(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 732 625**

(51) Int. CI.:

C07D 277/10 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 39/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2006 E 16196408 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3190106**

(54) Título: **Análogos de poliéter de desferritiocina**

(30) Prioridad:

04.04.2005 US 668045 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2019

(73) Titular/es:

UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION, INC. (100.0%)
223 Grinter Hall
Gainesville, FL 32611, US

(72) Inventor/es:

BERGERON,, RAYMOND J

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

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 poliéter de desferritiocina

Antecedentes de la invención

El metabolismo del hierro en primates se caracteriza por un proceso de reciclaje muy eficiente. En consecuencia, no hay ningún mecanismo específico para eliminar este metal de transición. Debido a la falta de un mecanismo de aclaramiento del hierro, la introducción de "hierro en exceso" en el bucle metabólico cerrado conduce a menudo a una sobrecarga crónica, y finalmente puede conducir a daño biológico (por ejemplo, daño tisular peroxidativo). Hay un número de maneras en las que se introduce el hierro en exceso, incluyendo una dieta rica en hierro, ingestión aguda de hierro, o mala absorción del metal. En cada una de estas situaciones, un sujeto se puede tratar normalmente mediante flebotomía para reducir los niveles de hierro. Sin embargo, para síndromes de sobrecarga de hierro que resultan de terapia de transfusión crónica, por ejemplo anemia aplásica y talasemia, la flebotomía no es una opción. En estos síndromes secundarios de sobrecarga de hierro, el origen del hierro en exceso son los glóbulos rojos transfundidos. Puesto que la eliminación de los glóbulos rojos para remediar la sobrecarga de hierro podría ser contraproducente, un método alternativo para eliminar el hierro es la terapia de quelación.

Aunque se ha invertido un esfuerzo considerable en el desarrollo de nuevas sustancias terapéuticas para manejar la sobrecarga de hierro que resulta de talasemia, particularmente sustancias terapéuticas que se pueden administrar oralmente, todavía el protocolo de elección es la desferrioxamina B, un quelador de hierro de hidroxamato hexacoordinado producido por *Streptomyces pilosus*. Sin embargo, la desferrioxamina B no es ideal para la terapia de quelación, debido a que el hierro se elimina con una baja eficiencia. Además, la actividad oral de desferrioxamina B es marginal, requiriendo de ese modo la administración parenteral, que puede dar como resultado un mal cumplimiento por parte del paciente, particularmente para pacientes que necesitan una terapia de quelación a largo plazo.

En años recientes se ha estudiado un número sustancial de queladores sintéticos de hierro como sustancias terapéuticas potenciales oralmente activas, por ejemplo piridoxal isonicotinoil hidrazona (PIH), hidroxipiridonas y ácido *N*-*N*'-bis-(2-hidroxibenciletilendiamina)-*N*,*N*'-diacético (HBED); Sin embargo, los queladores sintéticos no han demostrado todavía las propiedades deseadas (por ejemplo, quelación eficaz, actividad oral adecuada, y toxicidad aceptable). También se han estudiado sideróforos, incluyendo enterobactina y ácido rodotorúlico. Sin embargo, tanto la enterobactina y ácido rodotorúlico han mostrado una toxicidad inaceptable y ninguno de ellos demostró una actividad oral medible. En general, aunque se ha desarrollado un gran número de sideróforos y queladores sintéticos de hierro, la mayoría se han abandonado debido a que sus propiedades no son adecuadas para uso en el tratamiento de la sobrecarga de hierro crónica.

Por lo tanto, existe aún la necesidad de nuevos queladores de hierro que se pueden usar en terapia de quelación, especialmente en terapia de quelación crónica. Los queladores adecuados pueden ser eficientes quelando y eliminando hierro de un organismo, poseen biodisponibilidad oral adecuada y/o crean toxicidad mínima a un sujeto.

Sumario de la invención

La materia objeto de la invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención junto con un vehículo o diluyente. Las composiciones farmacéuticas pueden ser para uso en terapia.

La invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la invención en terapia médica. La invención se refiere además a los compuestos de la invención para su uso en terapia para tratar estados patológicos sensibles a la quelación o secuestro de metales, para reducir el estrés oxidativo y para tratar enfermedad neoplásica o un estado preneoplásico.

Los queladores de metales de la invención tienen la ventaja de tener una eficacia de aclaramiento del hierro deseable. Los queladores de metales de la invención pueden poseer un volumen de distribución diferente de los queladores actualmente conocidos, dando como resultado una distribución diferente entre los órganos. Esta distribución diferente puede permitir la penetración en órganos tales como el corazón, cerebro y páncreas, así como puede dar como resultado la mayoría del aclaramiento de los queladores en el hígado, disminuyendo de ese modo el riesgo de toxicidad para los riñones. Ventajosamente, los compuestos de la invención muestran una concentración baja en los riñones tras la administración.

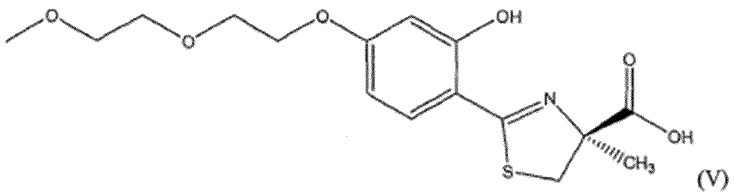
Breve descripción de los dibujos

Lo anterior y otros objetivos, características y ventajas de la invención serán manifiestos a partir de la descripción más particular de realizaciones preferidas de la invención. Los dibujos no están necesariamente a escala, poniéndose énfasis en su lugar en la ilustración de los principios de la invención.

La FIG. 1 muestra la eficiencia del aclaramiento de hierro de los compuestos de referencia en un modelo de rata canulada del conducto biliar sin sobrecarga de hierro.
La FIG. 2 muestra la distribución de compuestos de referencia en los riñones de roedores a lo largo del tiempo tras la administración subcutánea.
La FIG. 3 muestra la distribución de compuestos de referencia en el hígado de roedores a lo largo del tiempo tras la administración subcutánea.
La FIG. 4 muestra la distribución de compuestos de referencia en el corazón de roedores a lo largo del tiempo tras la administración subcutánea.
La FIG. 5 muestra la distribución de compuestos de referencia en el páncreas de roedores a lo largo del tiempo tras la administración subcutánea.
La FIG. 6 muestra la distribución de (S)-4'-(HO)-DADFT y (S)-4'-(CH_3O)-DADFT en el hígado de roedores a lo largo del tiempo tras la administración subcutánea.
La FIG. 7 muestra la distribución de (S)-4'-(HO)-DADFT y (S)-4'-(CH_3O)-DADFT en el corazón de roedores a lo largo del tiempo tras la administración subcutánea.
La FIG. 8 muestra la distribución de (S)-4'-(HO)-DADFT y (S)-4'-(CH_3O)-DADFT en el páncreas de roedores a lo largo del tiempo tras la administración subcutánea.
La FIG. 9 muestra la excreción de uranio en ratas inducida por compuestos de la invención tras la administración.

Descripción detallada de la invención

El compuesto de la invención se representa mediante la Fórmula Estructural (V):



(V)

La invención incluye el compuesto representado mediante la Fórmula Estructural (V), junto con sus sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), solvatos e hidratos.

El compuesto representado por la Fórmula Estructural (V) existe en una forma ópticamente activa que tiene la capacidad para rotar el plano de la luz polarizada en el plano. A la hora de describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L o R y S para representar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados estereoisómeros, son idénticos excepto que uno o más carbonos quirales no son imágenes especulares superponibles entre sí. Un estereoisómero específico, que es una imagen especular exacta de otro estereoisómero, también se puede denominar como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se denomina a menudo una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica.

Como se usa en la técnica, cuando se desea especificar la configuración absoluta alrededor de un carbono quiral, un enlace al carbono quiral se puede representar como una cuña (enlaces a los átomos por encima del plano) y otro se puede representar como una serie o cuña de líneas paralelas cortas (enlaces a átomos por debajo del plano). Para asignar la configuración (R) o (S) a un carbono quiral, se puede usar el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. Un carbono quiral en la posición 4 de un anillo de tiazolina o tiazolidina tiene preferiblemente una configuración (S).

Los compuestos no preparados mediante una síntesis asimétrica existen en dos formas enantioméricas. Los enantiómeros se pueden resolver mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante formación de sales diastereoisoméricas que se pueden preparar, por ejemplo, mediante cristalización (véase, CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation de David Kozma (CRC Press, 2001)); mediante formación de derivados o complejos diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía de gas-líquido o cromatografía de líquidos; mediante reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para el enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o mediante cromatografía de gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo en un soporte quiral (por ejemplo, sílice con un ligando quiral unido) o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, es necesaria una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, enantiómeros específicos se pueden sintetizar mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

La designación de una configuración absoluta específica en un carbono quiral del compuesto de la invención se

entiende que significa que la forma enantiomérica designada del compuesto está en exceso enantiomérico (ee) o, en otras palabras, está sustancialmente libre del otro enantiómero. La forma “S” del compuesto está sustancialmente libre de la forma “R” del compuesto y de este modo está en exceso enantiomérico de la forma “R”. El exceso enantiomérico, como se usa aquí, es la presencia de un enantiómero particular en más de 50 % en una mezcla enantiomérica. Por ejemplo, cuando una mezcla contiene 80 % de un primer enantiómero y 20 % de un segundo enantiómero, el exceso enantiomérico del primer enantiómero es 60 %. En la presente invención, el exceso enantiomérico puede ser alrededor de 20 % o más, particularmente alrededor de 40 % o más, más particularmente alrededor de 60 % o más, tal como alrededor de 70 % o más, por ejemplo alrededor de 80 % o más, tal como alrededor de 90 % o más. En una realización particular, cuando se designa una configuración absoluta específica, el exceso enantiomérico de los compuestos representados es al menos alrededor de 90 %. En una realización más particular, el exceso enantiomérico de los compuestos es al menos alrededor de 95 %, tal como al menos alrededor de 97,5 %, por ejemplo al menos alrededor de 99 % de exceso enantiomérico.

También se incluyen en la presente invención sales y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto descrito aquí. Los compuestos que poseen un grupo funcional suficientemente ácido, un grupo funcional suficientemente básico, o ambos, pueden reaccionar con un número de bases orgánicas o inorgánicas, y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar sales.

Los grupos ácidos pueden formar sales con uno o más de los metales enunciados anteriormente, junto con metales alcalinos y alcalino-térreos (por ejemplo, sodio, potasio, magnesio, calcio). Además, los grupos ácidos pueden formar sales con aminas. El compuesto de la invención se puede suministrar como una sal de metal del grupo de transición, de lantánidos, de actínidos, o grupo principal. Por ejemplo, la sal puede ser una sal de hierro (hierro (II) o hierro (III)) de un compuesto. Como sal de metal del grupo de transición, de lantánidos, de actínidos o de grupo principal, el compuesto de la invención tiende a formar un complejo con el metal. Por ejemplo, si un compuesto de la invención es tridentado y el metal forma una sal que tiene seis sitios de coordinación, entonces se forma un complejo 2 a 1 de compuesto a metal. La relación de compuesto a metal variará según la denticidad del metal y del número de sitios de coordinación en el metal (preferiblemente, cada sitio de coordinación se llena con un compuesto de la invención, aunque un sitio de coordinación se puede llenar con otros aniones tales como hidróxido, haluro o un carboxilato). Como alternativa, el compuesto puede ser una sal sustancialmente libre de metal (por ejemplo, libre de hierro). Las sales libres de metales no están destinadas normalmente a englobar sales de metales alcalinos y de metales alcalino-térreos. Las sales libres de metales se administran ventajosamente a un sujeto que sufre, por ejemplo, de un estado de sobrecarga de metal, o a un individuo que sufre de exposición a metal tóxico o concentraciones focales de metales que provocan efectos inapropiados.

Los ácidos empleados habitualmente para formar sales de adición de ácidos de compuestos con grupos básicos son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenil-sulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Los ejemplos de tales sales incluyen el hidróxido, sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gamma-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, y similares.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede preparar en forma de un hidrato, tales como hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similar, y como un solvato.

Los sujetos que sufren un estado patológico sensible a la quelación o secuestro de un metal trivalente se pueden tratar con una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto o compuesto farmacéutico de la invención. Un tipo particular de estado patológico que es sensible a la quelación de un metal trivalente es un estado de sobrecarga de metal trivalente (por ejemplo, un estado de sobrecarga de hierro, un estado de sobrecarga de aluminio, un estado de sobrecarga de cromo). Otro tipo de estado patológico que es sensible a la quelación o secuestro de metal es cuando la cantidad de metal trivalente libre es elevada (por ejemplo, en el suero o en una célula), tal como cuando hay una capacidad de almacenamiento insuficiente para metales trivalentes, o una anormalidad en el sistema de almacenamiento de metales que conduce a la liberación del metal.

Los estados o enfermedades de sobrecarga de hierro se pueden caracterizar por sobrecarga global de hierro o sobrecarga focal de hierro. Los estados de sobrecarga global de hierro implican generalmente un exceso de hierro en múltiples tejidos, o exceso de hierro situado por todo el organismo. Los estados de sobrecarga global de hierro pueden resultar de una captación excesiva de hierro por un sujeto, un almacenamiento y/o retención excesiva de hierro, por ejemplo de hierro dietético o transfusiones de sangre. Un estado de sobrecarga global de hierro es la hemocromatosis primaria, que es normalmente un trastorno genético. Un segundo estado de sobrecarga global de hierro es la hemocromatosis secundaria, que es normalmente el resultado de recibir múltiples transfusiones de sangre (crónicas). Las transfusiones de sangre son requeridas a menudo por sujetos que sufren talasemia o anemia

de células falciformes. Un tipo de sobrecarga dietética de hierro se denomina siderosis de Bantu, que está asociada con la ingestión de cerveza casera con contenido elevado de hierro.

En condiciones de sobrecarga focal de hierro, el exceso de hierro se limita a uno o a unos pocos tipos o tejidos celulares o a un órgano en particular. Como alternativa, los síntomas asociados con el hierro en exceso están limitados a un órgano individual, tal como el corazón, los pulmones, el hígado, el páncreas, los riñones o el cerebro. Se cree que la sobrecarga focal de hierro puede conducir a trastornos neurológicos o neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, neuroferritinopatía, esclerosis lateral amiotrófica, y esclerosis múltiple.

Los estados patológicos que se benefician de la quelación o secuestro de metal se asocian a menudo con la deposición del metal en los tejidos de un sujeto. La deposición puede producirse global o focalmente, como se describió anteriormente.

Un sujeto que necesite una reducción del estrés oxidativo puede tener uno o más de los siguientes estados: menores niveles de agentes reductores, mayores niveles de especies de oxígeno reactivas, mutaciones en o niveles reducidos de enzimas antioxidantes (por ejemplo, Cu/Zn superóxido dismutasa, Mn superóxido dismutasa, glutationa reductasa, glutationa peroxidasa, tiorredoxina, tiorredoxina peroxidasa, DT-diaforasa), mutaciones en o niveles reducidos de proteínas que se unen a metal (por ejemplo, transferrina, ferritina, celuloplasmina, albúmina, metalotioneína), enzimas mutadas o sobrerreactivas capaces de producir superóxido (por ejemplo, óxido nítrico sintasa, NADPH oxidasas, xantina oxidasa, NADH oxidasa, aldehído oxidasa, dihidroorotato deshidrogenasa, citocromo C oxidasa), y lesión por radiación. Los mayores o menores niveles de agentes reductores, especies de oxígeno reactivas, y proteínas se determinan con respecto a la cantidad de tales sustancias encontradas normalmente en personas sanas.

Un sujeto que necesita una reducción del estrés oxidativo puede estar sufriendo un episodio isquémico. Los episodios isquémicos se pueden producir cuando hay una obstrucción mecánica del suministro de sangre, tal como a partir del estrechamiento o interrupción arterial. La isquemia miocárdica, que puede dar lugar a angina de pecho e infartos de miocardio, resulta de la circulación inadecuada de la sangre al miocardio, habitualmente debido a arteriopatía coronaria. Los episodios isquémicos en el cerebro, que se resuelven en 24 horas, se denominan ataques isquémicos transitorios. Un episodio isquémico de mayor duración, una apoplejía, implica daño cerebral irreversible, en el que el tipo y gravedad de los síntomas dependen de la localización y extensión del tejido cerebral cuyo acceso a la circulación sanguínea se ha visto comprometido. Un sujeto en riesgo de sufrir un episodio isquémico sufre normalmente aterosclerosis, otros trastornos de los vasos sanguíneos, mayor tendencia de la sangre a coagularse, o cardiopatía. El compuesto de esta invención se puede usar para tratar estos trastornos.

Un sujeto que necesita una reducción del estrés oxidativo puede estar sufriendo inflamación. La inflamación es un proceso patológico fundamental que consiste en un complejo de reacciones citológicas y químicas que se producen en los vasos sanguíneos y tejidos adyacentes en respuesta a una lesión o estimulación anormal provocada por un agente físico, químico, o biológico. Los trastornos inflamatorios se caracterizan por inflamación que dura un período prolongado (es decir, inflamación crónica), o que daña el tejido. Tales trastornos inflamatorios pueden afectar a una amplia variedad de tejidos, tales como el aparato respiratorio, las articulaciones, los intestinos, y el tejido blando. El compuesto de esta invención se puede usar para tratar estos trastornos.

Aunque no atados por la teoría, se cree que el compuesto de la invención obtiene su capacidad para reducir el estrés oxidativo a través de diversos mecanismos. En un mecanismo, el compuesto se une a un metal, particularmente un metal activo rédox (por ejemplo, hierro), y llena todos los sitios de coordinación del metal. Cuando todos los sitios de coordinación del metal están llenos, se cree que la oxidación y/o agentes reductores tienen una menor capacidad para interaccionar con el metal y provocar el ciclo rédox. En otro mecanismo, el compuesto estabiliza el metal en un estado de oxidación particular, de manera que es menos probable que sufra el ciclo rédox. En aún otro mecanismo, el propio compuesto tiene actividad antioxidante (por ejemplo, depuración de radicales libres, depuración de especies oxigenadas o nitrogenadas reactivas). Se sabe que la desferritiocina y sus derivados y análogos tienen actividad antioxidante intrínseca, como se describe en la Publicación de Solicitud U.S. nº 2004/0044220, publicada el 4 de marzo de 2004, y la U.S. Publicación de Solicitud U.S. nº 2004/0132789, publicada el 8 de julio de 2004, y la Solicitud PCT nº WO2004/017959, publicada el 4 de marzo de 2004, la Publicación de Solicitud US nº 2003/0236417, publicada el 25 de diciembre de 2003, y las Patentes US nos: 6.083.966. 6.559.315. 6.525.080. 6.521.652.

Se puede llevar a cabo la formación de imágenes o el examen de uno o más órganos, tejidos, tumores, o una combinación de los mismos, después de que se administra a un sujeto una sal metálica de un compuesto de la invención. Los métodos para formar imágenes y examinar están destinados a englobar diversas técnicas instrumentales usadas para diagnóstico, tales como métodos de rayos X (incluyendo barridos de CT e imágenes de rayos X convencionales), formación de imágenes magnéticas (formación de imágenes mediante resonancia magnética, formación de imágenes mediante resonancia paramagnética de electrones), y métodos radioquímicos. Normalmente, las sales metálicas usadas en la formación de imágenes o en el examen sirven como un agente de contraste. Por lo tanto, en una realización, los complejos metálicos o sales metálicas del compuesto de la presente

invención se pueden usar como agentes de contraste, por ejemplo en la formación de imágenes o en el examen de uno o más órganos, por ejemplo el tubo gastrointestinal.

Los metales que pueden servir como agentes de contraste incluyen gadolinio, hierro, manganeso, cromo, disprosio, tecnecio, escandio, bario, aluminio y holmio, preferiblemente como tricationes. Las sales metálicas radioactivas se pueden obtener a partir de isótopos que incluyen ^{241}Am, ^{51}Cr, ^{60}Co, ^{57}Co, ^{58}Co, ^{64}Cu, ^{153}Gd, ^{67}Ga, ^{198}Au, ^{113m}hi, ^{111}In, ^{59}Fe, ^{55}Fe, ^{197}Hg, ^{203}Hg ^{99m}Tc ^{201}Tl y ^{169}Yb, nuevamente de forma preferible cuando el metal está presente como un tricatión.

La enfermedad neoplásica se caracteriza por un tejido anormal que crece mediante proliferación celular más rápidamente que el tejido normal. El tejido anormal continúa creciendo tras los estímulos que iniciaron el nuevo cese del crecimiento. Las neoplasias muestran una falta parcial o completa de organización estructural y coordinación funcional con el tejido normal, y habitualmente forman una masa diferente de tejido que puede ser benigna, o maligna. Las neoplasias se pueden producir, por ejemplo, en una amplia variedad de tejidos, incluyendo el cerebro, la piel, la boca, la nariz, el esófago, los pulmones, el estómago, el páncreas, el hígado, la vejiga, el ovario, el útero, los testículos, el colon, y los huesos, así como el sistema inmunitario (ganglios linfáticos) y el sistema endocrino (glándula tiroidea, glándulas paratiroideas, glándula suprarrenal, timo, glándula pituitaria, glándula pineal). El compuesto de esta invención se puede usar para tratar estos trastornos.

Los ejemplos de tumores o cánceres que se pueden tratar mediante la invención incluyen, pero no se limitan a, leucemia, enfermedad de Hodgkin, linfomas no de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia, policitemia verdadera, tumores pulmonares, tumores de cabeza y cuello, tumores cerebrales (neuroblastoma), tumores endometriales, tumores ováricos, tumores cervicales, tumores de mama, coriocarcinoma, tumores testiculares, tumor de próstata, tumor de Wilms, tumores tiroideos, tumores suprarrenales, tumor del estómago, tumores pancreáticos, tumores del colon, carcinoides, insulinoma, tumores óseos (sarcoma osteogénico), sarcomas misceláneos y cáncer de piel (melanoma).

Un estado preneoplásico antecede a la formación de una neoplasia benigna o maligna. Normalmente, una lesión precancerosa se forma antes de una neoplasia maligna. Las preneoplasias incluyen fotodermatitis, dermatitis por rayos X, dermatitis por alquitrán, dermatitis arsénica, dermatitis por lupus, queratosis senil, enfermedad de Paget, condilomas, cicatriz por quemaduras, cicatriz sifilítica, cicatriz de fístula, cicatriz por úlcera crónica de la pierna, úlcera crónica, úlcera varicosa, fístula ósea, fístula rectal, esófago de Barret, úlcera gástrica, gastritis, colelitiasis, craurosis vulvar, nevo pigmentoso, dermatosis de Bowen, xerodermia pigmentosa, eritroplasia, leucoplasia, enfermedad ósea de Paget, exostosis, econdroma, osteítis fibrosa, leontiasis ósea, neurofibromatosis, poliposis, mola hidatiforme, hiperplasia adenomatosa, y estroma nodoso. El compuesto de esta invención se puede usar para tratar estos trastornos.

Un “sujeto” es normalmente un ser humano, pero también puede ser un animal que necesite tratamiento, por ejemplo animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras, y similares), y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, primates no humanos, y similares).

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante una vía apropiada. Las vías adecuadas de administración incluyen, pero no se limitan a, oralmente, intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, transdérmicamente, rectalmente, sublingualmente, intravenosamente, bucalmente o vía inhalación. Preferiblemente, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención se administran oralmente.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen preferiblemente un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable adecuado para hacer al compuesto o mezcla administrable oralmente, parenteralmente, intravenosamente, intradérmicamente, intramuscularmente o subcutáneamente, rectalmente, vía inhalación o vía administración bucal, o transdérmicamente. Los ingredientes activos se pueden mezclar o componer con un vehículo o diluyente convencional, farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la técnica entenderán qué un modo de administración, vehículo o portador empleado convencionalmente y que es inerte con respecto al agente activo se puede utilizar para preparar y administrar las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Son ilustrativos de tales métodos, vehículos y portadores los descritos, por ejemplo, en Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. (1990).

Las formulaciones de la presente invención para uso en un sujeto comprenden el agente, junto con uno o más vehículos o diluyentes aceptables para el mismo, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Los vehículos o diluyentes deben de ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma farmacéutica unitaria, y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar al agente con el vehículo o diluyente que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el agente con los vehículos, y después, si es necesario, dividiendo el producto en dosis unitarias del mismo.

Las formas adecuadas para administración oral incluyen comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, goma de mascar, o similares, preparados mediante procedimientos reconocidos en la técnica. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones o preparaciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis adecuada.

Una formulación de jarabe consistirá generalmente en una suspensión o una solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo etanol, glicerina o agua, con un agente saborizante o colorante. Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede emplear uno o más vehículos farmacéuticos usados habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de una cápsula, generalmente es adecuado el uso de encapsulamiento habitual, por ejemplo usando los vehículos mencionados anteriormente en una cubierta de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de cubierta de gelatina blanda, se pueden considerar vehículos farmacéuticos usados habitualmente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cubierta de cápsula de gelatina blanda.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen convenientemente preparaciones acuosas estériles de los agentes, que son preferiblemente isotónicas con la sangre del receptor. Las soluciones de vehículos adecuadas incluyen solución salina amortiguada con fosfato, solución salina, agua, Ringer lactado o dextrosa (5 % en agua). Tales formulaciones se pueden preparar convenientemente mezclando el agente con agua para producir una solución o una suspensión, que se introducen en un recipiente estéril y se cierra herméticamente frente a la contaminación bacteriana. Preferiblemente, para evitar la necesidad de esterilización terminal, se usan materiales estériles en condiciones de fabricación asépticas.

Tales formulaciones pueden contener opcionalmente uno o más ingredientes adicionales, que pueden incluir conservantes tales como hidroxibenzoato de metilo, clorocresol, metacresol, fenol y cloruro de benzalconio. Tales materiales son de especial valía cuando las formulaciones se presentan en recipientes de múltiples dosis.

También se pueden incluir amortiguadores para proporcionar un valor de pH adecuado para la formulación. Los materiales amortiguadores adecuados incluyen fosfato y acetato de sodio. Para hacer a una formulación isotónica con la sangre, se puede usar cloruro de sodio o glicerina.

Si se desea, una formulación se puede introducir en recipientes en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, y se puede presentar convenientemente en forma de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo en una ampolla cerrada herméticamente.

Los expertos en la técnica estarán al tanto de que las cantidades de los diversos componentes de las composiciones de la invención a administrar según el uso de la invención a un sujeto dependerán de aquellos factores señalados anteriormente.

Una formulación para supositorio típica incluye el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es activo cuando se administra de esta manera, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales de bajo punto de fusión.

Las formulaciones transdérmicas típicas incluyen un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo una crema, ungüento, loción o pasta, y están en forma de un plástico, parche o membrana medicados.

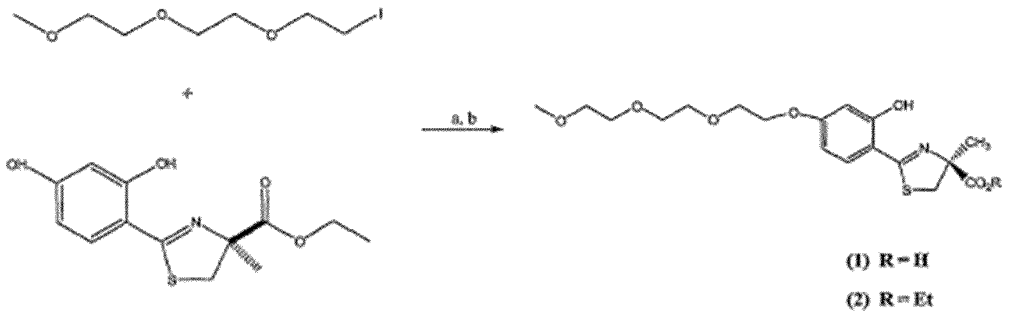
Las composiciones típicas para inhalación están en forma de una solución, una suspensión o una emulsión que se pueden administrar en forma de un aerosol usando un propelente convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de la invención depende, en cada caso, de varios factores, por ejemplo de la salud, edad, género, tamaño y condición del sujeto a tratar, del modo pretendido de administración, y de la capacidad del sujeto para incorporar la forma de dosificación pretendida, entre otros. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo es una cantidad suficiente para que tenga el efecto deseado para el estado a tratar. Por ejemplo, en un método de tratamiento de un estado neoplásico o preneoplásico, el efecto deseado es la inhibición parcial o total, el retraso o la prevención de la progresión de cáncer o del tumor, incluyendo metástasis del cáncer; la inhibición, retraso o prevención de la aparición de cáncer o del tumor, incluyendo metástasis del cáncer; o la prevención del comienzo o desarrollo de cáncer o de un tumor (quimioprevención) en un mamífero, por ejemplo un ser humano. En tratar un sujeto con un estado tratable quelando o secuestrando un ion metálico, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo es, por ejemplo, una cantidad suficiente para reducir la carga del metal en el sujeto, reducir los síntomas asociados con el ion metálico, o prevenir, inhibir o retrasar el comienzo y/o gravedad de los síntomas asociados con la presencia del metal. En reducción del estrés oxidativo en un sujeto que necesite tratamiento del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente es, por ejemplo, una cantidad suficiente para reducir los síntomas asociados con el estrés oxidativo, o para prevenir, inhibir o retrasar el comienzo y/o la gravedad de los síntomas asociados con el estrés oxidativo.

Una dosis diaria total típica de un compuesto de la invención a administrar a un sujeto (suponiendo un sujeto promedio de 70 kg) es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10.000 mg, (por ejemplo, 0,07 mg/kg a 143 mg/kg) y preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg. Para la terapia de sobrecarga de hierro, una dosis diaria de un compuesto de la invención debería de eliminar un mínimo de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,40 mg de hierro por kilogramo de masa corporal por día. La dosis se puede administrar oralmente en varias dosis, por ejemplo una, dos, tres, cuatro, seis, ocho, doce, o más, dosis individuales.

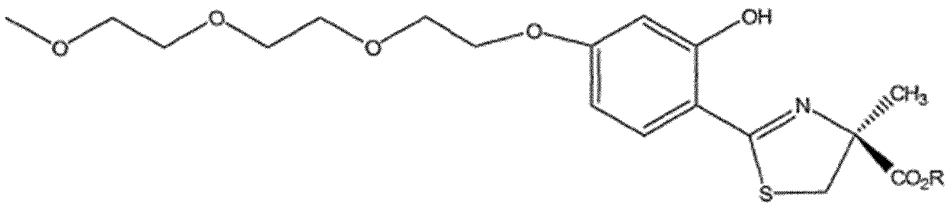
EJEMPLIFICACIÓN

Esquema 1. *Ácido (S)-4,5-dihidro-2-[2-hidroxi-4-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]fenil]-4-metil-4-tiazolcarboxílico* (1) y *éster etílico* (2). Reactivos: (a) 50 % de exceso molar de NaOEtH, EtOH, 33 %; (b) 50 % de NaOH, CH_3OH, 91 %.



Ejemplo de referencia 1

Síntesis de *Ácido (S)-4,5-dihidro-2-[2-hidroxi-4-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]fenil]-4-metil-4-tiazolcarboxílico* (1) y *éster etílico* (2)



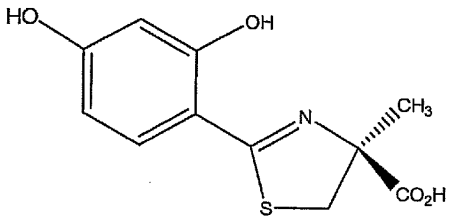
(1) R = H (2) R=Et

El éster etílico del ácido (S)-2-(2,4-dihidroxifenil)-4,5-dihidro-4-metil-4-tiazolcarboxílico ((S)-4'-(HO)-DADFT) se trató con 50 % de exceso de NaOEt, y se calentó con 3,6,9-trioxa-1-yododecano (1,3 equiv. en EtOH que efectuó la alquilación regioespecífica en el 4'hidroxilo, dando como resultado el aducto (2) (Esquema 1). La saponificación del éster (2) con NaOH en metanol acuoso a temperatura ambiente dio el análogo de OS)-DADFT (1) (denominado aquí (S)-4'-(OH)-DADFT-PE). RMN ^{1}H: (D_2O) **5** 1,76 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H)$_5$ 3,54-3,61 (m, 3H)$_5$ 3,64-3,72 (m, 4 H)$_5$ 3,74-3,78 (m, 2 H), 3,90-3,94 (m, 2 H)$_5$ 3,96 (d, 1 H, *J*=12,0), 4,25-4,29 (m, 2 H)$_5$ 6,53 (d, 1 H *J* =2,4)$_5$ 6,4 (dd, 1 H, *J*=9,0, 2,2), 7,61 (d, 1 H$_5$*J*=9,2)

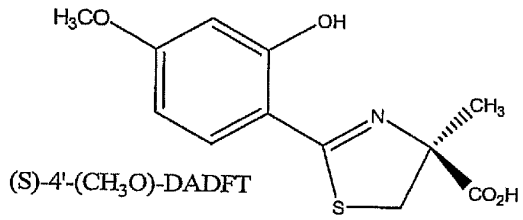
Ejemplo de referencia 2

Eficiencia del aclaramiento del hierro de los queladores de hierro en un modelo de rata canulada en el conducto biliar, sin sobrecarga de hierro

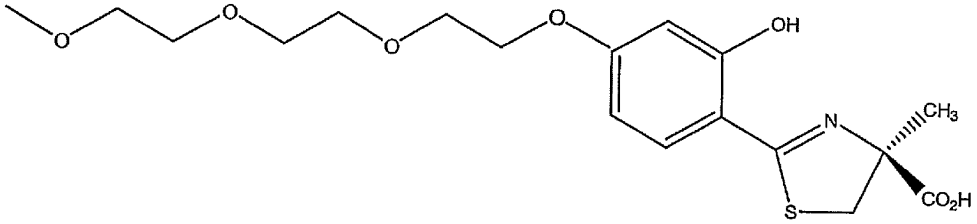
Se llevaron a cabo estudios en el modelo de roedor canulado en el conducto biliar, sin sobrecarga de hierro, con los compuestos mostrados a continuación.



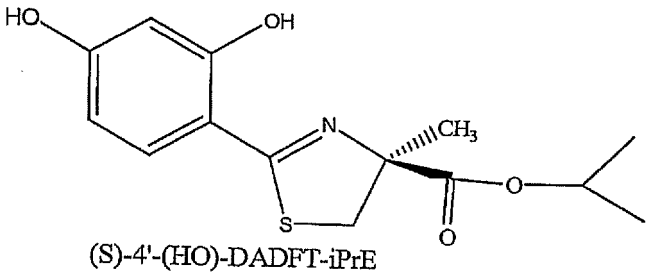
(*S*)-4'-(HO)-DADFT



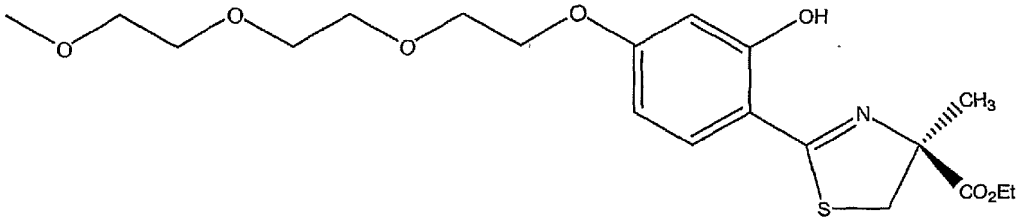
(S)-4'-(CH_3O)-DADFT



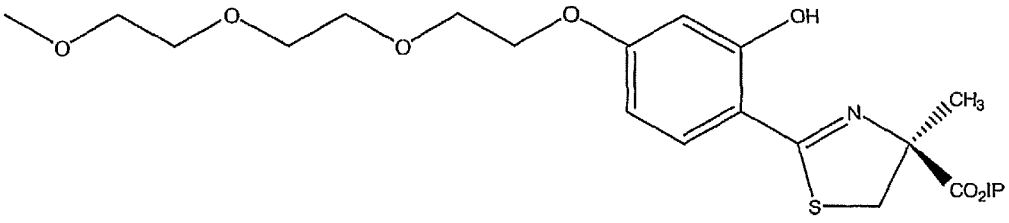
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE



(S)-4'-(HO)-DADFT-iPrE



(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE EE



(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE iPrE

De forma breve, ratas macho Sprague-Dawley de un peso promedio de 450 g se alojaron en jaulas metabólicas de plástico Nalgene durante el período experimental, y se les dio acceso libre al agua. Los animales se anestesiaron usando pentobarbital sódico (55 mg/kg), administrado intraperitonealmente. El conducto biliar se canuló usando tubo de polietileno de calibre 22. La cánula se insertó en el conducto alrededor de 1 cm desde el duodeno, y se ató fuertemente en el lugar. Tras bobinarla a través del hombro, la cánula se hizo pasar desde la rata al pivote giratorio dentro de una atadura metálica que transmite un torque, que se fijó a una camisa de roedor alrededor del pecho del animal. La cánula se dirigió desde la rata al colector de microfracción de Gilson (Middleton, WI) mediante un pivote giratorio fluido montado por encima de la jaula metabólica. Se recogieron continuamente muestras biliares a las tres horas durante un mínimo de 24 horas hasta 48 horas. Sin embargo, los cálculos de eficiencia se basaron en la excreción de hierro a las 24 horas. La eficiencia de cada quelador se calculó basándose en un complejo de ligando-hierro 2:1. Las eficiencias en el modelo de roedor se calcularon restando la excreción de hierro de los animales del control de la excreción de hierro de los animales tratados. Este número se dividió entonces entre el resultado teórico; el resultado se expresa como un porcentaje (Bergeron, RJ., et al, J. Med Chef. 42:95-108 (1999)). La muestra de orina se tomó a las 24 horas y se manipuló como se describió previamente en Bergeron, RJ., et al, J. Med. Chem. 34:2072-2078 (1991).

Los resultados de las evaluaciones se presentan en la Tabla 1 y en la FIG. 1.

Tabla 1. Eficiencias del aclaramiento de hierro de compuestos ensayados en rata canulada en el conducto biliar

Compuesto	Dosis (mg/kg)	(nmol/kg)	Vía	Vehículo	*N*	Eficiencia (%)
(*S*)-4'-(HO)-DADFT	76	300	p.o.[+]	dH_2O*	3	1,0±0,4
(*S*)-4'-(HO)-DADFT	76	300	s.c.[+]	dH_2O*	4	1,1±0,6
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE	120	300	p.o.	dH_2O	5	6,6±1,9
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE	120	300	s.c.	dH_2O	4	8,7±2,8
(*S*)4'-(HO)-DADFT-PE EE	128	300	s.c.	50 %EtOH	3	11,4,±0,8
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE iPrE	133	300	s.c.	50 %EtOH	3	25,9±9,2
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE iPrE	133	300	p.o.	40 %Cremophor	3	9,2±4,4
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-iPrE	88	300	s.c.	50 %EtOH/ dH_2O	3	1,98±0,91
(*S*)-4'-(CH_3O)-DADFT	80	300	p.o.	40 % Cremophor	4	6,6±2,8

+ p.o. es por boca, s.c. es subcutáneamente

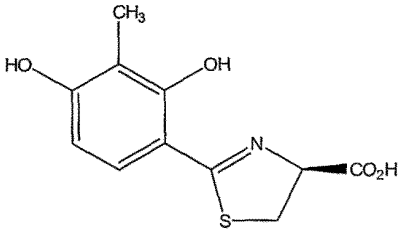
* llevado a pH neutro con solución de NaOH

Una comparación de la eficiencia del aclaramiento del hierro de los poliéteres (S)-4-(OH)-DADFT-PE, (S)-4-(HO)-DADFT-PE EE y (S)-4-(HO)-DADFT-PE iPrE, con la del fármaco progenitor (S)-4-(HO)-DADFT muestra claramente que los poliéteres y los ésteres correspondientes funcionan mejor que el fármaco progenitor. La característica más notable con respecto a los ésteres es el comportamiento del éster isopropílico iPrE frente al éster etílico EE cuando ambos se administran subcutáneamente. El iPrE es significativamente más eficiente. Es importante señalar que todos los fármacos se administran a la misma dosis de micromoles por kilogramo.

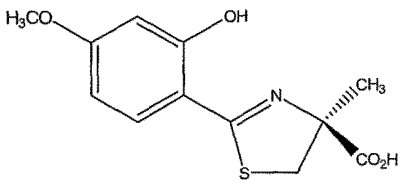
Ejemplo de referencia 3

Queladores de hierro en un modelo de mono *Cebus apella*

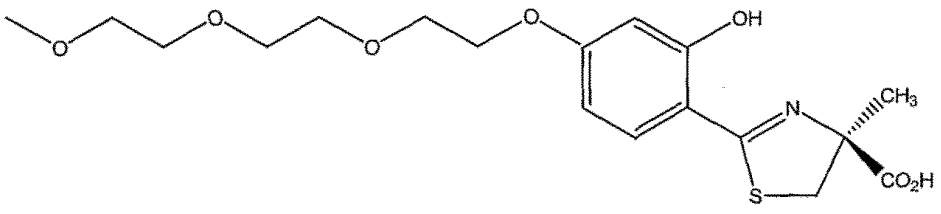
Se llevaron a cabo estudios en el modelo de mono sobrecargado con hierro con los compuestos mostrados a continuación:



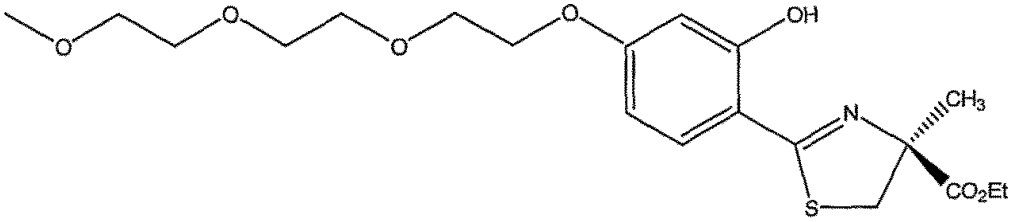
(*S*)-3'-(CH_3)-4'-(HO)-DADMDFT



(S)-4'-(CH_3O)-DADFT



(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE



(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE -EE

El protocolo usado se puede encontrar en Bergeron, RJ. et al., "Methoxylation of Desazadesferrithiocin Analogues: Enhanced Iron Clearing Efficiency", J. Med. Chem. 46:1470-1477 (2003). De forma breve, los monos se sobrecargaron con hierro con hierro dextrano administrado intravenosamente para dar como resultado una carga de hierro de alrededor de 500 mg por kg de peso corporal. Transcurrieron al menos 20 semividas, 60 días, antes de que los animales se usaron en experimentos que evalúan los queladores de hierro. Los queladores de hierro se suspendieron en vehículo y se administraron p.o. o s.c. como se indica en la Tabla 2. Se recogieron muestras fecales y de orina a intervalos de 24 horas, comenzando 4 días antes de la administración de un quelador de hierro, y continuando durante 5 días después de que se administró el quelador. Las concentraciones de hierro en excremento y orina se determinaron mediante espectrometría de absorción atómica de llama. La eficiencia del quelador de hierro se calculó dividiendo el aclaramiento de hierro neto [excreción de hierro total (excremento más orina) menos el fondo] entre el aclaramiento de hierro teórico, y multiplicando por 100. El aclaramiento teórico del quelador de hierro se generó basándose en un complejo de ligando/hierro 2:1.

Los resultados de las evaluaciones se presentan en la Tabla 2.

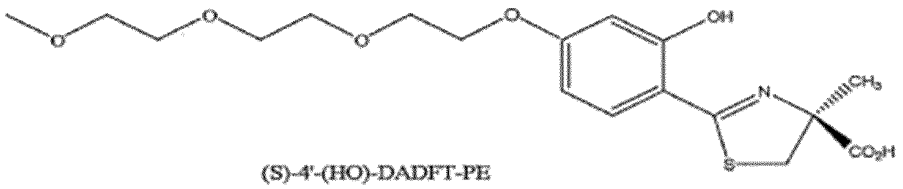
Tabla 2. Eficiencias del aclaramiento del hierro de compuestos ensayados en primates *Cebus apella*

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Vía	Vehículo	*N*	Eficiencia (%)
(*S*)-3'-(HO)-DADMDFT	39,1	p.o.	amortiguador	1	0,8
(*S*)-5'-(HO$_2$C)-DADMDFT	40,1	p.o.	amortiguador	1	0,7
(*S*)-3'-(CH$_3$)-4'-(HO)-DADMDFT	38,0	p.o.	amortiguador	1	4,0
(*S*)-4'-(HO)-DADFT	38	p.o.	amortiguador	4	14±3,3
(*S*)-4'-(HO)-DADFT	38	s.c.	amortiguador	4	16,6±2,7
(*S*)-4'-(CH$_3$O)-DADFT	40,1	s.c.	amortiguador	4	33,7±12,1
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE	59,9	p.o.	dH$_2$O		25,4±7,4
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE	59,9	s.c.	dH$_2$O		30,4±7,2
(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE-EE	64,1	s.c.	50 %EtOH/ dH$_2$O		17,9±1,0

Los datos muestran que el (S)-4'-(HO)-DADFT-PE administrado p.o. o s.c. es al menos tan eficiente como (S)-4'-(HO)-DADFT aclarando hierro cuando se administra a primates.

Ejemplo de referencia 4

Distribución tisular de un análogo de (*S*)-4'-hidroxidesazadesferritiocina sustituido con poliéter [(*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE] con la administración subcutánea a ratas



(S)-4'-(HO)-DADFT-PE

Se realizó una medida evaluando las concentraciones tisulares y plasmáticas de (*S*)-4'-(HO)-DADFT-PE y (*S*)-4'-(HO)-DADFT con la administración subcutánea a los tiempos de 2-8 h tras la dosificación. A las ratas se les dio este compuesto subcutáneamente a 300 ^moles/kg. Los niveles tisular y plasmático se obtuvieron como se describe en Bergeron et al. J. Med Chem. 48:821-831 (2005). Los resultados se muestran en la Tabla 3 y en FIG. 2-FIG. 8.

Tabla 3. Concentraciones tisular y plasmática de (S)A'-(HO)-DADFT-PE con la administración sc frente a concentraciones de (S)-4'-(HO)-DADFT con la administración sc de (S)A'-(HO)-DADFT[a]

Compuesto administrado		(S)-4'-(HO)-DADFT-PE		(S)-4'-(HO)-DADFT	(S)-4'-(CH_3O)-DADFT	
	Tiempo (h)	(S)-4'-(HO)-DADFT-PE (metabolito)	(S)-4'-(HO)-DADFT-PE	(S)-4'-(HO)-DADFT	(S)-4'-(CH_3O)-DADFT (metabolito)	(S)-4'-(CH_3O)-DADFT
Hígado	2	2,8±0,1	131,6±32,2	48,3±20,3	43,5±4,5	111,0±14,0
	4	0,0±0,0	66,9±12,4	25,0±3,9	24,6±1,1	73,8±10,8
	6	0,0±0,0	34,3±1,5	19,3±2,0	26,9±5,1	80,9±10,7
	8	0,0±0,0	25,4±4,6	12,3±0,8	25,0±3,6	81,4±15,9
Riñón	2	0,0+0,0	41,1±3,0	97,1±50	49,9±21,3	97,5±24,5
	4	0,0+0,0	33,7±13,5	26,6±7,1	23,2±1,7	57,0±15,5
	6	0,0±0,0	13,7±2,1	13,0±8,0	21,7±6,2	67,2±9,9
	8	0,0±0,0	7,4±2,1	8,8±2,9	25,3±2,5	67,4±19,9
Corazón	2	0,0±0,0	9,2±2,6	4,6±3	6,4±0,6	66,2±2,2
	4	0,0±0,0	5,3±1,4	0±0	<4,8	32,6±3,6
	6	0,0±0,0	0,0±0,0	0±0	<4,8	28,2±0,7
	8	0,0±0,0	2,0+1,7	0±0	<4,8	26,3±9,7
Páncreas	2	0,0±0,0	29,6±24,8	5,8±1,3	1,3±2,2	37,1±3,8
	4	0,0+0,0	12,6±5,2	0±0	0,0±0,0	19,4±1,4
	6	0,0±0,0	4,6±1,6	0±0	0,0±0,0	16,5±4,5
	8	0,0±0,0	2,7±2,6	0±0	0,0±0,0	9,7±0,7
Cerebro	2	0,0±0,0	0,5±0,9	0±0	<2,4	13,2±4,8
	4	0,0±0,0	0,0±0,0	0±0	<2,4	7,4±0,7
	6	0,0±0,0	0,0±0,0	0±0	<2,4	4,8±3,1
	8	0,0±0,0	0,0±0,0	0±0	<2,4	<1,6±0,0
Plasma	2	2,7±0,3	16,2±4,2	13,1±2,7	8,4±1,8	478,8±36,8
	4	2,2±0,6	5,3±2,6	2±0,4	4,2±1,0	236,3±42,0
	6	2,3±0,3	1,0±1,0	0±0	1,8±0,6	142,5±29,5
	8	1,2±0,1	0,0±0,0	0±0	0,0±0,0	79,6±13,3

[a] Dado como nmol/g de peso húmedo (tejido) o ^M (plasma), media ± SD para 3 animales por punto de tiempo.

ES 2 732 625 T3

La Tabla 3 y la FIG. 2-FIG. 8 muestran que hay muy poco metabolismo de (S)-4-(HO)-DADFT-PE nuevamente a (S)-4-(HO)DADFT (indicado como (metabolito en la Tabla 3 y FIG. 2-FIG. 5) que se produzca en cualquier tejido La mayoría del PE se encuentra en el hígado, riñón y páncreas. Es importante señalar que hay mucho menos PE en el riñón que lo que hay de (S)-4-(HO)-DADFT en cualquier punto de tiempo, (FIG. 2).

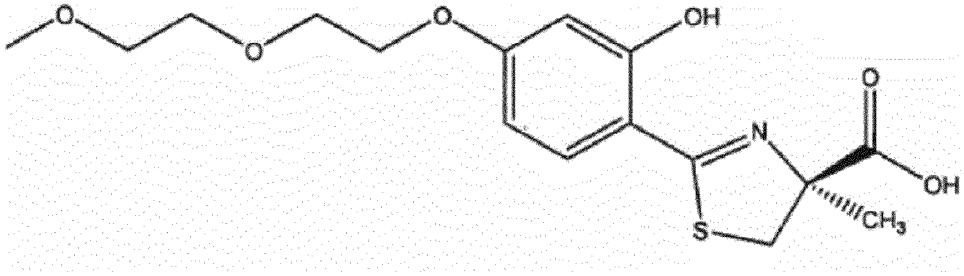
Ejemplo de referencia 5

Excreción de uranio en ratas mediante queladores de hierro

Ratas macho Sprague-Dawley de un peso promedio de 450 g se anestesiaron usando pentobarbital sódico (55 mg/kg) administrado intraperitonealmente. El conducto biliar se canuló usando tubo de polietileno de calibre 22. A las ratas se les administró subcutáneamente acetato de uranilo a 5 mg/kg. Inmediatamente después, a las ratas se les administró el quelador intraperitonealmente a una dosis de 300 ^moles/kg. Se recogieron muestras de orina a las 24 h y biliares a las 24 h, se acidificaron con ácido nítrico concentrado al 2 %, y se evaluaron mediante Espectrometría de Masas de Plasma Acoplado Inductivamente (ICP-MS) para determinar el contenido de uranio. Los resultados se muestran en la FIG. 9.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula Estructural (V), o una sal, un solvato o un hidrato del mismo:



(V)

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, opcionalmente en el que la sal es una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalino-térreo.

3. Una composición farmacéutica formulada para administración oral que comprende de 5 mg a 10.000 mg del compuesto de la reivindicación 1, o una sal, un solvato o un hidrato del mismo y un vehículo o un diluyente

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que comprende de 50 mg a 5.000 mg del compuesto de la reivindicación 1, o una sal, un solvato o un hidrato del mismo.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que comprende de 100 mg a 2.000 mg del compuesto de la reivindicación 1, o una sal, un solvato o un hidrato del mismo.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que comprende de 300 mg a 1.000 mg del compuesto de la reivindicación 1, o una sal, un solvato o un hidrato del mismo.

7. Una composición farmacéutica formulada para administración oral que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o una sal, un solvato o un hidrato del mismo, en una cantidad eficaz para retirar al menos 0,25 mg de hierro por día por kilogramo de masa corporal en un sujeto de 70 kg.

8. Una composición farmacéutica formulada para administración oral que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o una sal, un solvato o un hidrato del mismo, en una cantidad eficaz para retirar al menos 0,40 mg de hierro por día por kilogramo de masa corporal en un sujeto de 70 kg.

9. Una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8 para su uso en un método para tratar un estado patológico sensible a la quelación o al secuestro de un metal trivalente en un sujeto.

10. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en la que el metal trivalente es hierro.

11. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el estado patológico es un estado de sobrecarga de hierro.

12. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en donde el estado de sobrecarga de hierro resulta de transfusión sanguínea.

13. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en donde el estado patológico es talasemia.

14. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en donde el estado patológico es anemia de células falciformes.

15. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el estado patológico es una enfermedad neoplásica.

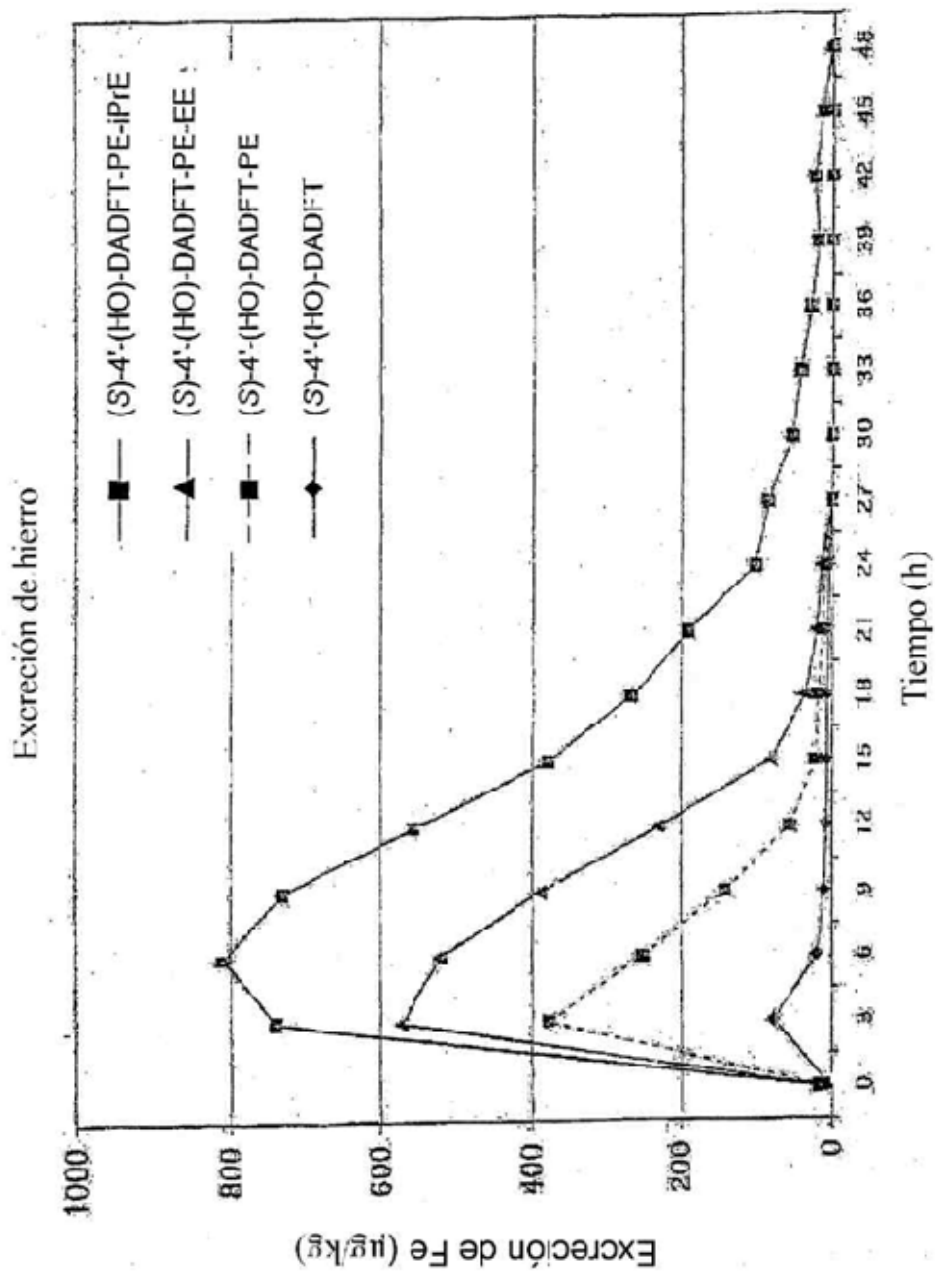

Excreción de hierro
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE-iPrE
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE-EE
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE
(S)-4'-(HO)-DADFT
Excreción de Fe (µg/kg)
1000
800
600
400
200
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48
Tiempo (h)

FIG. 1

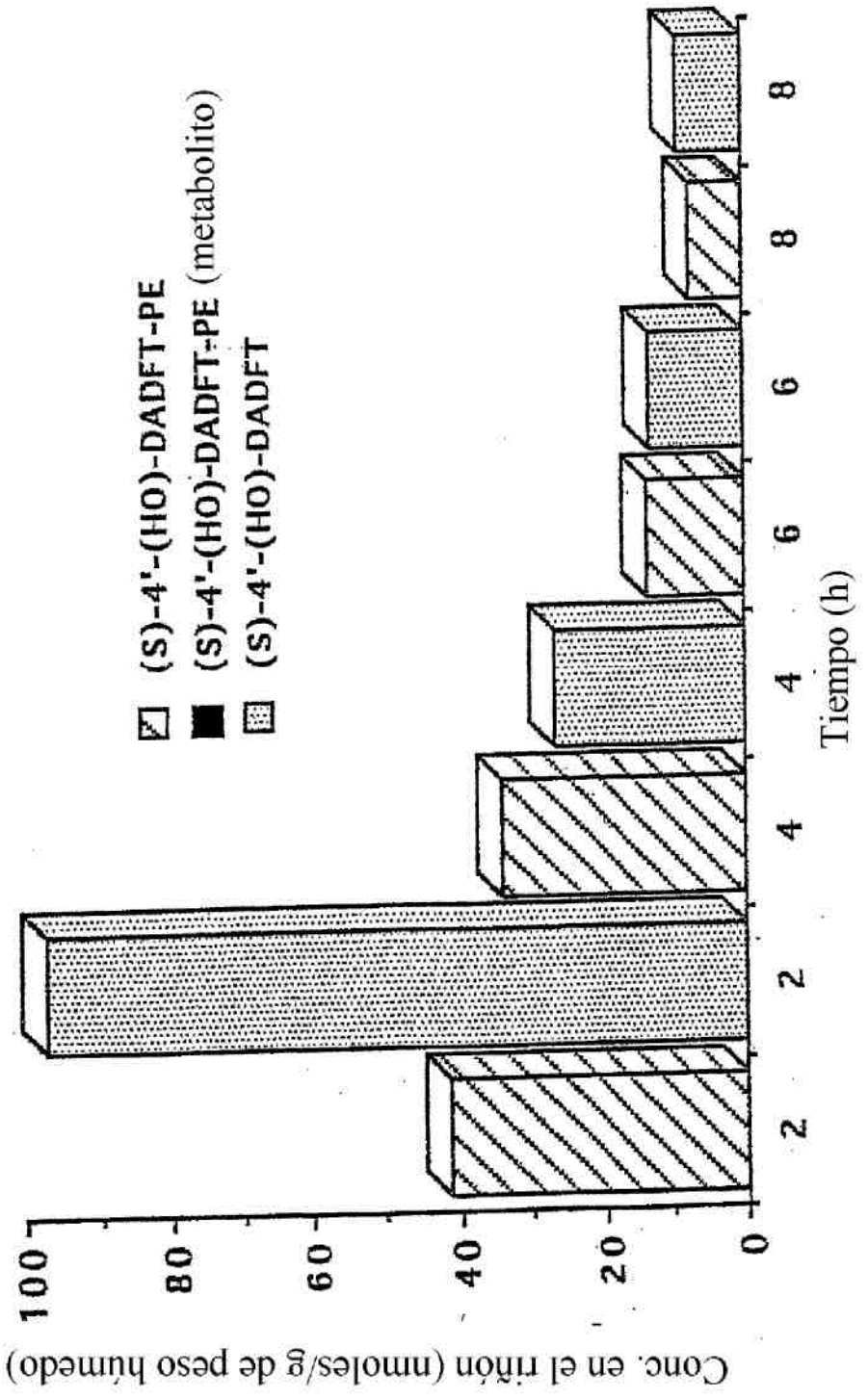

(S)-4'-(HO)-DADFT-PE
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE (metabolito)
(S)-4'-(HO)-DADFT
Conc. en el riñón (nmoles/g de peso húmedo)
100
80
60
40
20
0
2
2
4
4
6
6
8
8
Tiempo (h)

FIG. 2

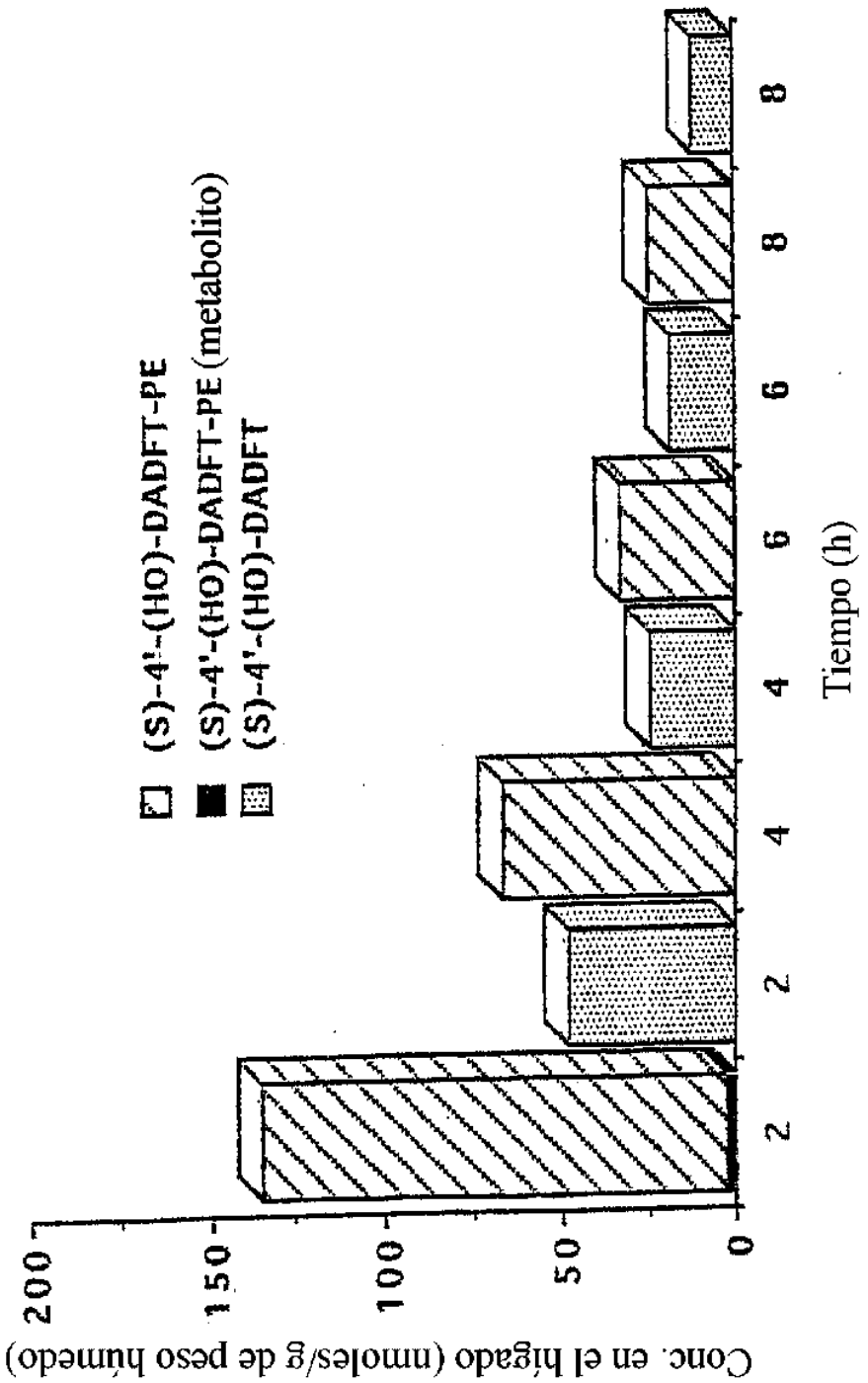

(S)-4'-(HO)-DADFT-PE
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE (metabolito)
(S)-4'-(HO)-DADFT
Conc. en el hígado (nmoles/g de peso húmedo)
200
150
100
50
0
2
2
4
4
6
6
8
8
Tiempo (h)

FIG. 3

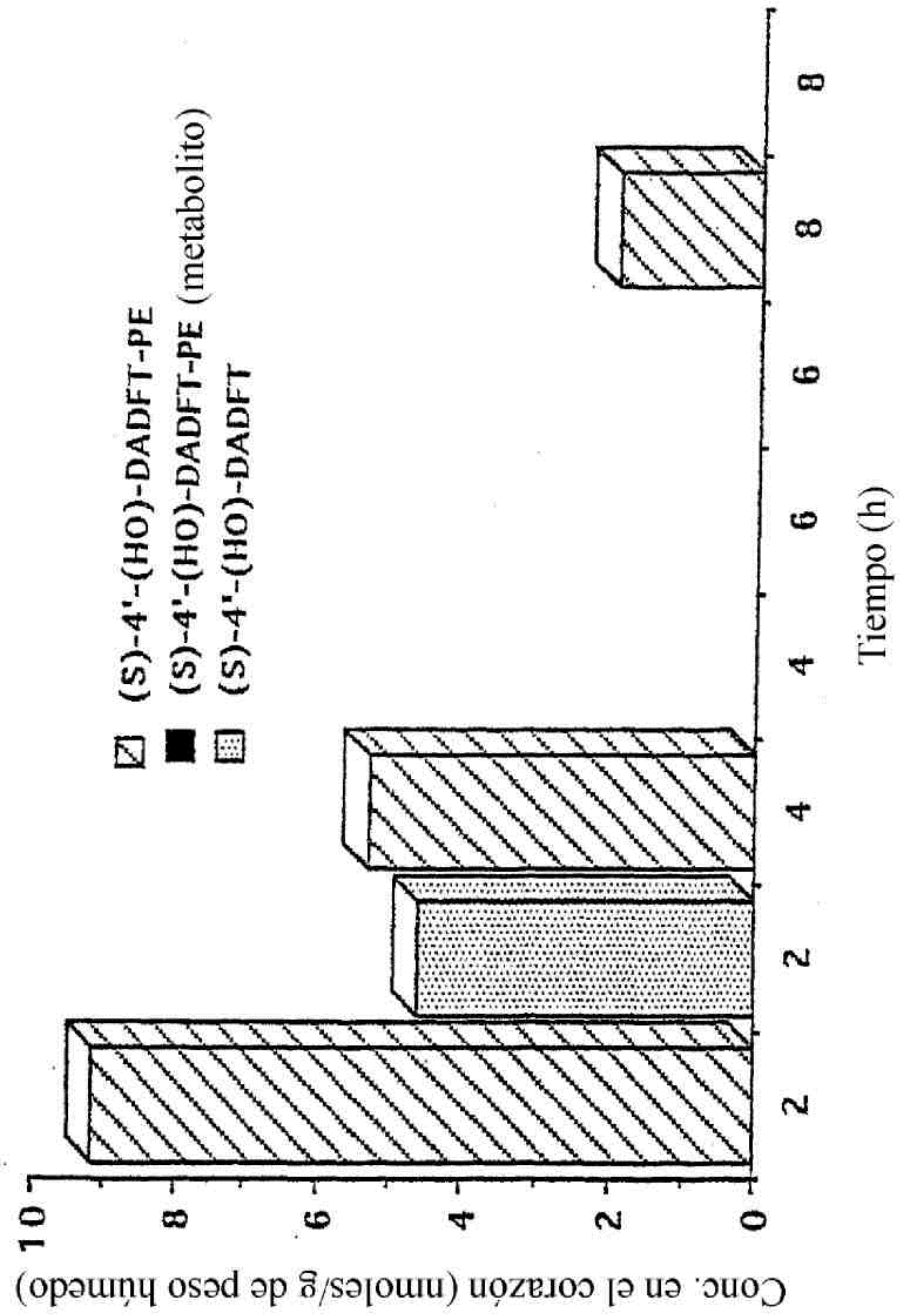

(S)-4'-(HO)-DADFT-PE
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE (metabolito)
(S)-4'-(HO)-DADFT
Conc. en el corazón (nmoles/g de peso húmedo)
0
2
4
6
8
10
2
4
6
8
Tiempo (h)

FIG. 4

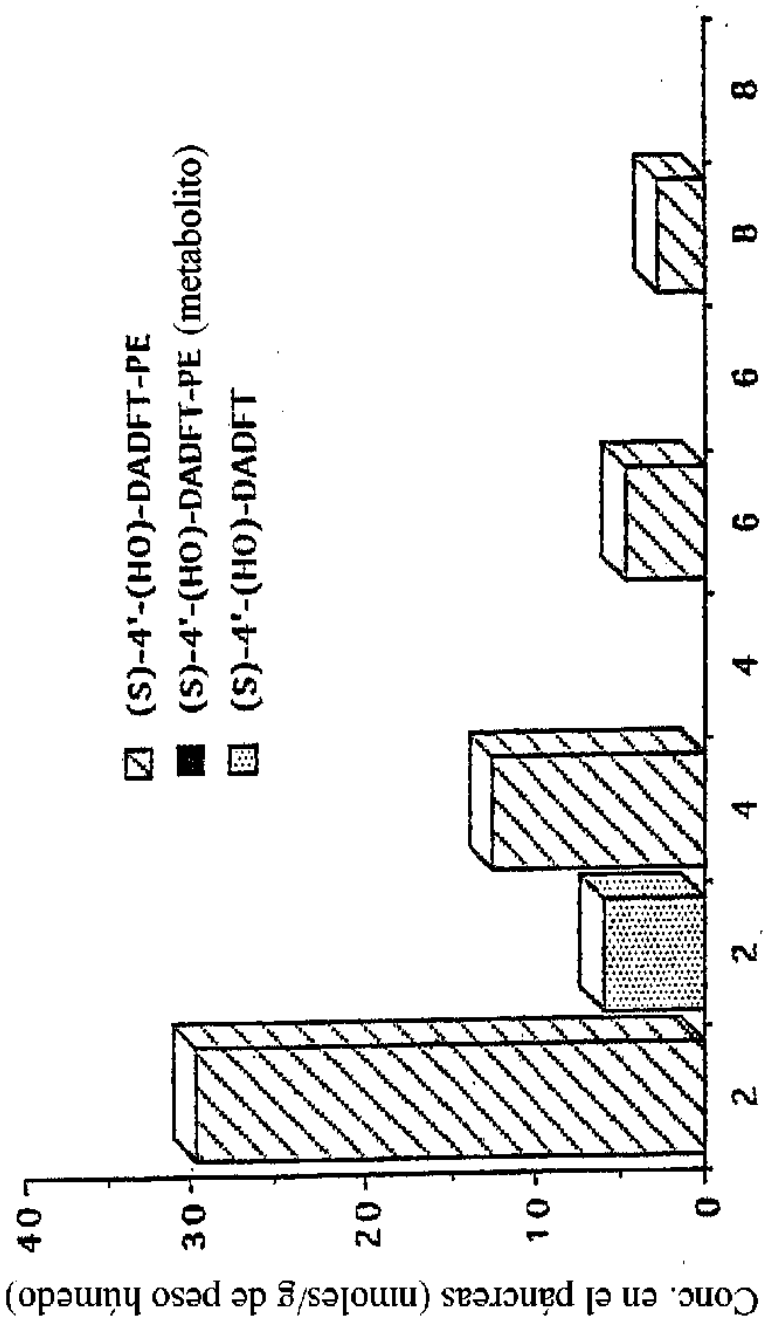

(S)-4'-(HO)-DADFT-PE
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE (metabolito)
(S)-4'-(HO)-DADFT
Conc. en el páncreas (nmoles/g de peso húmedo)
0
10
20
30
40
2
4
6
8
Tiempo (h)

FIG. 5

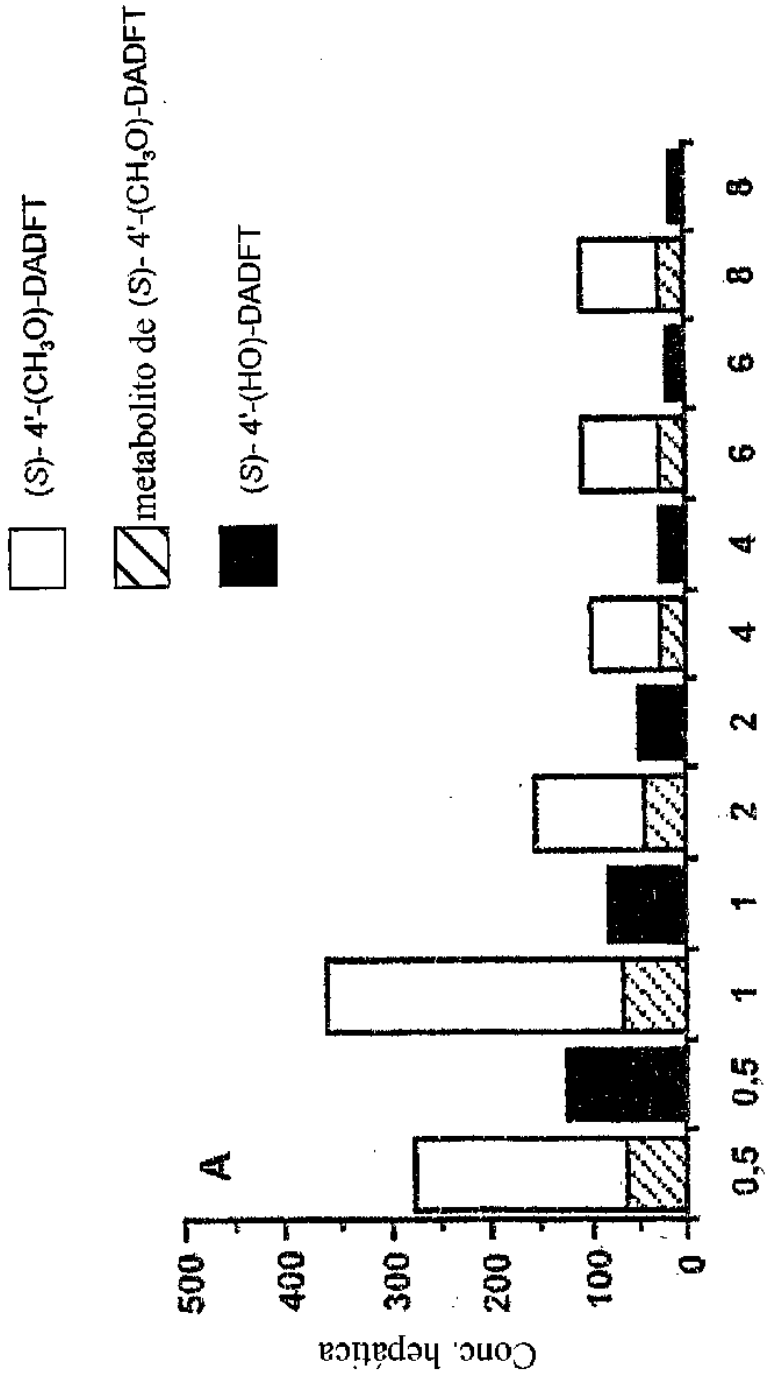

(S)- 4'-(CH3O)-DADFT
metabolito de (S)- 4'-(CH3O)-DADFT
(S)- 4'-(HO)-DADFT
A
Conc. hepática
500
400
300
200
100
0
0,5
0,5
1
1
2
2
4
4
6
6
8
8
Tiempo (h) tras la administración sc

FIG. 6

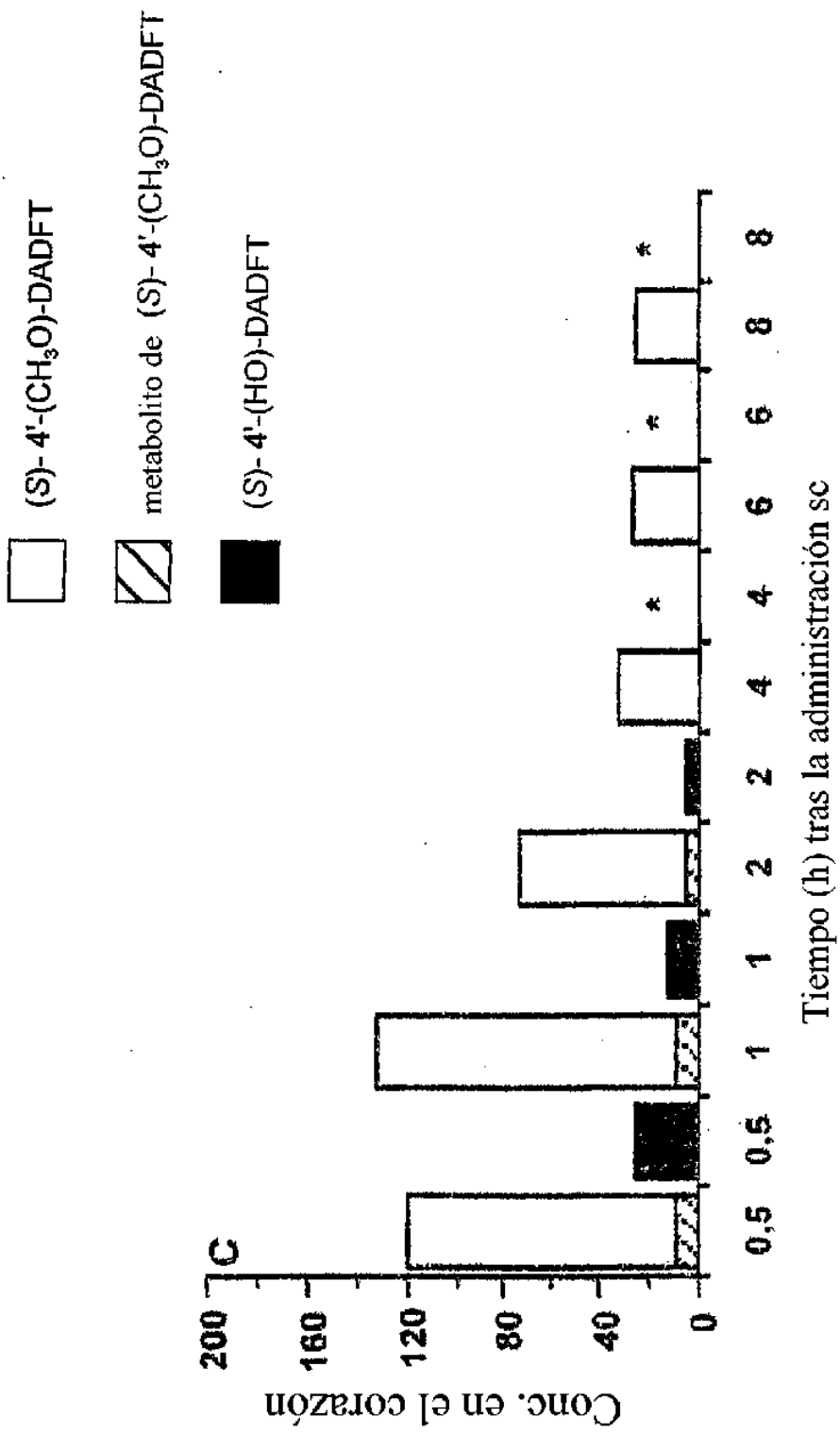

(S)- 4'-(CH3O)-DADFT
metabolito de (S)- 4'-(CH3O)-DADFT
(S)- 4'-(HO)-DADFT
C
200
160
120
80
40
0
Conc. en el corazón
0,5
0,5
1
1
2
2
4
4
6
6
8
8
Tiempo (h) tras la administración sc

FIG. 7

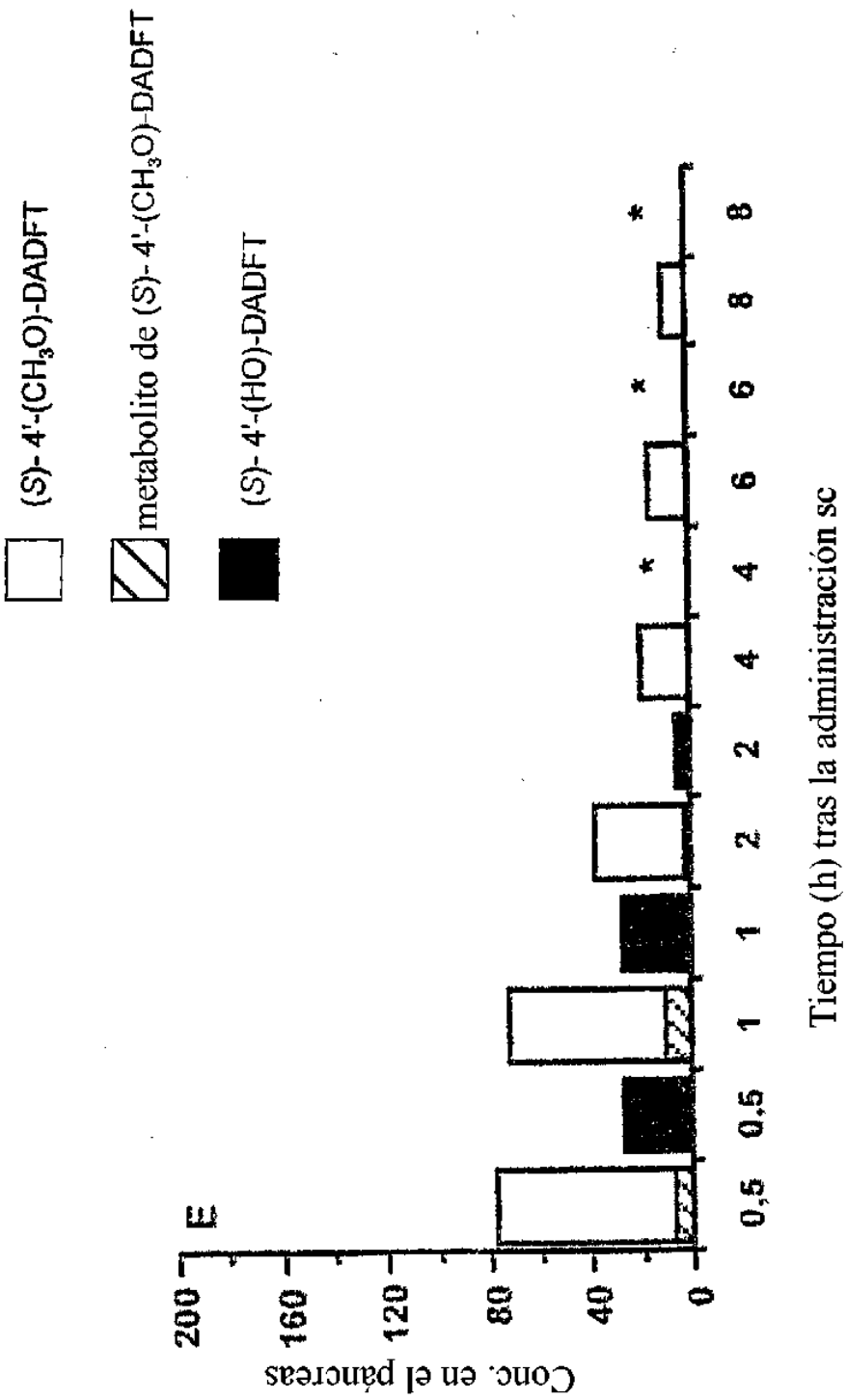

(S)- 4'-(CH3O)-DADFT
metabolito de (S)- 4'-(CH3O)-DADFT
(S)- 4'-(HO)-DADFT
Conc. en el páncreas
E
200
160
120
80
40
0
0,5
0,5
1
1
2
2
4
4
6
6
8
8
Tiempo (h) tras la administración sc

FIG. 8

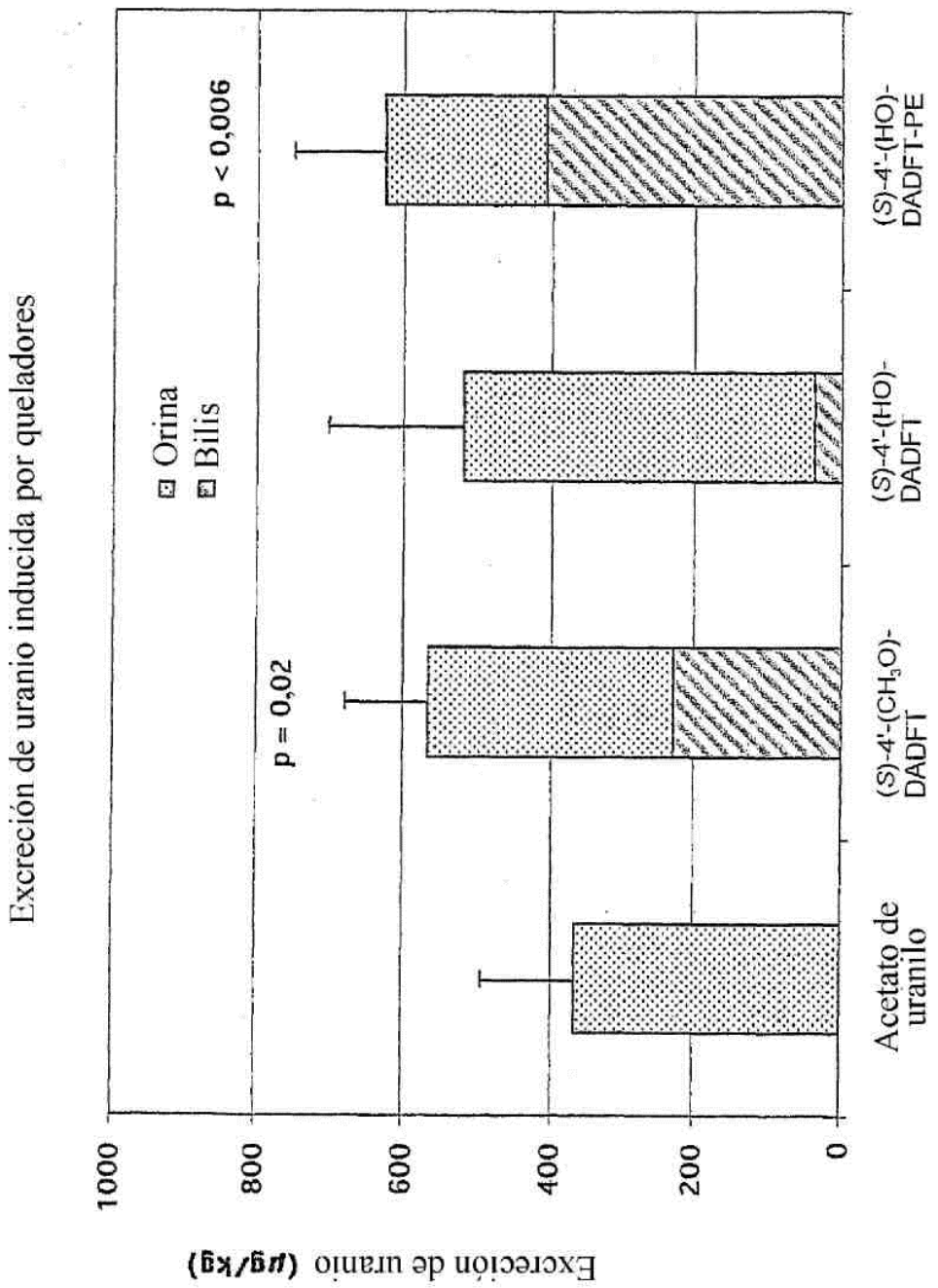

Excreción de uranio inducida por queladores
Orina
Bilis
p < 0,006
p = 0,02
Excreción de uranio (µg/kg)
1000
800
600
400
200
0
Acetato de uranilo
(S)-4'-(CH3O)-DADFT
(S)-4'-(HO)-DADFT
(S)-4'-(HO)-DADFT-PE

FIG. 9