

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 028 873**

51 Int. Cl.:

**C07D 473/06** (2006.01)

**A61K 31/522** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2016 PCT/US2016/013645**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2016 WO16115487**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2016 E 16737981 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2025 EP 3245204**

54 Título: **Micromoléculas para el tratamiento del cáncer primario y de la metástasis del cáncer**

30 Prioridad:

**17.01.2015 US 201562104705 P**

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

**20.06.2025**

73 Titular/es:

**THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY  
OF TEXAS SYSTEM (100.00%)  
210 West Seventh Street  
Austin, TX 78701, US**

72 Inventor/es:

**JIANG, JEAN, X.**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

Observaciones:

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

**ES 3 028 873 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

Micromoléculas para el tratamiento del cáncer primario y de la metástasis del cáncer

5 **Antecedentes**

[0001] La masa ósea es el sitio más común de metástasis en pacientes con cánceres avanzados, incluidos los cánceres de mama y de próstata (Jin y col. (2011) *Int. J. Cancer* 128, 2545-2561; Kohno, (2008) *Int. J. Clin. Oncol.* 13, 18-23). Las metástasis óseas son complicaciones importantes y potencialmente mortales en pacientes con cánceres avanzados. Casi todos los pacientes con metástasis óseas sufren una merma significativa de su calidad de vida debido al dolor intenso, las fracturas patológicas, la compresión de la médula espinal y las complicaciones metabólicas (Welch y col. (2003) *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 3, 30-38). De hecho, estudios post mortem han demostrado que más del 70 % de las pacientes con cáncer de mama presentaban metástasis óseas, y solo el 20 % de estas pacientes siguen vivas cinco años después del descubrimiento de las metástasis (Roodman (2004) *N. Engl. J. Med.* 350, 1655-1664; Welch y col. (2003) *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 3, 30-38). La alta afinidad del cáncer por la masa ósea se explica por la "hipótesis de la semilla y el suelo", propuesta hace más de un siglo (Paget (1889) *Lancet* 1, 571-573). Esta hipótesis revela que los tejidos óseos son los sitios preferidos para la metástasis del cáncer debido a su microambiente, el cual proporciona un entorno fértil en el que las células tumorales pueden crecer. Muchas características, tales como el aumento del flujo sanguíneo y la liberación de factores de crecimiento por parte de las células en la matriz ósea, explican la frecuencia de las metástasis óseas (van der Pluijm y col. (2001) *J. Bone Miner. Res.* 16, 1077-1091). Hasta ahora, los factores y mecanismos críticos responsables de las metástasis óseas se desconocen en gran medida.

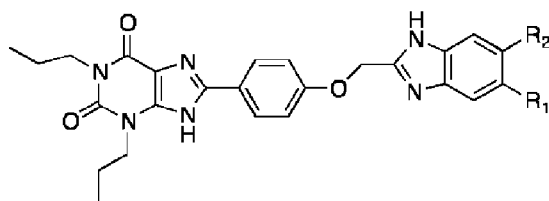
[0002] Para tratar las metástasis óseas del cáncer, se utilizan fármacos de bifosfonatos que resultan en una disminución del crecimiento tumoral, una reducción de la destrucción ósea y una disminución del dolor (Brown y Guise (2007) *Cur. Osteopor. Rep.* 5, 120-127). La terapia con bifosfonatos está asociada con efectos secundarios desfavorables, que incluyen fibrilación auricular, artralgia y osteonecrosis de la mandíbula; complicaciones oftálmicas, dermatológicas y renales; así como fracturas inducidas por la medicación (Junquera y col. (2009) *Am. J. Otolaryngol.* 30, 390-395; Truong y col. (2010) *J. Am. Acad. Dermatol.* 62, 672-676). A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento de las metástasis óseas de tumores sólidos, el mecanismo por el cual el tratamiento con bifosfonatos inhibe la metástasis ósea a nivel molecular aún no se ha establecido.

[0003] Estudios anteriores señalan la posibilidad de que el ATP, a través de su unión a los receptores purinérgicos P2, presente un efecto anticancerígeno (White y Burnstock (2006) *Trends Pharmacol. Sci.* 27, 211-217). Varios estudios han probado la actividad antineoplásica del ATP para inhibir el crecimiento de varias líneas celulares, incluidas las células del cáncer de próstata, las células del adenocarcinoma de colon, las células del melanoma y las células del cáncer de vejiga (Rapaport y col. (1983) *Cancer Res.* 43, 4402-4406; Shabbir y Burnstock (2009) *Int. J. Urol.* 16, 143-150; White y Burnstock (2006) *Trends Pharmacol. Sci.* 27, 211-217). También se ha informado de que la activación de la señalización purinérgica inhibe la proliferación y la migración de las células humanas de leucemia mieloblástica aguda en ratones inmunodeficientes (Salvestrini y col. (2012) *Blood* 119, 217-226). De forma adicional, los estudios in vivo muestran que las inyecciones diarias de ATP inhiben significativamente el crecimiento tumoral, prolongan el tiempo de supervivencia e inhiben la pérdida de peso en ratones (Rapaport (1988) *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 24, 1491-1497). Sin embargo, varios estudios también sugieren efectos adversos del ATP, incluido el aumento del crecimiento y la migración de los tumores. Recientemente informamos de que el ATP y análogos del ATP, tal como el ATPγS, inhiben el crecimiento, la migración y la metástasis ósea de las células del cáncer de mama, mientras que la adenosina y la activación de los receptores de adenosina tienen efectos opuestos, ya que promueven el crecimiento, la migración y la metástasis ósea de las células del cáncer de mama (Zhou y col. (2014) *Oncogene* (publicación electrónica)).

[0004] Los compuestos análogos del ATP no hidrolizables y los compuestos análogos antagonistas de los receptores de adenosina se pueden utilizar para el tratamiento del cáncer (WO2014074529). Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de compuestos análogos del ATP no hidrolizables adicionales y antagonistas de los receptores de adenosina.

55 **Resumen**

[0005] La presente invención es tal como se expone en las reivindicaciones. La presente invención proporciona un compuesto con la fórmula general de fórmula I



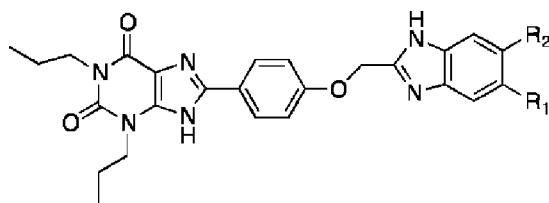
Fórmula I

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, ciano, alquilo C1 a C3, halo o trifluorometilo.

5 [0006] La presente invención también proporciona uno o más compuestos de la presente invención para su uso en un método para tratar un cáncer, el método que comprende la administración a un paciente oncológico de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención.

10 [0007] Cualquier exposición que no esté dentro del alcance de las reivindicaciones solo se incluye con fines ilustrativos.

15 [0008] Ciertos aspectos de la presente exposición se refieren a análogos del ATP no hidrolizables que inhiben la migración y el crecimiento de las células cancerosas. El término "análogo del ATP no hidrolizable" hace referencia a un análogo del ATP que la ATPasa no hidroliza de forma eficaz, es decir, el análogo se hidroliza, si es que lo hace, a una tasa inferior al 5, 1 o 0,1 % de la tasa de hidrólisis del ATP por parte de la ATPasa. Ciertos aspectos de la presente exposición se refieren a diversos análogos químicos del análogo no hidrolizable del ATP, el 5'-[γ-tio]trifosfato de adenosina (ATPγS). Estas sustancias químicas inhiben la migración y el crecimiento de las células cancerosas. Ciertos aspectos de la presente exposición se refieren a análogos químicos del análogo no hidrolizable del ATP, el 5'-[γ-tio]trifosfato de adenosina (ATPγS), que tiene la fórmula general de Fórmula: I, incluidos los compuestos P1-P6 (Tabla 1)

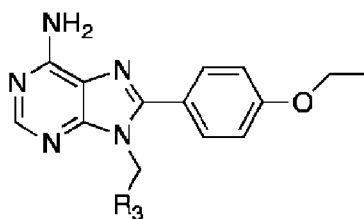


Fórmula I

25 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno (H), ciano (CN), alquilo C1 a C3, halógeno (fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I)), o un trifluorometilo (CF<sub>3</sub>). En ciertos aspectos, R<sub>1</sub> se selecciona de entre hidrógeno, ciano, alquilo C1 a C3, halógeno (fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I)), o un trifluorometilo, y R<sub>2</sub> es hidrógeno o fluoro. En un aspecto adicional, R<sub>1</sub> es ciano y R<sub>2</sub> es H, R<sub>1</sub> es H y R<sub>2</sub> es H, R<sub>1</sub> es trifluorometilo y R<sub>2</sub> es H, R<sub>1</sub> es fluoro y R<sub>2</sub> es H, R<sub>1</sub> es metilo y R<sub>2</sub> es H, y R<sub>1</sub> es fluoro y R<sub>2</sub> es fluoro.

30 [0009] Ciertos aspectos (que no forman parte de la invención reivindicada) se refieren a la administración de uno o más compuestos de fórmula I para tratar el cáncer. Los compuestos se pueden administrar en solitario o junto con otras terapias contra el cáncer.

35 [0010] La exposición a la adenosina puede promover el crecimiento y la migración de las células cancerosas, y se produce adenosina por el metabolismo del ATP. Ciertos aspectos de la presente exposición se refieren a una serie de análogos químicos del antagonista del receptor de adenosina 8-etoxi-9-etil-9H-purin-6-amina (ANR94, antagonista de A2A). Estos compuestos son inhibidores de la migración y el crecimiento de las células cancerosas. En ciertos aspectos, los análogos químicos del antagonista del receptor de adenosina 8-etoxi-9-etil-9H-purin-6-amina tienen una fórmula general de fórmula II (no forma parte de la invención reivindicada), que incluye los compuestos P7-P10 (Tabla 1).



Fórmula II

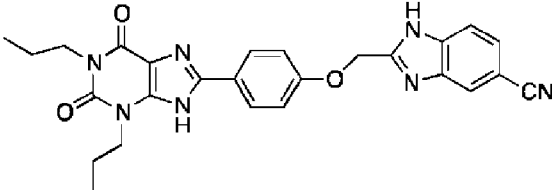
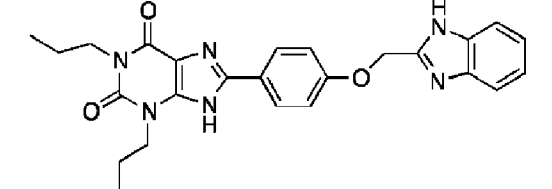
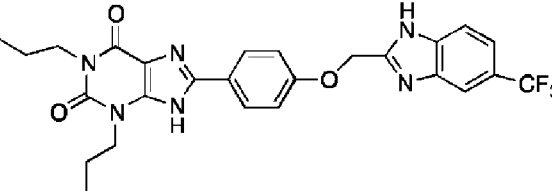
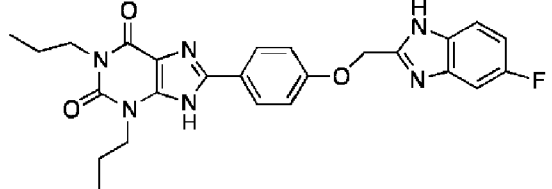
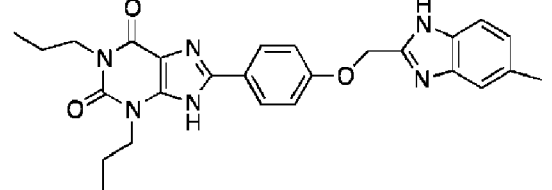
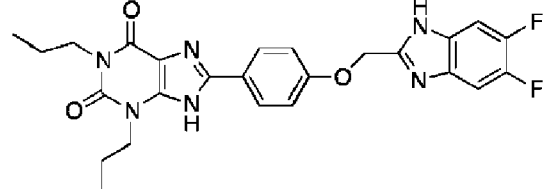
45

**[0011]** Ciertos aspectos de la presente exposición se refieren a compuestos de fórmula II, en la que R<sub>3</sub> se selecciona de entre dihalometilo, cicloalquilo C3 a C5 o tetrahidrofurano. En ciertos aspectos, R<sub>3</sub> es difluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo o β-tetrahidrofurano.

5 **[0012]** Ciertos aspectos de la presente exposición (que no forman parte de la invención reivindicada) se refieren a la administración de uno o más compuestos que tienen una fórmula de fórmula II para tratar el cáncer. Los compuestos se pueden administrar en solitario o junto con compuestos con la Fórmula I y/u otras terapias contra el cáncer.

10 **[0013]** En ciertos aspectos (que no forman parte de la invención reivindicada), uno o más compuestos que tienen una fórmula de fórmula I y/o de fórmula II se administran a un sujeto que necesita un tratamiento contra el cáncer. En ciertos aspectos, los compuestos de fórmula I y/o la Fórmula II se administran dentro de un periodo de 1, 5, 10, 20, 30 o 60 minutos u horas entre sí. En un aspecto adicional, los compuestos se administran al mismo tiempo. En otro aspecto, uno o más compuestos de fórmula I se administran antes, durante o después de la administración de uno o más compuestos de fórmula II.

Tabla 1. Lista de compuestos representativos.

Código compuesto	Estructura
P1	
P2	
P3	
P4	
P5	
P6	

a continuación

Código compuesto	Estructura
P7 (no forma parte de la invención reivindicada)	
P8 (no forma parte de la invención reivindicada)	
P9 (no forma parte de la invención reivindicada)	
P10 (no forma parte de la invención reivindicada)	

**[0014]** En ciertos aspectos, un sujeto o paciente tiene cáncer de vejiga, sangre, masa ósea, médula ósea, cerebro, mama, colorrectal, esófago, gastrointestinal, cabeza, riñón, hígado, pulmón, nasofaringe, cuello, ovario, páncreas, próstata, piel, estómago, testículo, lengua o útero. En un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de pulmón, mama o próstata. En aspectos particulares, el cáncer es un cáncer metastásico, tal como una metástasis ósea. En ciertos aspectos, el cáncer se identifica como en riesgo de metástasis o con propensión a metastatizar, o no hay indicios de que el cáncer haya metastatizado hasta el momento. En ciertos aspectos, la identificación de un cáncer con riesgo de metástasis se basa en la valoración de una biopsia del tumor.

**[0015]** En ciertas realizaciones, los fármacos de bifosfonatos pueden excluirse explícitamente de la invención reivindicada debido a su potencial toxicidad in vivo.

**[0016]** Como se utiliza en la presente memoria, un “inhibidor” puede ser un compuesto químico que puede reducir la actividad o la función de una proteína. Un inhibidor, por ejemplo, puede inhibir directa o indirectamente la actividad de una proteína. La inhibición directa se puede lograr, por ejemplo, mediante la unión a una proteína y evitando de este modo la actividad de la proteína, o inhibiendo una actividad enzimática o de otro tipo de la proteína de forma competitiva, no competitiva o acompetitiva. La inhibición indirecta se puede lograr, por ejemplo, mediante la unión al objetivo previsto de una proteína, tal como un receptor o un compañero de unión, bloqueando o reduciendo de este modo la actividad de la proteína.

**[0017]** El término “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad eficaz, en las dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico o profiláctico deseado. Una “cantidad eficaz” de un agente anticanceroso, con referencia a la disminución del crecimiento o la migración de las células cancerosas, significa una cantidad capaz de reducir, en cierta medida, el crecimiento de algunas células cancerosas o tumorales, o de inhibir la capacidad de una célula cancerosa o tumoral para migrar o invadir tejido no tumoral, tal como la masa ósea. El término incluye una cantidad capaz de provocar un efecto inhibidor del crecimiento, citostático y/o citotóxico, y/o la apoptosis de las células cancerosas o tumorales.

**[0018]** Una “cantidad terapéuticamente eficaz”, con referencia al tratamiento del cáncer, significa una cantidad capaz de provocar uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibición, hasta cierto punto, del crecimiento del cáncer o del tumor, incluida la ralentización del crecimiento o la detención completa del crecimiento; (2) reducción del número de células cancerosas o tumorales; (3) reducción del tamaño del tumor; (4) inhibición (es decir, reducción, ralentización o detención completa) de la infiltración de células cancerosas o tumorales en órganos periféricos; (5) inhibición (es

decir, reducción, ralentización o detención completa) de la metástasis; (6) aumento de la respuesta inmunitaria antitumoral, que puede resultar en la regresión o el rechazo del tumor, aunque no es necesario que lo haga, o (7) alivio, en cierta medida, de uno o más síntomas asociados al cáncer o tumor. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar según factores tales como la patología, la edad, el sexo y el peso del individuo, así como de la capacidad de uno o más agentes anticancerosos para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una “cantidad terapéuticamente eficaz” es también una en la que cualquiera de los efectos negativos o tóxicos estén compensados por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

**[0019]** Las frases “tratar el cáncer” y “tratamiento del cáncer” hacen referencia a disminuir, reducir o inhibir la replicación de las células cancerosas; disminuir, reducir o inhibir la diseminación (formación de metástasis) del cáncer; disminuir el tamaño del tumor; reducir el número de tumores (es decir, reducir la carga tumoral); disminuir o reducir la cantidad de células cancerosas en el cuerpo; prevenir la recurrencia del cáncer después de la extirpación quirúrgica u otras terapias contra el cáncer; o mejorar o aliviar los síntomas de la enfermedad causada por el cáncer.

**[0020]** Otras realizaciones de la invención se describen a lo largo de esta solicitud. Cualquier realización analizada con respecto a un aspecto de la invención se aplica también a otros aspectos de la invención y viceversa. Se entiende que cada realización descrita en la presente memoria es una realización de la invención que se puede aplicar a todos los aspectos de la invención. Se contempla que cualquier realización analizada en la presente memoria pueda implementarse con respecto a cualquier método o composición de la invención, y viceversa. Asimismo, las composiciones y los kits de la invención se pueden utilizar para lograr los métodos de la invención.

**[0021]** El uso de la palabra “un” o “uno” cuando se utiliza junto con el término “que comprende” en las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva puede significar “uno”, pero también es coherente con el significado de “uno o más”, “al menos uno” y “uno o más de uno”.

**[0022]** A lo largo de esta aplicación, el término “aproximadamente” se utiliza para indicar que un valor incluye la desviación estándar de error para el dispositivo o método empleado para determinar el valor.

**[0023]** El uso del término “o” en las reivindicaciones se utiliza para significar “y/o”, salvo que se indique explícitamente que se refieren solo a alternativas o que las alternativas son mutuamente excluyentes, aunque la exposición respalda una definición que se refiere solo a alternativas y “y/o”.

**[0024]** Como se utiliza en esta memoria descriptiva y en la (s) reivindicación(es), las palabras “que comprende” (y cualquier forma de comprender, tal como “comprende” y “comprenden”), “que tiene” (y cualquier forma de tener, tal como “tiene” y “tienen”), “que incluye” (y cualquier forma de incluir, tal como “incluye” e “incluyen”) o “que contiene” (y cualquier forma de contener, tal como “contiene” y “contienen”) son inclusivos o abiertos terminado y no excluye elementos adicionales no recitados o etapas del método.

**[0025]** Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, se dan solo a modo de ilustración, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada.

#### 45 Descripción de los dibujos

**[0026]** Los siguientes dibujos forman porción de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de la presente invención. La invención puede entenderse mejor haciendo referencia a uno o más de estos dibujos junto con la descripción detallada de las realizaciones de memoria descriptiva presentadas en la presente memoria.

Figura 1. Ensayo de migración celular en Transwell con células humanas de cáncer de mama MDA-MB-231.

Figura 2. Ensayo de crecimiento independiente de anclaje en agar blando de células MDA-MB-231

Figura 3. Ensayo de xenoinjerto en la almohadilla de grasa mamaria

#### Descripción

**[0027]** Ciertas realizaciones se refieren a compuestos que tienen una fórmula química de fórmula I, por ejemplo P1, P2, P3, P4, P5 o P6 (Tabla 1). Estos compuestos son análogos químicos del análogo no hidrolizable del ATP, el 5'-[γ-tio]trifosfato de adenosina (ATPγS).

**[0028]** Otros aspectos de la presente exposición se refieren a compuestos que tienen una fórmula química de fórmula II, por ejemplo P7, P8, P9 o P10, los cuales son análogos químicos del antagonista del receptor de adenosina 8-etoxi-9-etil-9H-purin-6-amina (ANR94, antagonista de A2A) (Tabla 1). Los estudios han demostrado que los

compuestos tienen efectos inhibidores sobre la migración celular. En el ensayo de migración celular en Transwell de células humanas de cáncer de mama MDA-MB-231, los 10 compuestos, especialmente P2, P3, P4, P5 y P9, mostraron efectos inhibidores sobre la migración celular. A 50 µM, ninguno de los compuestos ejerció ninguna toxicidad para la célula.

**[0029]** Se realizaron ensayos con agar blando para determinar el crecimiento celular independiente del anclaje de las células MDA-MB-231 con los compuestos P1-P10 y se descubrió que los compuestos P2 y P3 eran los más eficaces. Se produjo una disminución del 30 % y el 65 % en las colonias celulares en comparación con el control para P2 y P3, respectivamente (Figura 2).

**[0030]** Por añadidura, se llevaron a cabo ensayos de xenoinjerto en la almohadilla de grasa mamaria con células MDA-MB-231. Se xenoinjertaron células MDA-MB-231 en almohadillas de grasa mamaria de ratones nulos. Después de la aparición de los nódulos tumorales, se inyectaron compuestos experimentales (p. ej., P3) en estos ratones (500 µl de una solución de 400 µM). El tamaño del tumor de los ratones que recibieron un compuesto experimental se comparó con el de los ratones de control (es decir, los ratones a los que se había administrado el vehículo sin el compuesto experimental). Después de 15 días, el tamaño del tumor en los ratones que recibieron P3 se redujo más del 50 % en comparación con los que no lo recibieron (Figura 3).

**[0031]** En ciertos aspectos, los compuestos que tienen la Fórmula I y/o la Fórmula II (p. ej., los compuestos P1-P10) pueden utilizarse para inhibir la proliferación y/o migración de las células cancerosas. En ciertos aspectos, el cáncer es un cáncer de vejiga, sangre, masa ósea, médula ósea, cerebro, mama, colorrectal, esófago, gastrointestinal, cabeza, riñón, hígado, pulmón, nasofaringe, cuello, ovario, páncreas, próstata, piel, estómago, testículo, lengua o útero. En un aspecto adicional, el cáncer es cáncer de mama. Y aún en otro aspecto, el cáncer es un cáncer de próstata. En realizaciones particulares, el cáncer es un cáncer metastásico, p. ej., un cáncer que ha metastatizado o ha migrado a la masa ósea, o está en riesgo de hacerlo.

**[0032]** Ciertos aspectos de la presente exposición hacen referencia a composiciones que comprenden uno o más compuestos que tienen una fórmula química de fórmula I y/o de fórmula II (p. ej., P1-P2) en una formulación farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, en la preparación de un medicamento también se incluye el uso de uno o más compuestos descritos en la presente memoria. Tales composiciones se pueden utilizar en el tratamiento de una variedad de cánceres. En ciertas realizaciones, el tratamiento es para un cáncer metastásico, p. ej., cáncer de pulmón, mama o próstata.

**[0033]** Los compuestos descritos en la presente memoria pueden estar formulados en composiciones terapéuticas en una variedad de formas farmacéuticas tales como, aunque no de forma limitativa, soluciones o suspensiones líquidas, comprimidos, pastillas, polvos, supositorios, microcápsulas o microvesículas poliméricas, liposomas y soluciones inyectables o infundibles. La forma preferida depende del modo de administración y de la enfermedad particular a la que se dirige. Las composiciones también incluyen preferiblemente vehículos, portadores o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, bien conocidos en la técnica.

**[0034]** Los componentes de formulación aceptables para las preparaciones farmacéuticas no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas. Además de los compuestos descritos en la presente memoria, las composiciones pueden contener componentes para modificar, mantener o conservar, por ejemplo, el pH, osmolaridad, viscosidad, transparencia, color, isotonicidad, olor, esterilidad, estabilidad, tasa de disolución o liberación, adsorción o penetración de la composición. Los materiales adecuados para formular composiciones farmacéuticas incluyen, aunque no de forma limitativa, aminoácidos (tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina); antimicrobianos; antioxidantes (tales como ácido ascórbico, sulfito de sodio o hidrogenosulfito de sodio); tampones (tales como acetato, borato, bicarbonato, tris-HCl, citratos, fosfatos u otros ácidos orgánicos); agentes de carga (tales como manitol o glicina); agentes quelantes (tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)); agentes complejantes (tales como cafeína, polivinilpirrolidona, beta-ciclodextrina o hidroxipropil-beta-ciclodextrina); materiales de carga; monosacáridos; disacáridos; y otros carbohidratos (tales como glucosa, manosa o dextrinas); proteínas (tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas); agentes de coloración, saborizantes y diluyentes; agentes emulsionantes; polímeros hidrófilos (tales como polivinilpirrolidona); polipéptidos de bajo peso molecular; contraiones formadores de sal (tales como sodio); conservantes (tales como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol fenético, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico o peróxido de hidrógeno); disolventes (tales como glicerina, propilenglicol o polietilenglicol); alcoholes de azúcar (tales como manitol o sorbitol); agentes de suspensión; tensioactivos o agentes humectantes (tales como plurónicos, PEG, ésteres de sorbitán, polisorbato 20, polisorbato 80, tritón, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal); agentes potenciadores de la estabilidad (tales como sacarosa o sorbitol); agentes potenciadores de la tonicidad (tales como haluros de metales alcalinos, preferiblemente cloruro de sodio o potasio, manitol o sorbitol); vehículos de suministro; diluyentes; excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos. (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 th Ed., (A. R. Gennaro, ed.), 1990, Mack Publishing Company).

**[0035]** Los componentes de la formulación están presentes en concentraciones que son aceptables para el sitio de administración. Se utilizan tampones de forma ventajosa para mantener la composición en un pH fisiológico o en un pH ligeramente inferior, típicamente dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,5,

o, alternativamente, entre aproximadamente 5,0 y 8,0. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender un tampón tris de aproximadamente pH 6,5-8,5, o un tampón de acetato de aproximadamente pH 4,0-5,5, que puede incluir adicionalmente sorbitol o un sustituto adecuado del mismo.

5 **[0036]** La composición farmacéutica que se va a utilizar para la administración in vivo es típicamente estéril. La esterilización se puede llevar a cabo mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. Si la composición está liofilizada, la esterilización se puede llevar a cabo antes o después de la liofilización y la reconstitución. La composición para administración parenteral puede estar almacenada en forma liofilizada o en una solución. En ciertas realizaciones, las composiciones parenterales se colocan en un contenedor que tiene una abertura de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica, o una jeringa estéril precargada y lista para utilizarse en la inyección.

15 **[0037]** Las composiciones anteriores se pueden administrar utilizando modos de administración convencionales, que incluyen, aunque no de forma limitativa, administración intravenosa, intraperitoneal, oral, intralinfática, subcutánea, intraarterial, intramuscular, intrapleural, intratecal, así como por perfusión a través de un catéter regional. La presente invención también contempla la administración local a un tumor o una metástasis en cuestión. Cuando se administran las composiciones mediante inyección, la administración puede realizarse mediante infusión continua o mediante bolos únicos o múltiples. En la administración parenteral, los agentes pueden administrarse en una solución acuosa parenteralmente aceptable y exenta de pirógenos que comprende el compuesto deseado en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un vehículo particularmente adecuado para la inyección parenteral es el agua destilada estéril, en la que uno o más agentes anticancerosos se formulan como una solución isotónica estéril, debidamente conservada.

25 **[0038]** Una vez que se ha formulado la composición farmacéutica de la invención, se puede almacenar en viales estériles como una solución, suspensión, gel, emulsión, sólido o como polvo deshidratado o liofilizado. Tales formulaciones se pueden almacenar en una forma lista para utilizar o en una forma (p. ej., liofilizada) que se reconstituye antes de la administración.

30 **[0039]** Si se desea, se pueden utilizar estabilizadores que se emplean convencionalmente en composiciones farmacéuticas, tales como sacarosa, trehalosa o glicina. Típicamente, tales estabilizadores se añadirán en una cantidad minoritaria que varía de, por ejemplo, aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,5 % (p/v). También se pueden añadir estabilizadores de tensioactivos, tales como TWEEN®-20 o TWEEN®-80 (ICI Americas, Inc., Bridgewater, N.J., EE. UU.), en cantidades convencionales.

35 **[0040]** Los componentes utilizados para formular las composiciones farmacéuticas son preferiblemente de alta pureza y están prácticamente exentos de contaminantes potencialmente perniciosos (p. ej., al menos de calidad alimentaria nacional (NF), generalmente al menos de calidad analítica y, más típicamente, al menos de calidad farmacéutica). Es más, las composiciones destinadas al uso in vivo son usualmente estériles. En la medida en que un compuesto dado deba sintetizarse antes de su uso, el producto resultante típicamente está prácticamente exento de cualquier agente potencialmente tóxico. Las composiciones para la administración parenteral también son estériles, sustancialmente isotónicas y fabricadas en condiciones de GMP.

45 **[0041]** En los compuestos descritos en la presente memoria, en solitario o como parte de una composición farmacéutica, tales dosificaciones están entre aproximadamente 0,001 mg/kg y 1 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 1 y 100 µg/kg de peso corporal, lo más preferiblemente entre 1 y 10 µg/kg de peso corporal. En ciertos aspectos, los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse a pacientes por infusión en dosificaciones diarias a tasas que varían de 20, 25, 30, 35, 40 a 30, 35, 40, 45, 50 µg/kg/min (incluidos todos los valores e intervalos entre estos) durante hasta 8 horas, incluidas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 horas. Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar por vía oral a aproximadamente 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60 a 50, 60, 70, 80, 90, 100 µg/kg o mg/kg de peso corporal por día. En ciertos aspectos, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar aproximadamente de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día.

55 **[0042]** Las dosificaciones terapéuticamente eficaces las determinará fácilmente un experto en la técnica y dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, la salud del paciente y su respuesta al tratamiento, la edad, peso, altura y sexo del paciente, historial médico previo y el juicio del médico responsable.

60 **[0043]** En algunos métodos (que no forman parte de la invención reivindicada) de la exposición, la célula cancerosa es una célula tumoral. La célula cancerosa puede estar en un paciente. El paciente puede tener un tumor sólido. En tales casos, las realizaciones pueden implicar adicionalmente la realización de una cirugía en el paciente, tal como la extirpación total o parcial del tumor. Las composiciones se pueden administrar al paciente antes, después o al mismo tiempo que la cirugía. En realizaciones adicionales, la administración a los pacientes puede ser también por vía directa, endoscópica, intratraqueal, intratumoral, intravenosa, intralesional, intramuscular, intraperitoneal, regional, percutánea, tópica, intrarterial, intravesical o subcutánea. Las composiciones terapéuticas se pueden administrar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más veces, y se pueden administrar cada

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 horas; o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días; o cada 1, 2, 3, 4, 5 semanas, o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses.

**[0044]** Los métodos para tratar el cáncer pueden incluir además administrar al paciente quimioterapia o radioterapia, a veces más de una vez. La quimioterapia incluye, aunque no de forma limitativa, cisplatino (CDDP), carboplatino, procarbazona, clormetina, ciclofosfamida, camptotecina, ifosfamida, melfalán, clorambucil, busulfán, nitrosourea, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, plicomicina, mitomicina, etopósido (VP16), tamoxifeno, taxotere, taxol, transplatino, 5-fluorouracilo, vincristina, vinblastina, metotrexato, gemcitabina, oxaliplatino, irinotecán, topotecán o cualquier variante análoga o derivada de los mismos. La radioterapia incluye, aunque no de forma limitativa, la irradiación con rayos X, la irradiación UV, la irradiación  $\gamma$ , la radiación con haces de electrones o las microondas. Es más, se puede administrar a una célula o a un paciente un agente estabilizador de microtúbulos que incluye, aunque no de forma limitativa, taxano, como parte de los métodos incluidos en la exposición. Se contempla específicamente que cualquiera de los compuestos o derivados o análogos pueda utilizarse con estas terapias combinadas.

**[0045]** A continuación se proporcionan diversas definiciones químicas referidas a dichos compuestos.

**[0046]** Como se utiliza en la presente memoria, el término “fluoro” designa -F; el término “ciano” significa -CN; el término “metilo” significa -CH<sub>3</sub>; el término “difluorometilo” significa -CF<sub>2</sub>H; el término “trifluorometilo” significa -CF<sub>3</sub>; el término “ciclopropilo” se refiere a un anillo de cicloalquilo saturado de tres miembros; el término “ciclobutilo” se refiere a un anillo de cicloalquilo saturado de cuatro miembros; y el término “ $\beta$ -tetrahidrofurano” se refiere a un anillo de heterociclilo saturado de cinco miembros con O como heteroátomo y que está sustituido en el carbono  $\beta$  respecto al heteroátomo.

**[0047]** Como se utiliza en la presente memoria, el término “halo” designa -F, -Cl, -Br o -I; el término “mercapto” significa -SH; el término “ciano” significa -CN; el término “azido” significa -N<sub>3</sub>, y el término “hidroxi” significa -OH.

**[0048]** El término “alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia, salvo que se indique lo contrario, a una cadena de carbono ramificada o lineal (es decir, no ramificada), que puede estar totalmente saturada, monosaturada o poliinsaturada. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los grupos alquilo saturados incluyen los que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono (alqueno) y los que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono (alquino). Los grupos -CH<sub>3</sub>(Me), -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(Et), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(*n*-Pr), -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(*iso*-Pr), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(*n*-Bu), -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(*sec*-butilo), -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(*iso*-butilo), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(*terc*-butilo), -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(*neo*-pentilo) son todos ejemplos no limitativos de grupos alquilo.

**[0049]** El término “heteroalquilo”, por sí mismo o junto con otro término, significa, salvo que se indique lo contrario, una cadena lineal o ramificada que tiene al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, S, P y Si. En ciertos aspectos de la presente exposición, los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en O y N. El (Los) heteroátomo(s) pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Pueden ser consecutivos hasta dos heteroátomos. Los siguientes grupos son todos ejemplos no limitativos de grupos heteroalquilo: trifluorometilo, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

**[0050]** Los términos “cicloalquilo” y “heterociclilo”, por sí mismos o junto con otros términos, significan versiones cíclicas de “alquilo” y “heteroalquilo”, respectivamente. De forma adicional, en el heterociclilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula.

**[0051]** El término “arilo” hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado aromático poliinsaturado. Los grupos arilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (p. ej., de 2 a 3 anillos que están fusionados entre sí o unidos covalentemente). El término “heteroarilo” hace referencia a un grupo arilo que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. Un grupo de heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitativos de grupos de arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos de arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables que se describen más abajo.

**[0052]** En la presente memoria, se describen diversos grupos como sustituidos o no sustituidos (es decir, opcionalmente sustituidos). Los grupos opcionalmente sustituidos pueden incluir uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, oxo, carbamoilo, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido

o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En ciertos aspectos, los sustituyentes opcionales pueden sustituirse además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamilo, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)<sub>2</sub>amino, alquilsulfino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. Los sustituyentes opcionales ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa: -OH, oxo (=O), -Cl, -F, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, bencilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -S(alquilo C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -O(alquilo C<sub>1-4</sub>).

**[0053]** El término “sales farmacéuticamente aceptables”, como se utiliza en la presente memoria, hace referencia a sales de compuestos de esta invención que son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen aquellas sales preparadas por reacción de un compuesto de esta invención con un ácido orgánico o inorgánico, o una base orgánica, dependiendo de los sustituyentes presentes en los compuestos de la invención.

**[0054]** Los ejemplos no limitativos de ácidos inorgánicos que pueden utilizarse para preparar sales farmacéuticamente aceptables incluyen: ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosforoso y similares. Los ejemplos de ácidos orgánicos que pueden utilizarse para preparar sales farmacéuticamente aceptables incluyen: ácidos monocarboxílicos y dicarboxílicos alifáticos, tales como ácido oxálico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo y heteroátomos, ácidos sulfúricos alifáticos y aromáticos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos incluyen por lo tanto clorhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, yoduro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno, acetato, propionato, formiato, oxalato, citrato, lactato, p-toluenosulfonato, metanosulfonato, maleato y similares.

**[0055]** Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas también pueden formarse haciendo reaccionar los agentes de la invención con una base orgánica tal como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales formadas entre los grupos carboxilato o sulfonato que se encuentran en algunos de los compuestos de esta invención y cationes inorgánicos, tales como sodio, potasio, amonio o calcio, o cationes orgánicos tales como isopropilamonio, trimetilamonio, tetrametilamonio e imidazolio.

**[0056]** Debe reconocerse que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítico, siempre que la sal, en su conjunto, sea farmacológicamente aceptable.

**[0057]** Se presentan ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (2002).

**[0058]** Se contempla que cualquier realización analizada en esta memoria descriptiva pueda implementarse con respecto a cualquier método o composición de la invención, y viceversa. Asimismo, las composiciones de la invención se pueden utilizar para lograr los métodos de la invención.

## I. Ejemplos

**[0059]** Los siguientes ejemplos, así como las figuras, se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica deben apreciar que las técnicas expuestas en los siguientes ejemplos representan técnicas que el inventor ha descubierto que funcionan bien en la práctica de la invención y, por lo tanto, puede considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, esos expertos en la técnica, a la luz de la presente exposición, deberán apreciar que pueden realizarse muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y seguir obteniendo un resultado igual o similar sin abandonar el ámbito de la invención.

### A. Materiales y métodos

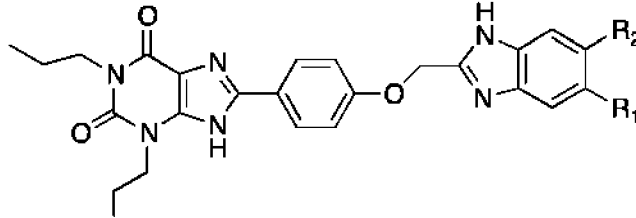
**[0060]** *Líneas celulares y cultivos celulares.* Se cultivaron células MDA-MB-231 en medio modificado McCoy's 5A (Gibco) suplementado con un 10 % de FBS (Hyclone). Se cultivaron células Py8119 en medio nutritivo F12K (Gibco) suplementado con un 5 % de Fetal Clone II (Fisher Scientific). Todas las líneas celulares se incubaron en una incubadora con 5 % de CO<sub>2</sub> a 37 °C.

**[0061]** *Ensayo de migración celular.* Los ensayos de migración se realizaron en insertos de filtro de membrana Transwell en placas de cultivo hístico de 24 pocillos (BD Biosciences, San Jose, CA, EE. UU.). Los insertos de filtro de membrana Transwell contenían membranas de policarbonato de 6,5 mm de diámetro, 8 µm de tamaño de poro y 10 nm de espesor. Se añadieron 500 microlitros de suspensiones de células de cáncer de mama al lado superior de los insertos en una densidad de 10 × 10<sup>4</sup> células por inserto y se añadieron 750 µl de CM con o sin otros compuestos a los pocillos inferiores. Las células se incubaron a 37 °C durante 18-20 h. Las células que no migraron a través de los filtros se eliminaron con hisopos de algodón y las células que migraron a través de los insertos se fijaron y tiñeron con Hema 3 Stat Pack (Fisher Scientific). El número de células migradas en 5 campos de visión por inserto se contó bajo un microscopio de luz con un aumento de 10X.

- 5 **[0062]** *Ensayo de formación de colonias de agar blando.* Para el crecimiento celular independiente del anclaje, se sembraron células MDA-MB-231 en agarosa al 0,4 % con medio completo suplementado con 50  $\mu$ M de compuesto (P1 a P10) sobre una base de agarosa al 0,8 % suplementada con medio completo. Las células se mantuvieron durante aproximadamente 2 semanas antes de teñirlas con violeta de p-yodonitrotetrazolio (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Se capturaron imágenes con un escáner y se contó el número de colonias.
- 10 **[0063]** *Animales.* Se utilizaron ratones nude hembra atímicos de cuatro semanas de edad (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN, EE. UU.) para las inyecciones de la almohadilla de grasa mamaria. Se utilizaron ratones C57bl/6 hembra de cuatro a cinco semanas de edad para las inyecciones intratibiales. Los animales se mantuvieron bajo el cuidado y la supervisión del centro de investigación con animales de laboratorio del Health Science Center en la Universidad de Texas, San Antonio, Texas. El protocolo animal fue aprobado y supervisado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales.
- 15 **[0064]** *Experimento de xenoinjerto in vivo.* Se inyectaron células MDA-MB-231 por vía subcutánea en la almohadilla de grasa mamaria de ratones nude hembra atímicos nu/nu de 4 semanas de edad. Cada ratón recibió una inoculación subcutánea bilateral en las áreas izquierda y derecha de la almohadilla adiposa mamaria inguinal con 100  $\mu$ l de suspensión celular que contenía  $\sim 1 \times 10^7$  células/ml en un medio exento de suero. Los animales se asignaron a 3 grupos diferentes al azar y se dejó que se formaran tumores sólidos hasta un volumen de aproximadamente 5 mm<sup>3</sup> antes de iniciar los tratamientos. Se administró el compuesto P3 400  $\mu$ mol/500  $\mu$ l de solución salina, o solución salina como control, por vía intraperitoneal (IP) tres veces por semana durante 3 semanas. El crecimiento de los tumores del xenoinjerto se supervisó dos veces por semana y el tamaño del tumor se midió con un calibre en dos dimensiones. Los volúmenes tumorales se calcularon con la ecuación  $V = (L \times W^2) \times 0,5$  (mm<sup>3</sup>), donde L es la longitud y W es la anchura del tumor.
- 20 **[0065]** *Análisis estadístico.* Salvo que se indique lo contrario en las leyendas de las figuras, los datos se presentan como la media  $\pm$ SEM de al menos tres determinaciones. Los asteriscos indican el grado de diferencias significativas en comparación con los controles (\*, P <0,05; \*\*, P <0,01; \*\*\*, P <0,001). Se utilizaron el análisis de varianza unidireccional (ANOVA) y el ensayo de Student Newman-Keuls para comparar los grupos utilizando el software GraphPad Prism 5.04 (GraphPad).
- 25
- 30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula general de fórmula: I



5

Fórmula I

10

donde  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, ciano, alquilo C1 a C3, halo o trifluorometilo.

15

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_1$  se selecciona de entre hidrógeno, ciano, alquilo C1 a C3, halo o trifluorometilo, y  $R_2$  es hidrógeno o halógeno.

20

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde  $R_1$  es hidrógeno, fluoro, metilo, ciano o trifluorometilo.

25

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_1$  es ciano y  $R_2$  es hidrógeno,  $R_1$  es hidrógeno y  $R_2$  es hidrógeno,  $R_1$  es trifluorometilo y  $R_2$  es hidrógeno,  $R_1$  es metilo y  $R_2$  es hidrógeno, y  $R_1$  es fluoro y  $R_2$  es fluoro.

30

5. Uno o más compuestos de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar un cáncer, comprendiendo el método la administración a un paciente oncológico de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la reivindicación 1.

35

6. El uno o más compuestos para su uso según la reivindicación 5, en donde el cáncer es cáncer de mama.

40

7. El uno o más compuestos para su uso según la reivindicación 5, en donde el uno o más compuestos de la reivindicación 1 se administran por vía intravenosa.

45

8. El uno o más compuestos para su uso según la reivindicación 5, en donde el uno o más compuestos de la reivindicación 1 se administran por vía oral.

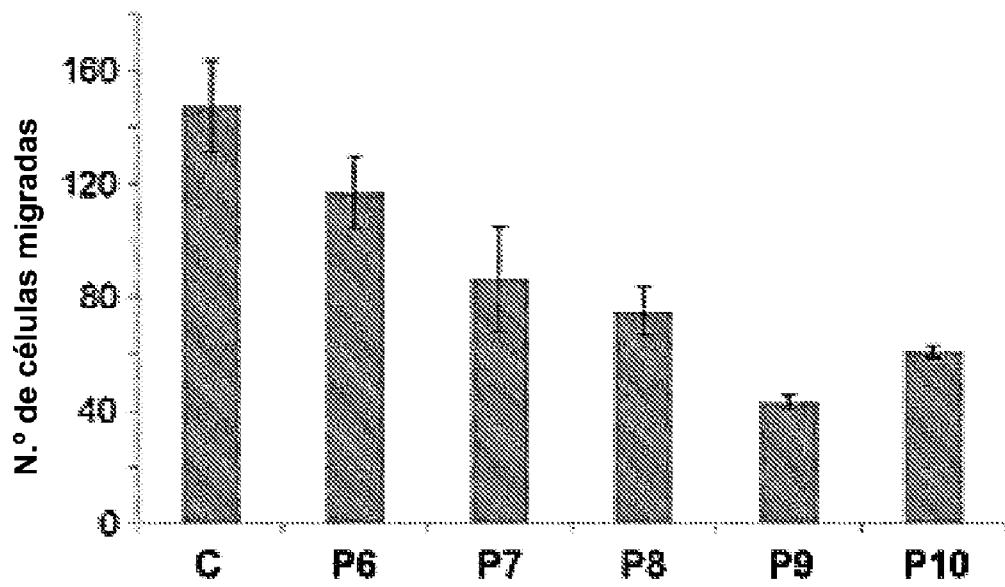
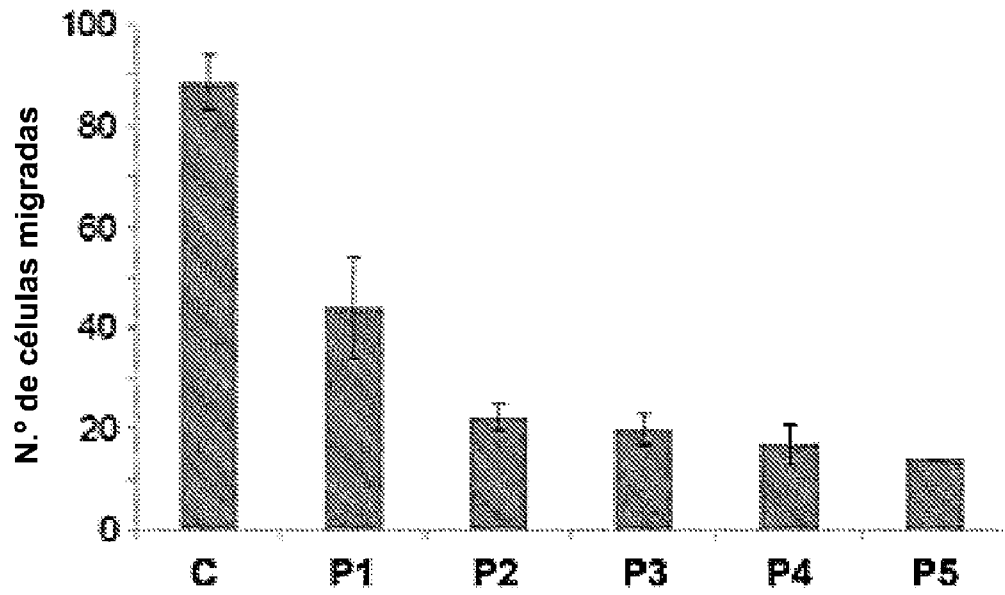


Figura 1

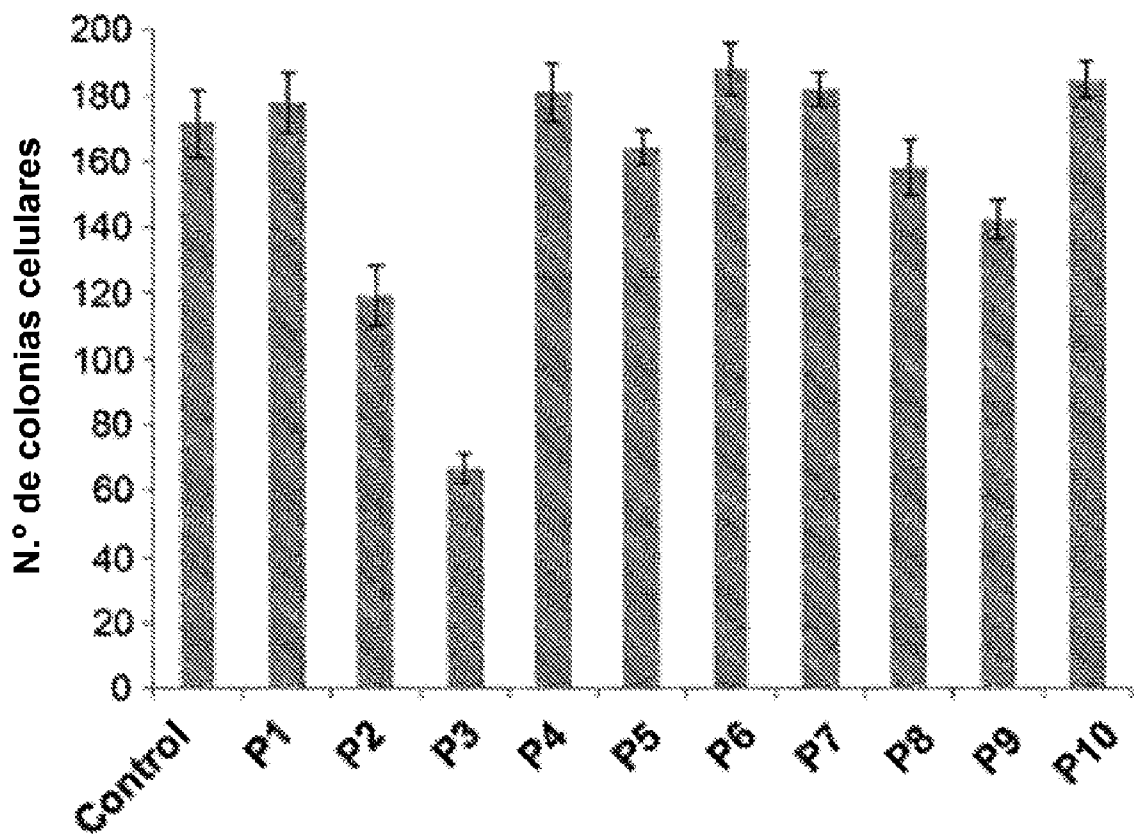


Figura 2

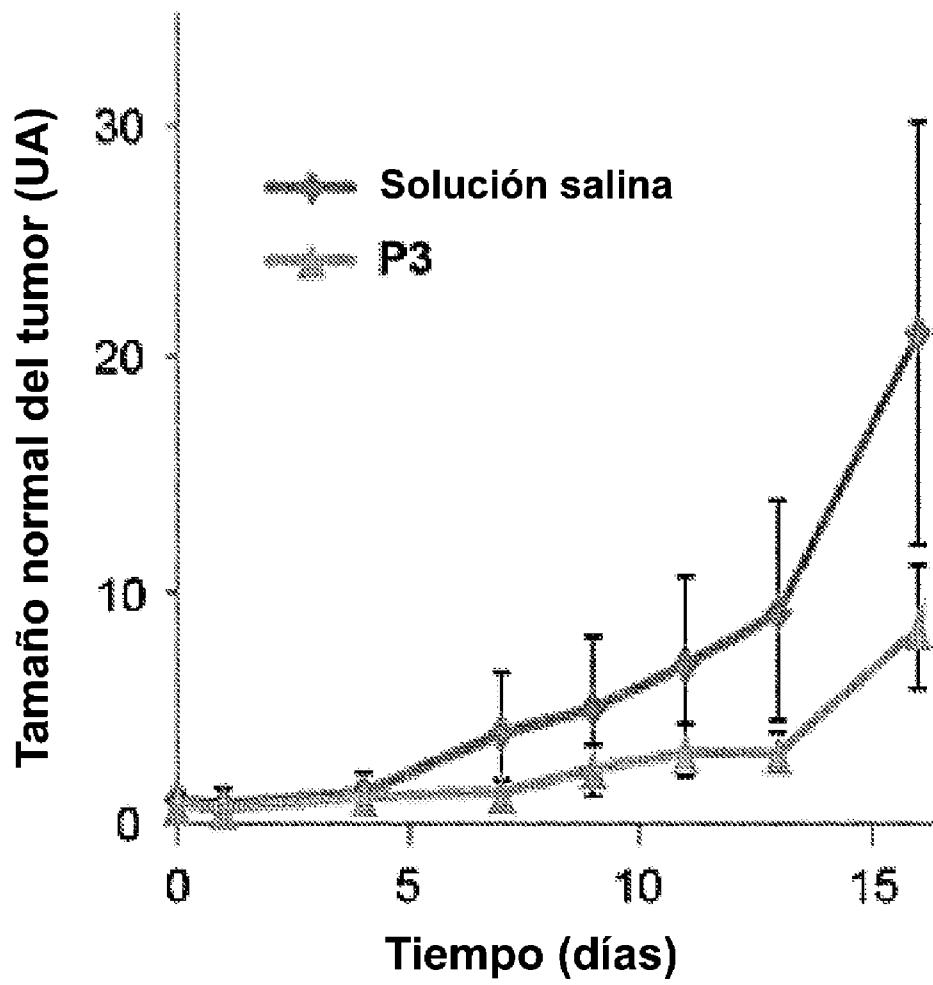


Figura 3