcoxi o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono; o la fórmula

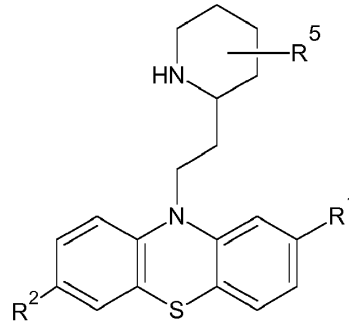


- 15 donde R^1 es halógeno, trifluorometilo, sulfhidrilo o un grupo alquiltio; R es hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula $P(O)_3R^3R^4$, donde R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono, R^2 es hidrógeno, alcoxi o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono; y R^5 es hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono; o la fórmula

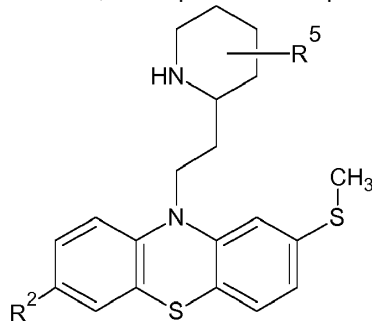


- 25 donde R^1 es halógeno, trifluorometilo, sulfhidrilo o un grupo alquiltio; R es hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula $P(O)_3R^3R^4$, donde R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono, R^2 es hidrógeno, alcoxi o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono; y R^5 es hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

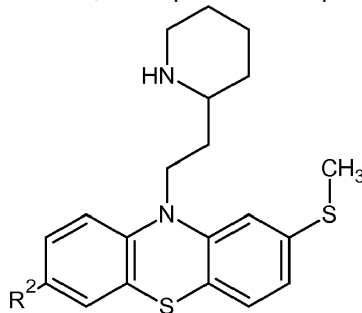


3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que dicho compuesto tiene la fórmula

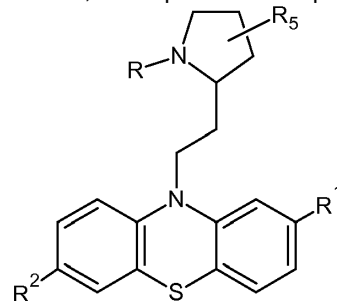


5

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



10 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



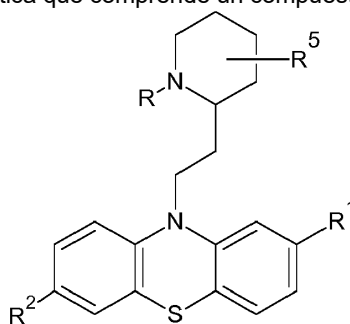
6. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene una de las siguientes fórmulas

- 15 7-Metil-2-metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
 2-Etilsulfanil-7-metil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;

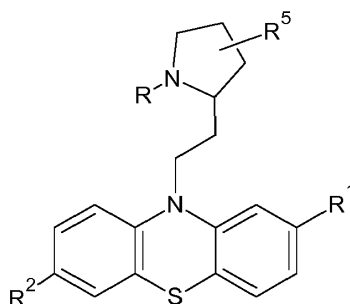
- 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-7-metil-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-7-metil-10H-fenotiazina;
 10-[2-(5-Metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 5 7-Metil-10-[2-(5-metil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-10H-fenotiazina;
 2-Etilsulfanil-7-metil-10-[2-(5-metil-piperidin-2-il)-etil]-10H-fenotiazina;
 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-7-metil-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-7-metil-10H-fenotiazina;
 10-[2-(4-Metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 10 7-Metil-10-[2-(4-metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 o
 2-Etilsulfanil-7-metil-10-[2-(4-metil-piperidin-2-il)-etil]-10H-fenotiazina.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula

15 o la fórmula

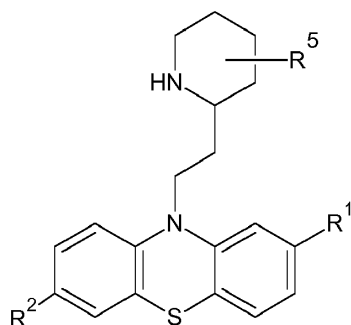


o la fórmula

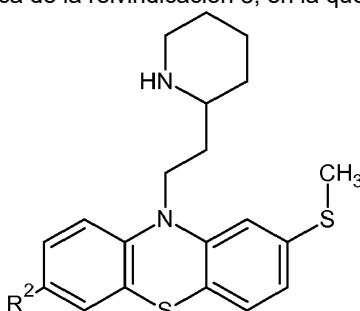


20 donde R¹ es halógeno, trifluorometilo, sulfhidrilo o un grupo alquilitio, R² es hidrógeno, alcoxi o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono; R es hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula P(O)₃R³R⁴, donde R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono; R⁵ es hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que
 25 contiene de uno a cinco átomos de carbono, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que el compuesto tiene la fórmula



9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el compuesto tiene la fórmula



- 5 donde R² es alcoxi o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono.

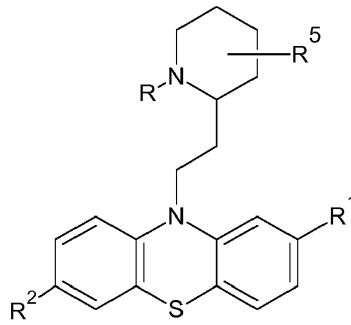
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que dicho compuesto tiene una de las siguientes fórmulas

10

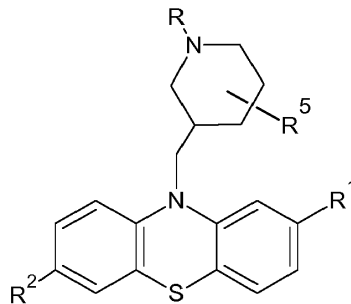
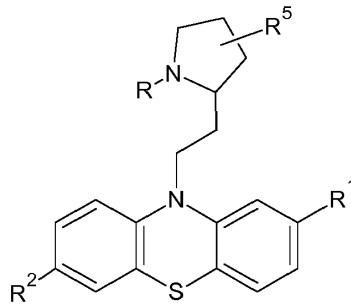
- 2-Metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
 7-Metil-2-metilsulfanil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
 2-Etilsulfanil-7-metil-10-(2-piperidin-2-il-etil)-10H-fenotiazina;
 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 15 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-7-metil-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 10-[2-(5-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-7-metil-10H-fenotiazina;
 10-[2-(5-Metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 7-Metil-10-[2-(5-metil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-10H-fenotiazina;
 2-Etilsulfanil-7-metil-10-[2-(5-metil-piperidin-2-il)-etil]-10H-fenotiazina;
 20 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-7-metil-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 10-[2-(4-Etil-piperidin-2-il)-etil]-2-etilsulfanil-7-metil-10H-fenotiazina;
 10-[2-(4-Metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 7-Metil-10-[2-(4-metil-piperidin-2-il)-etil]-2-metilsulfanil-10H-fenotiazina;
 25 o
 2-Etilsulfanil-7-metil-10-[2-(4-metil-piperidin-2-il)-etil]-10H-fenotiazina.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula

o la fórmula



o la fórmula



5 donde R¹ es halógeno, trifluorometilo, sulfhidrilo o un grupo alquilitio; R² es hidrógeno, alcoxi o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono; R es hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula P(O)₃R³R⁴, donde R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono; R⁵ es hidrógeno o un alquilo que contiene un grupo alquilo acíclico de cadena ramificada o lineal que contiene de uno a cinco átomos de carbono, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un fármaco
 10 quimioterapéutico o dirigido contra el cáncer en un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

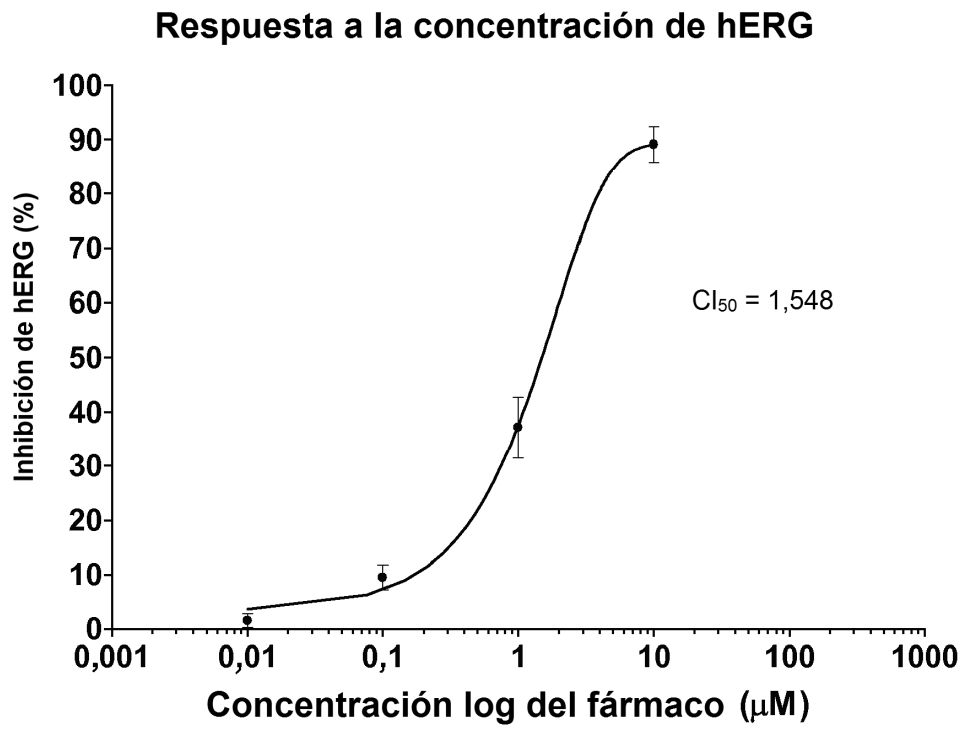


Figura 2: Esquema sintético 1

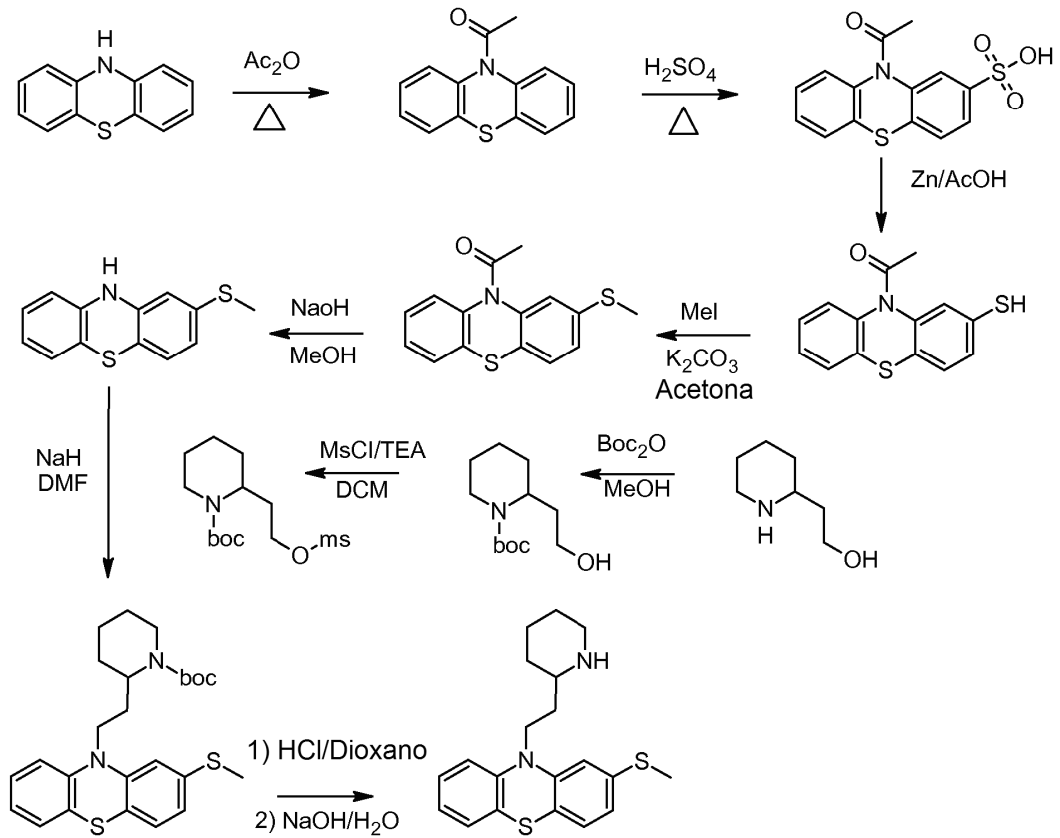


Figura 3

