



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 345 930**

(51) Int. Cl.:

C07C 69/76 (2006.01)

C07C 49/105 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03718072 .6**

(96) Fecha de presentación : **27.03.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1494993**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2005**

(54) Título: **Nuevos análogos de curcumina y usos de los mismos.**

(30) Prioridad: **17.04.2002 US 124642**

(73) Titular/es:

**University of North Carolina at Chapel Hill
308 Bynum Hall, Campus Box 4105
Chapel Hill, North Carolina 27599-4105, US
The University of Rochester Medical Center y
AndroScience Corporation**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.10.2010

(72) Inventor/es: **Lee, Kuo-Hsiung;
Ishida, Junko;
Ohtsu, Hironori;
Wang, Hui-Kang;
Itokawa, Hideji;
Chang, Chawnshang y
Shih, Charles, C., Y.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.10.2010

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 345 930 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

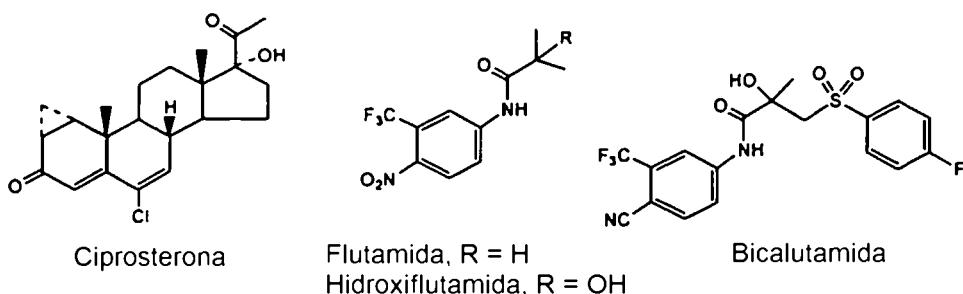
Nuevos análogos de curcumina y usos de los mismos.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos capaces de actuar como antagonistas del receptor de andrógenos, a formulaciones farmacéuticas que los contienen y a procedimientos *in vitro* de uso de los mismos.

10 Antecedentes de la invención

El receptor de andrógenos (AR) es un miembro de una gran familia de factores transcripcionales dependientes de ligandos conocidos como la superfamilia de receptores de esteroides. Chang y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EEUU, 85, 7211-7215 (1988). Beato, M., Cell, 56, 335-344 (1989). Los andrógenos y el AR desempeñan una función importante en el crecimiento de la próstata normal y del cáncer de próstata. El cáncer de próstata representa la malignidad masculina más común en los Estados Unidos. Landis y col., Cancer J. Clin., 48, 6-29 (1998). Recientemente, se han usado ampliamente antiandrógenos tales como hidroxiflutamida (HF) junto con la castración quirúrgica o médica para el tratamiento del cáncer de próstata. Crawford y col., New Engl. J. Med., 321, 419-424 (1989). Varios compuestos, incluyendo ciprosterona, HF y bicalutamida (que se muestra a continuación), se han usado clínicamente en el tratamiento del cáncer de próstata.



35 Gráfico 1. Estructuras de ciproterona, hidroxiflutamida y bicalutamida

40

El antiandrógeno esteroideo sintético ciproterona es uno de los primeros antiandrógenos usados clínicamente en Europa, McLeod, D., G., Cancer, 71, 1046-1049 (1993) pero tiene muchos efectos secundarios. Neumann y col., J. Clin. Oncol., 1, 41-65 (1982). Tanto HF como bicalutamida son antiandrógenos no esteroideos. La bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo más reciente que originalmente se pensaba que tenía una actividad antiandrógena pura sin actividad agonista. Tiene una semi-vida más prolongada (6 días) y una mayor afinidad de unión a AR que HF. Verhelst y col., Clin. Endocrinol., 41, 525-530 (1994). (a) Kelly y col., J. Urol. (1993), 149, 607-609; (b) Scher y col., Prostate Cancer. J. Clin. Oncol., 11, 1566-1572 (1993).

45

Aunque la terapia hormonal antiandrógena se ha usado ampliamente para el tratamiento del cáncer de próstata, algunos antiandrógenos pueden actuar como agonistas de AR, lo cual puede producir "síndrome de abstinencia de antiandrógenos". Miyamoto y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EEUU, 95, 7379-7384 (1998). Una hipótesis aceptada en la actualidad postula que mutaciones en receptores de andrógenos pueden contribuir al porqué HF, el metabolito activo de flutamida, puede activar los genes diana del receptor de andrógenos y estimular el crecimiento de cáncer de próstata. Miyamoto y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EEUU, 95, 7379-7384 (1998). Se usa el mismo mecanismo para explicar el "síndrome de abstinencia de flutamida", en el que los pacientes que experimentan un aumento en el antígeno específico de próstata (PSA) mientras están tomando flutamida tienen una disminución en el PSA después de la retirada del tratamiento. De hecho, HF puede activar los genes diana del receptor de andrógenos, tales como PSA y VTMR-RTL (un gen indicador que expresa el elemento de respuesta a andrógenos), en presencia de ARA70, el primer co-activador del receptor de andrógenos identificado. Yeh y col., The Lancet, 349, 852-853 (1997). Como este síndrome normalmente conduce al fracaso de la terapia de ablación androgénica, es deseable desarrollar mejores antiandrógenos sin actividad agonista.

60

La curcumina diarilheptanoide fenólica (1) es el pigmento principal de la cúrcuma. La curcumina y sus análogos muestran una potente actividad antioxidante, actividad antiinflamatoria, Nurfina y col., Eur. J. Med. Chem., 32, 321-328 (1997), citotoxicidad contra células tumorales, Syu y col., J. Nat. Prod., 61, 1531-1534 (1998), actividades promotoras antitumorales, Sugiyama y col., Biochem. Pharmacol., 52, 519-525 (1996). Ruby y col., Cancer Lett., 94, 79-83 (1995) y actividad antiangiogénica (J.L. Arbiser y col. Mol. Med. 4: 376 (1998)).

65

Se ha informado de dos diarilheptanoides cílicos, 13-oxomiricanol y miricanona, que muestran potentes efectos de promoción antitumoral sobre la carcinogénesis cutánea de ratón iniciada por DMBA e inducida por TPA. Ishida y col., Cancer Lett., 159, 135-140 (2000). En el estudio de la presente invención, se han preparado varios análogos de

curcumina nuevos y se han evaluado para determinar su actividad antagonista frente al AR en presencia del coactivador del receptor de andrógenos, ARA70, usando dos líneas celulares de cáncer de próstata humano, PC-3 y DU-145. Las células PC-3 son células tumorales independientes de andrógenos que no expresan AR funcional. Las células DU-145 son células tumorales independientes de andrógenos que tampoco expresan AR funcional.

5

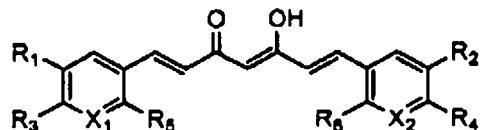
Sumario de la invención

De acuerdo con una realización de la presente invención, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):

10

(I)

15



20 en la que:

20

cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alcoxi, nitro, amino y dialquilamino;

25

cada uno de R₃ y R₄ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidroxilo, alcoxi y -OR₇C(O)R₈, en el que

R₇ es alquíleno de C₁ a C₄ y R₈ es alcoxi;

30

cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halógeno y nitro;

X₁ es N, o X₁ es C unido a un H, alcoxi o nitro; y

X₂ es N, o X₂ es C unido a un H, alcoxi o nitro,

35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea curcumina,

40

para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos.

40

De acuerdo con otras realizaciones más de la presente invención, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto aquejado de calvicie.

45

De acuerdo con otras realizaciones más de la presente invención, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto aquejado de hirsutismo.

50

De acuerdo con otras realizaciones más de la presente invención, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto aquejado de acné.

55

De acuerdo con otras realizaciones más de la presente invención, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto aquejado de un trastorno conductual.

60

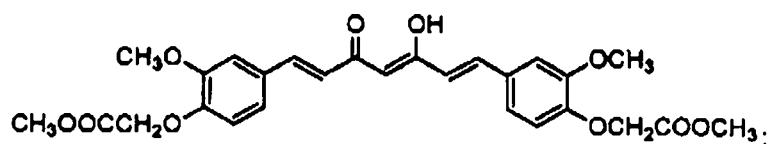
De acuerdo con otras realizaciones más de la presente invención, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para inhibir la espermatogénesis en un sujeto macho.

65

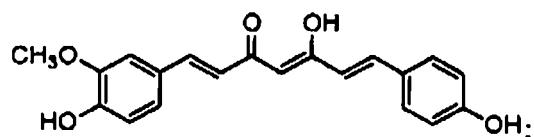
De acuerdo con otras realizaciones más de la presente invención, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos, para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto aquejado de calvicie, para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto aquejado de hirsutismo, para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto aquejado de

acné, para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto aquejado de un trastorno conductual o para su uso en un procedimiento para inhibir la espermatogénesis en un sujeto macho.

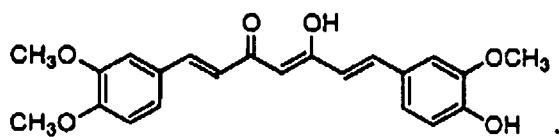
5 De acuerdo con otras realizaciones más de la presente invención, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R_5 y R_6 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halógeno y nitro; en la que R_5 o R_6 es nitro; en la que X_1 es N o X_1 es C unido a un nitro; y X_2 es N o X_2 es C unido a un nitro; en la que X_1 o X_2 es C unido a nitro; en la que R_3 o R_4 es $-OR_7C(O)R_8$; en la que el compuesto de fórmula (I) es:



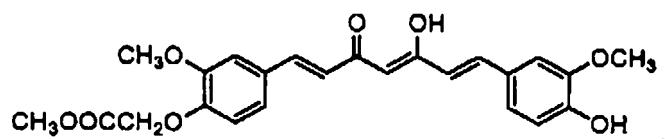
20 en la que compuesto de fórmula (I) es:



30 en la que compuesto de fórmula (I) es:

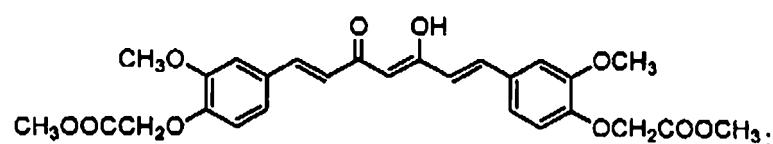


40 en la que compuesto de fórmula (I) es:

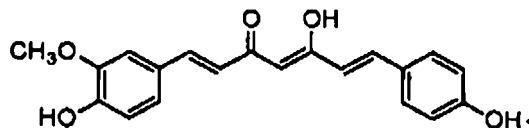


50 y una formulación farmacéutica que comprende dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

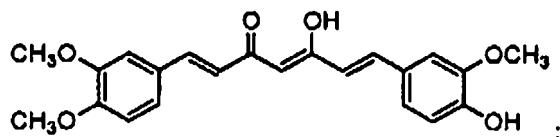
55 De acuerdo con otras realizaciones más de la presente invención, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R_5 y R_6 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halógeno y nitro; en la que R_5 o R_6 es nitro; en la que X_1 es N o X_1 es C unido a un nitro; y X_2 es N o X_2 es C unido a un nitro; en la que X_1 o X_2 es C unido a nitro; en la que R_3 o R_4 es $-OR_7C(O)R_8$; en la que el compuesto de fórmula (I) es:



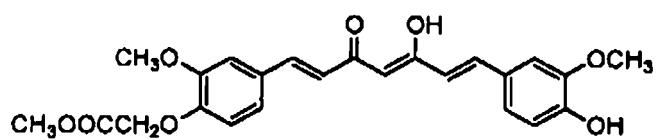
en la que compuesto de fórmula (I) es:



10 en la que compuesto de fórmula (I) es:



20 en la que compuesto de fórmula (I) es:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

De acuerdo con otras realizaciones más de la presente invención, la presente invención proporciona un procedimiento para inducir la actividad antagonista de andrógenos, que comprende poner en contacto una célula *in vitro* con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento. En determinada realización de la invención, el cáncer que puede tratarse con los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, es un cáncer que puede incluir, pero sin limitación, cáncer de piel, cáncer microcítico de pulmón, cáncer testicular, linfoma, leucemia, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de ovario, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado y cáncer de próstata.

40 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra estructuras de análogos de curcumina (1-20);

45 la Figura 2 ilustra estructuras de análogos de curcumina (21-44);

la Figura 3A ilustra la supresión de la actividad de AR de transcripción de VTMR mediada por DHT por hidroxi-flutamida (HF) y compuestos seleccionados;

50 la Figura 3B ilustra la supresión de la actividad de AR de transcripción de VTMR mediada por DHT por hidroxi-flutamida (HF) y compuestos seleccionados; y

la Figura 3C ilustra la supresión de la actividad de AR de transcripción de VTMR mediada por DHT por hidroxi-flutamida (HF) y compuestos seleccionados.

55 Descripción detallada de la invención

La presente invención se describirá ahora más completamente en lo sucesivo en el presente documento con referencia a las figuras adjuntas, que ilustran adicionalmente la invención descrita en el presente documento. Sin embargo, 60 la presente invención puede plasmarse de diferentes formas y no debe considerarse como limitada a las realizaciones expuestas en el presente documento. En su lugar, estas realizaciones se proporcionan de manera que esta divulgación se entenderá y completará, y expresará completamente el alcance de la invención para los expertos en la materia.

La terminología usada en la descripción de la invención del presente documento sólo tiene el propósito de describir 65 realizaciones particulares y no debe interpretarse como una limitación de la invención. Como se usan en la descripción de la invención y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" pretenden incluir asimismo las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

ES 2 345 930 T3

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicas y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

5 El término “alquilo” o “alquilo inferior”, como se usa en el presente documento, se refiere a alquilo de C1 a C4, C6 o C8, que puede ser lineal o ramificado.

“Cicloalquilo” se especifica como tal en el presente documento, y es típicamente cicloalquilo C3, C4, de C5 a C6, o C8.

10 “Alquenilo” o “alquenilo inferior”, como se usa en el presente documento, se refiere igualmente a alquenilo de C2 a C4, y alcoxi o alcoxi inferior, como se usa en el presente documento, se refiere igualmente a alcoxi de C1 a C4.

15 “Alcoxi”, como se usa en el presente documento, se refiere a cadenas oxo-hidrocarburo saturadas, lineales o ramificadas, incluyendo, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y *t*-butoxi.

15 El término “arilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos cíclicos de C3 a C10 tales como fenilo, naftilo y similares. “Halo”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier grupo halógeno, tal como cloro, flúor, bromo o yodo.

20 El término “hidroxialquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a alquilo sustituido con hidroxi, de C1 a C4, lineal o ramificado, es decir, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, etc.

25 El término “aminoalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a alquilo sustituido con amino, de C1 a C4, lineal o ramificado, en el que el término “amino” se refiere al grupo NR'R'', en el que R' y R'' se seleccionan independientemente entre H o alquilo inferior como se ha definido anteriormente, es decir, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, etc.

30 El término “oxialquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a alquilo sustituido con oxígeno, de C1 a C4, es decir, -OCH₃, y el término “oxiarilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos, cíclicos, sustituidos con oxígeno, de C3 a C10.

El término “alquilenodioxi” se refiere a un grupo de fórmula general -OR'O-, -OR'OR'- o -R'OR'OR'- en la que cada R' es independientemente alquilo.

35 “Tratar” o “para tratar”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier tipo de tratamiento que otorgue un beneficio a un paciente aquejado de una enfermedad, incluyendo una mejora en la afección del paciente (por ejemplo, en uno o más síntomas), retraso en la progresión de la enfermedad, prevención o retraso del comienzo de la enfermedad, etc.

40 “Farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, significa que el compuesto o composición es adecuado para la administración a un sujeto para conseguir los tratamientos descritos en el presente documento, sin efectos secundarios excesivamente perjudiciales en virtud de la gravedad de la enfermedad y de la necesidad del tratamiento.

45 “Inhibir”, como se usa en el presente documento, significa que se elimina parcial o completamente un efecto potencial.

50 “Andrógeno”, como se usa en el presente documento, se refiere a hormonas sexuales conocidas generalmente por los expertos en la materia que incluyen, pero sin limitación, testosterona, dihidrotestosterona y androstendiona y compuestos conocidos que actúan en mecanismos similares a andrógenos tales como agonistas del receptor de andrógenos. “Andrógeno” se refiere a una hormona o compuesto, o a una combinación de los mismos.

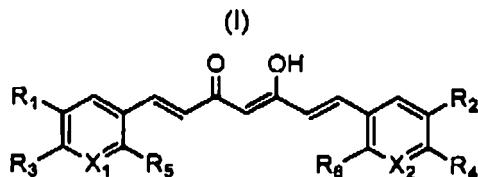
55 “Síndrome de abstinencia de antiandrógenos”, como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno caracterizado bien por ausencia de cambio o bien por un aumento en la concentración de antígeno específico de próstata (PSA) en suero después de la administración de terapia con antiandrógenos, y una disminución posterior de la concentración de PSA observada después de la retirada de la terapia de antiandrógenos.

60 “Antagonista del receptor de andrógenos”, como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que inhibe parcial o completamente la actividad de un agonista del receptor de andrógenos.

65 “Afección relacionada con andrógenos”, como se usa en el presente documento, se refiere a afecciones en las que un andrógeno o combinación de andrógenos desempeña una función en la afección observada.

La presente invención se refiere principalmente al tratamiento de sujetos humanos, pero también puede emplearse para el tratamiento de otros sujetos animales (es decir, mamíferos, aves) para propósitos veterinarios. Se prefieren mamíferos, prefiriéndose particularmente seres humanos.

En general, los compuestos activos de la presente invención comprenden una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



en la que:

15 cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alcoxi, nitro, amino y dialquilamino;

20 cada uno de R₃ y R₄ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidroxilo, alcoxi y -OR₇C(O)R₈, en el que R₇ es alquíleno de C₁ a C₄ y R₈ es alcoxi;

25 cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halógeno y nitro;

X₁ es N, o X₁ es C unido a un H, alcoxi o nitro; y

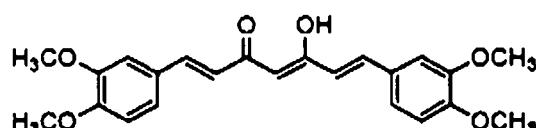
30 X₂ es N, o X₂ es C unido a un H, alcoxi o nitro,

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea curcumina.

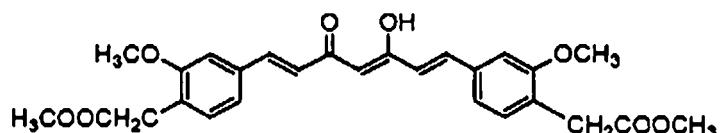
A. Compuestos específicos

30 Los compuestos específicos dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

35 S-1



45 S-2



B. Síntesis de Compuestos

55 Las variaciones sobre los siguientes procedimientos sintéticos generales serán muy evidentes para los expertos en la materia y se considera que están dentro del alcance de la presente invención.

60 En el análisis que se muestra a continuación en esta sección, y más adelante en los Ejemplos, los compuestos 5-8, 10, 11-13, 14-18 y 21-44 no están dentro del alcance de fórmula (I) y el compuesto 1 es curcumina.

65 Las Figuras 1 y 2 muestran las estructuras de análogos de curcumina y derivados de 1,3-diaril-1,3-dicetopropano. La curcumina (1), la demetoxicurcumina (2) y la bisdemetoxicurcumina (3) se obtuvieron por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl₃-MeOH) de curcumina disponible en el mercado (Aldrich), que contenía 2 y 3 como componentes minoritarios. El tratamiento de 1 con diazometano dio la curcumina dimetilada (4) y la curcumina monometilada (9). La metilación de 1 con yoduro de metilo y K₂CO₃ formó el derivado trimetilado 10, en el que también se introdujo un grupo metilo en la posición C-4. Los compuestos 5-8 se sintetizaron por calentamiento de 1-4 con histidina hidrazida, AcOH y p-TsOH durante una noche. La hidrogenación de 1 con Pd al 10%-C dio una mezcla de 11-13. De forma análoga, los compuestos 14-16 y 17-18 se obtuvieron por hidrogenación de 4 y 10, respectivamente. El calentamiento de 1 con cloroacetato de metilo, NaI y K₂CO₃ en acetona formó una mezcla de monometoxicarbonil-

metil éter 18 y bis-metoxicarbonilmethyl éter 19, que se separaron por TLC preparativa (PLC). Los compuestos 21-23 se prepararon de benceno o vanilina y 4-acetyl-5-oxohexanoato de etilo por un procedimiento conocido en la técnica. Pedersen y col., Liebigs Ann. Chem., 1557-1569 (1985). Los compuestos 21-23 constituyen una mezcla inseparable de isómeros tautoméricos ceto-enol. Las síntesis de 24-38 se describen en un documento anterior. Ishida y col., Cancer Lett., 159, 135-140 (2000). Ishida y col., Synthesis and Evaluation of Curcumin Analogues as Cytotoxic Agents. Unpublished data. Los compuestos 39-44 se adquirieron en Aldrich, Inc (Milwaukee, WI).

C. Sales farmacéuticamente aceptables

10 El término “agente activo”, como se usa en el presente documento, incluye las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales que mantienen la actividad biológica deseada del compuesto parental y no confieren efectos toxicológicos indeseados. Son ejemplos de dichas sales (a) sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; y sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido 15 oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naf-talenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico y similares; y (b) sales formadas a partir de aniones elementales tales como cloro, bromo y yodo.

20 Como alternativa, los agentes activos usados para preparar composiciones para la presente invención pueden estar en forma de una base libre farmacéuticamente aceptable de agente activo. Debido a que la base libre del compuesto es menos soluble que la sal, las composiciones de base libre se emplean para proporcionar una liberación más sostenida del agente activo en el área diana. El agente activo presente en el área diana que no se ha disuelto no está disponible para inducir una respuesta fisiológica, pero sirve como un depósito de fármaco biodisponible que se disuelve gradualmente.

D. Formulaciones Farmacéuticas

30 Los análogos de curcumina de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticamente activos y pueden utilizarse en forma a granel. Más preferentemente, sin embargo, estos compuestos se formulan en formulaciones farmacéuticas para la administración. Puede utilizarse cualquiera de varias formulaciones farmacéuticas adecuadas como un vehículo para la administración de los compuestos de la presente invención.

35 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración para el tratamiento de una diversidad de afecciones. En la fabricación de una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención, los compuestos de la presente invención y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, o los derivados de ácidos de cualquiera de ellos (denominados en lo sucesivo “compuesto activo”) típicamente se mezclan, entre otros, con un 40 transportador aceptable. Por supuesto, el transportador debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con cualquier otro ingrediente de la formulación y no debe ser perjudicial para el paciente. El transportador puede ser un sólido o un líquido o ambos, y preferentemente se formula con el compuesto como una formulación monodosis, por ejemplo, un comprimido, que puede contener del 0,5% al 95% en peso del compuesto activo. Uno o más de cada uno de los compuestos activos pueden incorporarse en las formulaciones de la invención, que pueden prepararse por cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia que constan esencialmente de mezclar los componentes, incluyendo opcionalmente uno o más ingredientes auxiliares.

45 Las formulaciones de la invención incluyen las que son adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, bucal (por ejemplo, sublingual), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa) y transdérmica, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de la afección que se trate y de la naturaleza del compuesto activo particular que se use.

50 Las formulaciones adecuadas para la administración pueden estar presentes en unidades separadas, tales como cápsulas, obleas, pastillas para chupar o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del compuesto activo; en forma de un polvo o de gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Dichas formulaciones pueden prepararse por cualquier procedimiento adecuado de farmacia que incluya la etapa de poner en asociación el compuesto activo y un transportador adecuado (que puede contener uno o más ingredientes auxiliares como se ha indicado anteriormente).

60 En general, las formulaciones de la invención se preparan mezclando uniforme e íntimamente el compuesto activo con un transportador líquido o sólido dividido finamente, o ambos, y después, si es necesario, moldeando la mezcla resultante. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse prensando o moldeando un polvo o gránulos que contienen el compuesto activo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos prensados pueden prepararse por compresión, en una máquina adecuada, del compuesto en una forma fluida, tal como un polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o un agente o agentes tensioactivos/dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse por moldeo, en una máquina adecuada, del compuesto en polvo humedecido con un aglutinante líquido inerte.

65 Las formulaciones adecuadas para la administración bucal (sublingual) incluyen pastillas para chupar que comprenden el compuesto activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración parenteral comprenden convenientemente preparaciones acuosas estériles del compuesto activo, siendo las preparaciones preferentemente isotónicas con la sangre del receptor para el que están destinadas. Estas preparaciones pueden administrarse por medio de inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intradérmica. Dichas preparaciones pueden prepararse convenientemente mezclando el compuesto con agua o un tampón de glicina y haciendo la solución resultante estéril e isotónica con la sangre.

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se presentan preferentemente como supositorios monodosis. Éstos pueden prepararse mezclando el compuesto activo con uno o más transportadores sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y después moldeando la mezcla resultante.

Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica en la piel preferentemente toman la forma de una pomada, crema, loción, pasta, gel, pulverización, aerosol o aceite. Los transportadores que pueden usarse incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, potenciadores transdérmicos y combinaciones de dos o más de los mismos.

Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica pueden presentarse en forma de parches separados adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica también pueden suministrarse por iontoporesis (véase, por ejemplo, *Pharmaceutical Research* 3(6):318 (1986)) y típicamente toman la forma de una solución acuosa opcionalmente tamponada del compuesto activo. Las formulaciones adecuadas comprenden tampón citrato o bis\tris (pH 6) o etanol/agua y contienen de 0,01 a 0,2 M de principio activo.

E. Procedimientos de Uso

Además de los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento, la presente invención también proporciona compuestos para su uso en procedimientos terapéuticos. Por ejemplo, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento de inducción de la citotoxicidad contra células tumorales, actividades promotoras antitumorales y actividad antiinflamatoria. Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para inducir la actividad antagonista del receptor de andrógenos. La actividad antagonista del receptor de andrógenos es un medio útil para inhibir el crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos.

Las células cancerosas que pueden inhibirse incluyen células de cáncer de piel, cáncer microcítico de pulmón, cáncer testicular, linfoma, leucemia, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de ovario, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado y cáncer de próstata.

La presente invención también proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar el cáncer en un sujeto aquejado de cáncer. Estos sujetos también incluyen sujetos aquejados de síndrome de abstinencia de antiandrógenos. El procedimiento incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz para el tratamiento del cáncer de un compuesto de las fórmulas de la presente invención. El procedimiento es útil para el tratamiento de una diversidad de células cancerosas que incluyen, pero sin limitación, cáncer de piel, cáncer microcítico de pulmón, cáncer testicular, linfoma, leucemia, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado y cáncer de próstata.

Los compuestos con actividad antiandrogénica también tienen el potencial de ser terapéuticamente útiles para el tratamiento de trastornos capilares potenciados por andrógenos tales como calvicie e hirsutismo. Los compuestos antiandrogénicos también son terapéuticamente útiles como una forma de anticoncepción masculina ya que se sabe y se entiende generalmente por los expertos en la materia que los andrógenos son necesarios para mantener la espermatogénesis. Además, los compuestos con actividad antiandrogénica pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos conductuales que incluyen, pero sin limitación, agresividad, comportamiento violento y agresión sexual. Los compuestos antiandrogénicos también pueden ser terapéuticamente útiles para el tratamiento del acné debido a los niveles modificados de hormonas, incluyendo andrógenos, asociados con los trastornos de acné.

Los sujetos que pueden tratarse usando los procedimientos descritos en el presente documento son típicamente sujetos humanos, aunque los procedimientos de la presente invención pueden ser útiles para propósitos veterinarios con otros sujetos, particularmente sujetos mamíferos incluyendo, pero sin limitación, caballos, vacas, perros, conejos, aves de corral, ovejas y similares. Como se ha indicado anteriormente, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en vehículos farmacéuticamente aceptables para cualquier vía de administración adecuada, incluyendo, pero sin limitación, administración oral, rectal, tópica, bucal, parenteral, intramuscular, intradérmica, intravenosa y transdérmica.

La dosificación terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto específico variará en cierta medida de un compuesto a otro, de un paciente a otro, y dependerá de la afección del paciente y de la vía de administración. Como propuesta general, una dosificación de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg tendrá eficacia terapéutica, empleándose potencialmente dosificaciones incluso superiores para la administración oral y/o en aerosol. La toxicidad respecto a un nivel superior puede limitar las dosificaciones intravenosas a un nivel inferior tal como hasta a aproxi-

madamente 10 mg/kg, calculándose todos los pesos basándose en el peso de la base activa, incluyendo los casos en los que se emplea una sal. Típicamente, se empleará una dosificación de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg para la administración intravenosa o intramuscular. Puede emplearse una dosificación de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg para la administración oral.

5

La presente invención se explica con más detalle en los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

10 A. Materiales y Procedimientos

Los compuestos 1-3 se obtuvieron por cromatografía en columna (gel de sílice, $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$) de curcumina disponible en el mercado (Aldrich), que contenía 2 y 3 como componentes minoritarios. Los compuestos 39-44 se adquirieron en Aldrich, Inc (Milwaukee, WI).

15

Dimetilcurcumina (4). La curcumina (1) en Et_2O y MeOH se trató con exceso de diazometano en éter durante 24 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y PLC, produciendo agujas de color amarillo de 4 (rendimiento del 19,8%); p.f. 129-130°C (MeOH) (Roughley y col., J. Chem. Soc. Perkin I, 2379-2388 (1973)) (128-130°C); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,93 (12H, s, OCH_3 x 4), 5,82 (1H, s, 1-H), 6,48 (2H, d, 16 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8 Hz), 7,08 (2H, s a), 7,15 (2H, d a), 7,61 (2H, J = 16 Hz); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): δ 55,9, 56,0, 101,3, 109,8, 111,1, 122,0, 122,6, 128,1, 140,4, 149,2, 151,0, 183,2.

20

Preparación del derivado de pirazol (8). A una solución de 1-4 en butanol y etanol se le añadieron histidina hidrazida (1 equiv.), ácido acético y *p*-TsOH. La solución se calentó a reflujo durante 24 h y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y PLC.

25

Compuesto 8. Polvo de color amarillo (rendimiento del 17,5%), p.f. 166-168°C (MeOH); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,92 (6H, s, OCH_3 x 2), 3,94 (6H, s, OCH_3 x 2), 6,62 (1H, s, 1-H), 6,86 (2H, d, J = 8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 16 Hz), 7,04 (2H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,06 (2H, s a), 7,05 (2H, d, J = 16 Hz); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): δ 55,8, 55,9, 99,6, 108,6, 111,2, 115,8, 120,1, 129,7, 130,6, 149,1, 149,3; Anál. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\cdot 1\cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: Teórico: C, 66,57; H, 6,44; N, 6,75. Encontrado C, 66,44; H, 6,19; N, 6,27.

30

Monometilcurcumina (9). La curcumina (1) en MeOH se trató con exceso de diazometano en Et_2O durante 24 h. Después de la retirada de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y PLC, produciendo un sólido amorfó de color amarillo (rendimiento del 20%); p.f. 89-91°C, $[\alpha]_D$ -3,6 (c = 1,14, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,93 (9H, s, OCH_3 x 3), 5,81 (1H, s, 1-H), 5,94 (1H, s a, OH), 6,49 (2H, d a, J = 15 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8 Hz), 7,10 (4H, m), 7,60 (2H, d a, J = 15 Hz); EMIE m/z 382 (M^+), EMAR BRA 382,1396 ($\text{M}+\text{H}^+$) (calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6$: 382,1416).

35

Hidrogenación de 1, 4 y 10 (11-18). Una solución del material de partida en EtOAc se agitó con Pd al 10%-C en una atmósfera de H_2 de 3,1 bar (45 psi) durante una noche usando un aparato Parr. La solución se filtró y se concentró al vacío, dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y PLC.

40

Tetrahidrocurcumina (11). Polvo de color blanco, p.f. 92-93°C (Roughley y col., J. Chem. Soc. Perkin I, 2379-2388 (1973), 95-96°C), RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,53-2,58 (3H, m), 2,78-2,88 (5H, m), 3,87 (6H, s, OCH_3 x 2), 5,43 (1H, s, 1-H), 5,50 (2H, s, ArOH), 6,65 (2H, d, J = 8 Hz), 6,69 (2H, s), 6,83 (2H, d, J = 8 Hz); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): δ 31,3, 40,4, 55,8, 99,8, 111,0, 114,3, 120,8, 132,6, 144,0, 146,4 y 193,2.

45

Hexahidrocurcumina (12). Polvo de color blanco, p.f. 87-88°C (Roughley, P.J. y col., J. Chem. Soc. Perkin I, 2379-2388 (1973), 78-80°C), RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,60-1,81 (2H, m), 2,53-2,97 (8H, m), 3,85 (6H, s, OCH_3 x 2), 4,06 (1H, m, 2-H), 6,70 (4H, m), 6,80 (2H, d, J = 8 Hz); RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): δ 29,7, 31,7, 38,8, 45,8, 49,8, 56,3, 67,4, 111,5, 111,6, 114,8, 114,9, 121,2, 121,4, 133,0, 134,2, 144,2, 144,5, 146,9, 147,9 y 211,9.

50

Octahidrocurcumina (13). Aceite incoloro, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,61 (2H, m), 1,75 (4H, m), 2,53-2,70 (4H, m), 3,80 (6H, s, OCH_3 x 2), 3,91 (2H, s a), 6,13 (2H, s, ArOH), 6,65 (2H, d, J = 8 Hz), 6,69 (2H, s a), 6,82 (2H, d a, J = 8 Hz), RMN ^{13}C (300 MHz, acetona- d_6): δ 31,1, 39,8, 42,6, 35,6, 72,0, 111,0, 114,3, 120,6, 133,6, 143,6 y 146,4.

55

Compuesto 14. Polvo de color blanco (rendimiento del 26,0%), p.f. 60-61°C, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,56 (3H, m), 2,86 (5H, m), 3,85 (12H, s, OCH_3 x 4), 5,44 (1H, s, 1-H), 6,71 (4H, m), 6,78 (2H, d a); Anál. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6\cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: Teórico: C, 68,21; H, 7,09. Encontrado C, 68,25; H, 7,06.

60

Compuesto 15. Polvo de color blanco (rendimiento del 20,0%), p.f. 94-95°C, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,65-1,80 (2H, m), 2,53-2,84 (8H, m), 3,85 (12H, s, OCH_3 x 4), 4,05 (1H, s a, 2'-H), 6,68-7,23 (4H, m), 6,79 (2H, d a), Anál. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6\cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: Teórico: C, 67,88; H, 7,55. Encontrado C, 67,73; H, 7,49.

65

Compuesto 16. Aceite incoloro (rendimiento del 4,2%), p.f. 60-61°C, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,55-1,65 (4H, m), 1,73-1,82 (3H, m), 2,60-2,72 (3H, m), 3,86 (6H, s, OCH_3 x 2), 3,87 (8H, s a, OCH_3 x 2, 2,2'-H), 6,72-6,78

ES 2 345 930 T3

(4H, m), 6,79 (2H, d a), 7,27 (2H, s, OH x 2), EMIE m/z : 404 (M $^+$), EMAR BRA m/z 404,219070 (M+H) $^+$ (calc. para C₂₃H₃₂O₆: 404,2198891).

5 *Compuesto 17.* Aceite incoloro (rendimiento del 5,9%), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,10 (3H, d), 1,80 (1H, m), 2,43-2,82 (8H, m), 3,86 (6H, s, OCH₃ x 2), 3,87 (6H, s, OCH₃ x 2), 3,94 (1H, s a, 2'-H), 6,70-6,78 (6H, m), EMIE m/z 416 (M $^+$).

10 *Compuesto 18.* Aceite incoloro (rendimiento del 6,95%), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (3H, d, 1-CH₃), 1,52 (1H, m), 1,84 (2H, m), 2,67 (6H, m), 3,83 (14H, s a, OCH₃ x 4, 2, 2'-H), 6,78 (6H, m); EMIE m/z : 418 (M $^+$), EMAR BRA m/z 418,236618 (M+H) $^+$ (calc. para C₂₄H₃₄O₆: 418,2355392).

15 *Preparación de 19 y 20.* Una mezcla de curcumina (1, 100 mg, 0,81 mmol) en acetona (20 ml) con cloroacetato de metilo (2 ml) y NaI (20 mg) se calentó a reflujo con carbonato potásico anhidro (176 mg) durante 24 h con agitación. Despues de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, produciendo los acetatos de etilo correspondientes 19 y 20.

20 *Compuesto 19:* Polvo de color amarillo (rendimiento del 20,0%), p.f. 60-61°C, p.f. 66-67°C, $[\alpha]_D$ -2,4 (c = 2,08, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆): δ 3,73 (3H, s, -COOCH₃), 3,86 (6H, s, OCH₃ x 2), 4,79 (2H, s, O-CH₂-COO), 5,99 (1H, s, 1-H), 6,70 y 6,73 (ambos 1H, d, J = 15,3 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8 Hz), 7,17 (2H, m), 7,33 (2H, m), 7,59 y 7,61 (ambos 1H, d, J = 15,3 Hz), RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃): δ 51,8, 55,9, 55,9, 65,9, 101,4, 111,2, 111,6, 114,3, 115,9, 121,8, 122,6, 123,0, 123,5, 127,6, 128,7, 129,8, 140,3, 141,3, 148,4, 149,8, 150,0, 150,4, 169,4, 183,4, 184,6; Anál. calc. para C₂₄H₂₄O₈·3/4H₂O: Teórico: C, 63,50; H, 5,66. Encontrado C, 63,53; H, 5,65.

25 *Compuesto 20:* Polvo de color amarillo (rendimiento del 20,0%), p.f. 141-142°C (MeOH), $[\alpha]_D$ -0,29 (c = 5,86, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,80 (6H, s), 3,93 (6H, s), 4,73 (4H, s, O-CH₂-COO x 2), 5,82 (1H, s, 1-H), 6,50 (2H, d, J = 16 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8 Hz), 7,09 (4H, s a), 7,58 (2H, d, J = 16 Hz), ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 52,3, 56,0, 66,0, 101,4, 110,7, 113,6, 122,0, 122,7, 129,5, 140,1, 149,0, 149,7, 169,0, 183,1; Anál. calc. para C₂₇H₂₈O₁₀·1/2H₂O: Teórico: C, 62,18; H, 5,60. Encontrado C, 62,31; H, 5,57.

30 *Compuesto 21:* Sólido amorfo de color amarillo (rendimiento del 3,0%), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,58 (2H, m), 2,95 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 15 Hz), 7,40 (6H, m), 7,60 (4H, m), 7,81 (2H, d, J = 15H), 12,65 (1H, s a); Anál. calc. para C₂₂H₂₀O₄: Teórico: C, 75,84, H, 5,79. Encontrado C, 75,56, H, 5,74.

35 *Compuesto 22:* Sólido amorfo de color amarillo (rendimiento del 25,0%), Anál. calc. para C₂₆H₂₈O₈: Teórico: C, 66,66, H, 6,02. Encontrado C, 66,38, H, 6,16.

40 *Compuesto 23:* Polvo de color amarillo (rendimiento del 45,0%), p.f. 144-146°C (MeOH) (Pedersen y col., Liebigs Ann. Chem. 1557-1569 (1985), 71-73°C (CH₂Cl₂)) Anál. calc. para C₂₄H₂₆O₈·2·1/2H₂O: Teórico: C, 59,87; H, 5,23. Encontrado C, 59,94; H, 5,11.

45 Las estructuras de 1-4, 10-13, 22 y 23 se confirmaron por comparación de sus datos espectrales físicos con los indicados en la bibliografía. Pedersen y col., Liebigs Ann. Chem. 1557-1569 (1985), Roughley y col., J. Chem. Soc. Perkin I, 2379-2388 (1973).

45 B. Supresión de la Actividad de Transcripción Mediada por DHT

50 *Cultivo y Transfecciones Celulares.* Se mantuvieron células DU145 y PC-3 de cáncer de próstata humano en medio esencial mínimo de Dulbecco (DMEM) que contenía penicilina (25 unidades/ml), estreptomicina (25 μ g/ml) y suero bovino fetal (FCS) al 10%. Para el ensayo de transactivación de AR, las células PC-3 se transfecaron con un plásmido de expresión de AR y gen indicador. Debido al bajo contenido de coactivadores de AR endógenos, las células DU-145 se transfecaron con plásmidos de expresión para AR y ARA70, y un gen indicador. Las condiciones se siguieron como se ha descrito previamente en Miyamoto y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EEUU, 95, 7379-7384 (1998), con modificaciones mínimas.

55 Las transfecciones se realizaron usando el kit SuperFect de acuerdo con los procedimientos del fabricante (Qiagen, Chats-worth, CA). En resumen, se sembraron en placas de cultivo de 35 mm 1 x 10⁵ células 24 h antes de la transfección, y después se cotransfектó un plásmido indicador, VTMR-Luciferasa, que contenía el promotor de VTMR-RTL y un elemento de unión a AR, con un plásmido de expresión de AR (de tipo silvestre o mutante), o pSG5ARA70. Se usó PRL-TK como control interno para determinar la eficacia de la transfección. La cantidad total de ADN se ajustó a 3,0 g con pSG5 en todos los ensayos de activación transcripcional. Después de una transfección de 2 h, el medio se cambió a medio DMEM-suero tratado con carbón venetal al 10%, y 14-16 h después, las células se trataron con DHT, antiandrógeno o compuestos de ensayo. Después de 14-16 h más, las células se recolectaron y se ensayaron para la actividad de luciferasa en ensayos de luciferasa (Promega, Dual Luciferase Assay System, Madison, WI). Los datos se expresaron en actividad de luciferasa relativa en comparación con un control positivo interno de luciferasa.

C. Resultados y Análisis

El objetivo de este trabajo fue investigar nuevos análogos de curcumina para actividad antagonista del receptor de antiandrógenos. La síntesis y la evaluación de nuevos análogos de curcumina como antagonistas del receptor de antiandrógenos y agentes antitumorales se informan en el presente documento.

Se ensayaron 47 derivados de curcumina (1-47) para determinar su actividad antagonista contra AR usando dos tipos de células de cáncer de próstata humano diferentes, PC-3 y DU-145 (Figuras 3A-C). El compuesto parental, curcumina (1), fue inactivo en todos los casos. Sin embargo, la curcumina dimetilada (4) mostró una actividad antagonista significativa (reduciendo el 70% de la actividad de AR inducida por DHT) cuando se ensayó en células PC-3 transfectadas con AR de tipo silvestre y fue más potente que HF (que reducía un 16% la actividad de AR inducida por DHT, Figura 3A). El compuesto 4 también mostró la actividad antagonista más elevada cuando se ensayó en células DU-145 transfectadas con un LNCaP AR mutante y ARA70 (mostrando una reducción del 45% en la actividad de AR inducida por DHT, Figura 3B), indicando que el compuesto 4 es un antagonista eficaz tanto para AR normal como mutante.

Para determinar los requisitos estructurales para la actividad antagonista de AR en esta serie de compuestos, se realizó un estudio de relación estructura-actividad (SAR) en un sistema de ensayo con células PC-3. En comparación con 4, la curcumina monometilada (9) carece de uno de los grupos O-metilo en la posición *p* en un anillo benceno, y fue significativamente menos activa que 4 (Figura 3B). Por lo tanto, los grupos bis(3,4-dimetoxifenilo) de 4 son importantes para la actividad. Introduciendo un grupo metilo en C-4 de 4 (10) se produce una disminución de la actividad (Figura 3B). Los compuestos 14 y 15, que se obtuvieron por hidrogenación de 4, fueron tan potentes como HF con una reducción del 18% en la actividad de AR inducida por DHT, pero fueron considerablemente menos activos en comparación con 4 (Figura 3A). La conversión del resto β -dicetona de 4 en el derivado de pirazol correspondiente 8 redujo enormemente la actividad. Además, la 1,3-bis(3,4-dimetoxifenil)-1,3-propanodiona (39), que contiene los grupos bis-ariilo encontrados en 4 pero que carece de los dobles enlaces conjugados, fue menos activa que 4 (Figura 3A y 3B), indicando que los dobles enlaces conjugados también contribuyen a la actividad de 4. Estas observaciones sugieren que los grupos bis(3,4-dimetoxifenilo) y el resto β -dicetona conjugado son cruciales para la actividad.

Los datos de la Figura 3C muestran un sistema de ensayo celular algo diferente en el que se ensayó la actividad antiandrogénica en células DU-145 transfectadas con AR de tipo silvestre y ARA70. Los compuestos 4, 20, 22, 23 y 39 mostraron una actividad antiandrogénica comparable o más potente que HF en este sistema de ensayo. Los compuestos 20 y 22 fueron casi equipotentes (reducción del 54% y 53,8%, respectivamente) y fueron ligeramente más activos que 4 (49,9%). Como la curcumina (1) por sí misma no era activa, la introducción de grupos metoxicarbonilmetilo en los hidroxilos fenólicos (20) o de un grupo etoxicarboniletilo en C-4 (22) contribuyó enormemente a la actividad anti-AR en células DU-145 en presencia de AR de tipo silvestre y ARA70.

En este estudio, los inventores también examinaron la actividad antiandrogénica de los fluorodiarilheptanoides 24-29 y diarilheptanoides cíclicos 30-38. Los compuestos 24-29 tienen sustituyentes flúor o trifluorometilo en los dos anillos benceno, pero mostraron una actividad débil o fueron inactivos. Entre los diarilheptanoides cíclicos 30-38, el compuesto 30 fue el más activo y fue casi tan activo como HF (Figura 3A y 3C). Los diarilheptanoides cíclicos restantes mostraron una débil actividad antagonista.

En conclusión, los inventores prepararon varios análogos de curcumina y evaluaron su posible actividad antiandrogénica en tres condiciones de ensayo diferentes usando líneas celulares de cáncer de próstata humano. El compuesto 4 mostró actividades antiandrogénicas prometedoras en todos los ensayos. Los compuestos 4, 20, 22, 23 y 39 se han identificado como una nueva clase de agentes antiandrógenos. El estudio SAR reveló que los restos bis(3,4-dimetoxifenilo), una β -dicetona conjugada y un grupo etoxicarboniletilo en la posición C-4 desempeñan funciones importantes en la actividad antagonista.

Lo descrito anteriormente es ilustrativo de la presente invención, y no debe interpretarse como un limitación de la misma. La invención se define por las siguientes reivindicaciones.

55

60

65

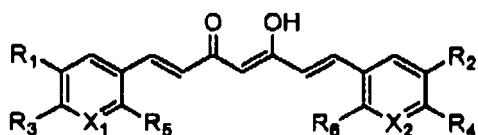
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

5

(I)

10



15

en la que:

20

cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alcoxi, nitro, amino y dialquilamino;

25

cada uno de R₃ y R₄ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidroxilo, alcoxi y -OR₇C(O)R₈, en el que R₇ es alquileno de C₁ a C₄ y R₈ es alcoxi;

30

cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halógeno y nitro;

35

X₁ es N, o X₁ es C unido a un H, alcoxi o nitro; yX₂ es N, o X₂ es C unido a un H, alcoxi o nitro,

40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea curcumina,

para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos.

45

2. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el procedimiento de tratamiento de un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halógeno y nitro.

50

3. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el procedimiento de tratamiento de un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₅ o R₆ es nitro.

55

4. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el procedimiento de tratamiento de un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X₁ es N o X₁ es C unido a un nitro; y X₂ es N o X₂ es C unido a un nitro.

60

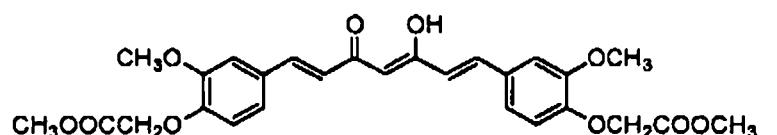
5. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el procedimiento de tratamiento de un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X₁ o X₂ es C unido a nitro.

65

6. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el procedimiento de tratamiento de un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₃ o R₄ es -OR₇C(O)R₈.

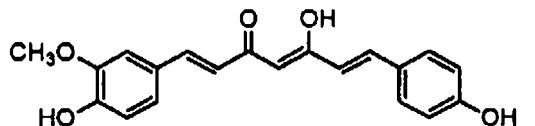
66

7. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el procedimiento de tratamiento de un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que compuesto de fórmula (I) es:



8. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el procedimiento de tratamiento de un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que compuesto de fórmula (I) es:

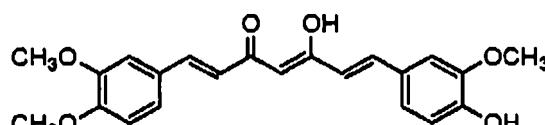
5



10

9. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el procedimiento de tratamiento de un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que compuesto de fórmula (I) es:

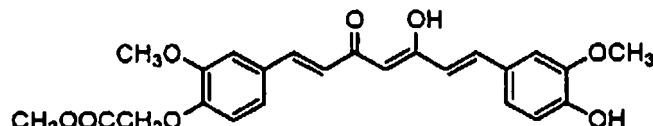
15



20

10. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el procedimiento de tratamiento de un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que compuesto de fórmula (I) es:

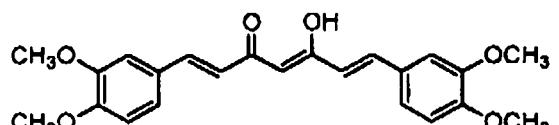
25



30

11. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el procedimiento de tratamiento de un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que compuesto de fórmula (I) es:

40



45

12. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el procedimiento de tratamiento de un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cáncer relacionado con andrógenos se selecciona entre el grupo constituido por cáncer de piel, cáncer microcítico de pulmón, cáncer testicular, linfoma, leucemia, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de ovario, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado y cáncer de próstata.

50

13. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el procedimiento de tratamiento de un sujeto mediante la inhibición de un crecimiento de células tumorales o cancerosas relacionado con andrógenos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que: en el que dicho sujeto está aquejado de síndrome de abstinencia de antiandrógenos.

55

14. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto aquejado de calvicie.

60

15. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto aquejado de hirsutismo.

65

16. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto aquejado de acné.

17. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto aquejado de un trastorno conductual.

ES 2 345 930 T3

18. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un procedimiento para inhibir la espermatogénesis en un sujeto macho.
19. Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en un procedimiento como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
20. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10.
- 10 21. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10.
- 15 22. La formulación farmacéutica de la reivindicación 21, en la que dicho vehículo es un vehículo acuoso.
23. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, para su uso en terapia.
24. Un procedimiento para inducir la actividad antagonista del receptor de andrógenos, que comprende poner en contacto una célula *in vitro* con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

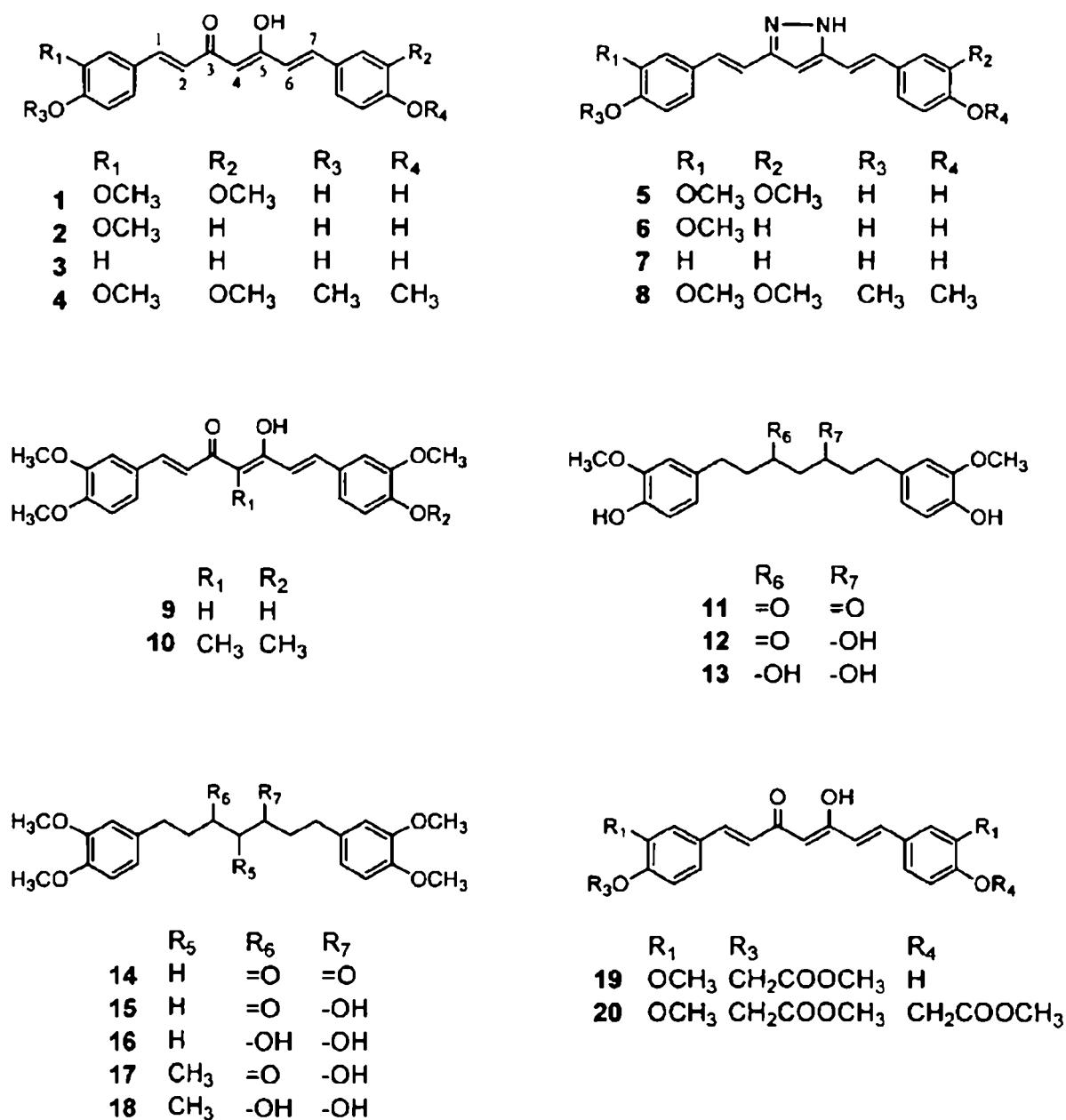


Figura 1

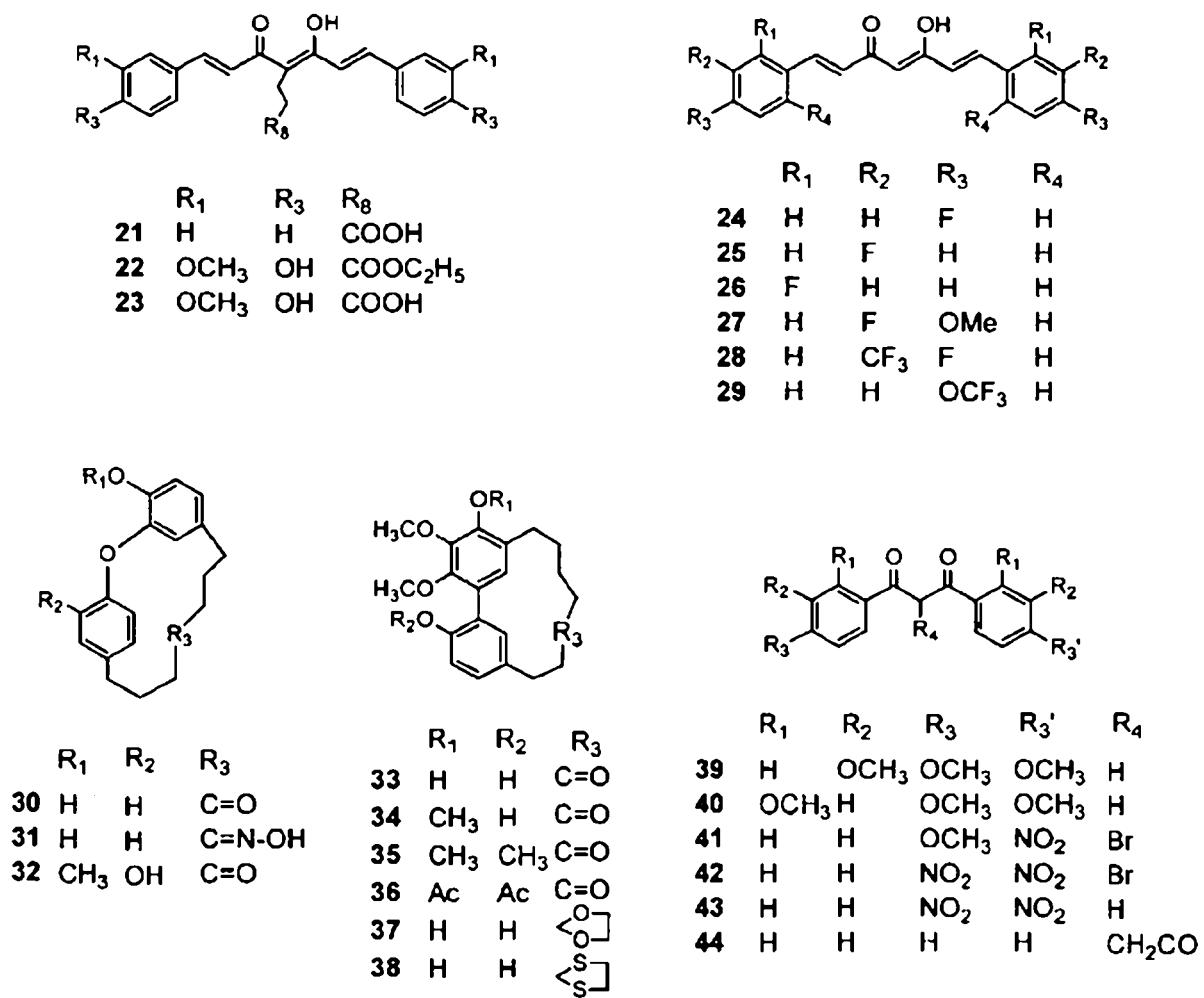


Figura 2

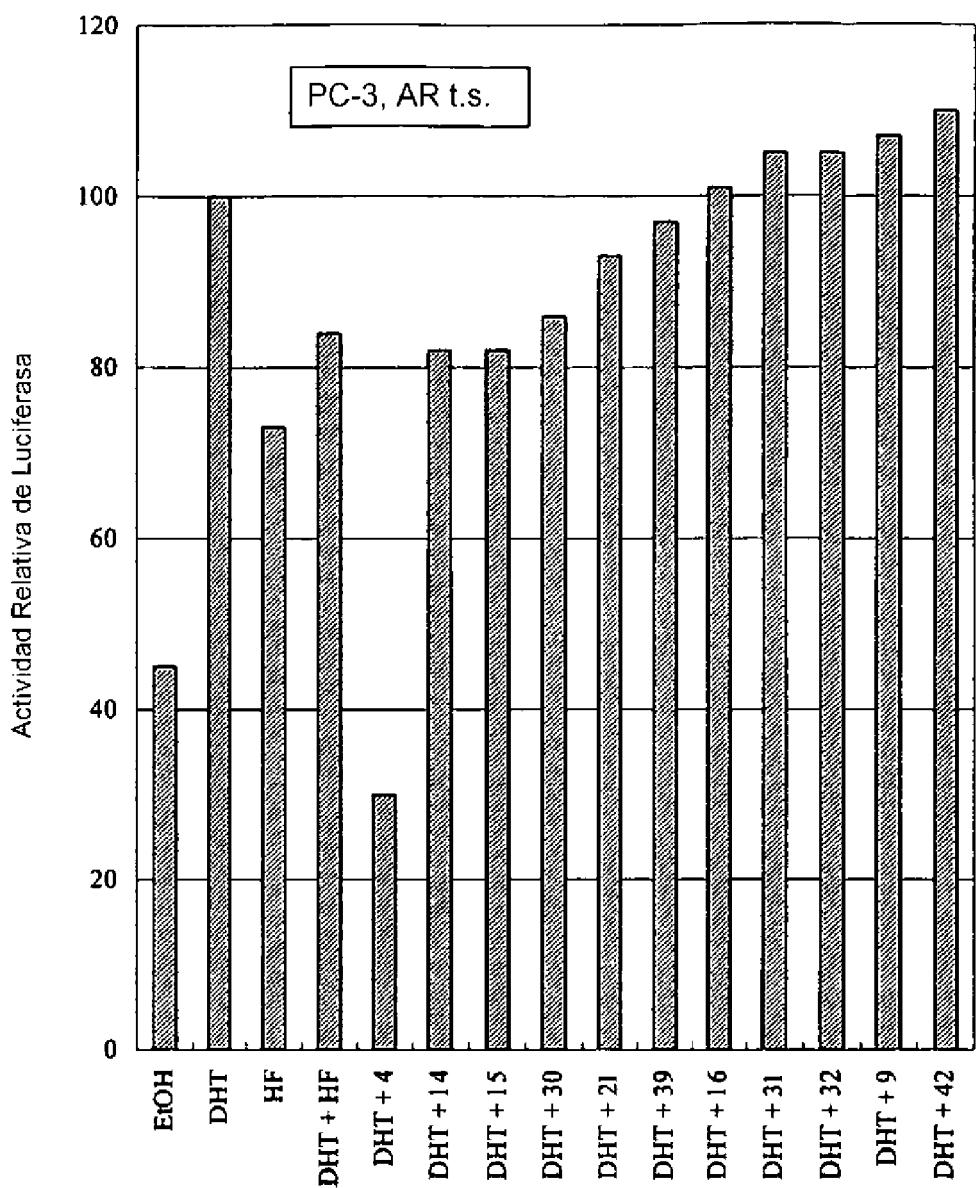


Figura 3A

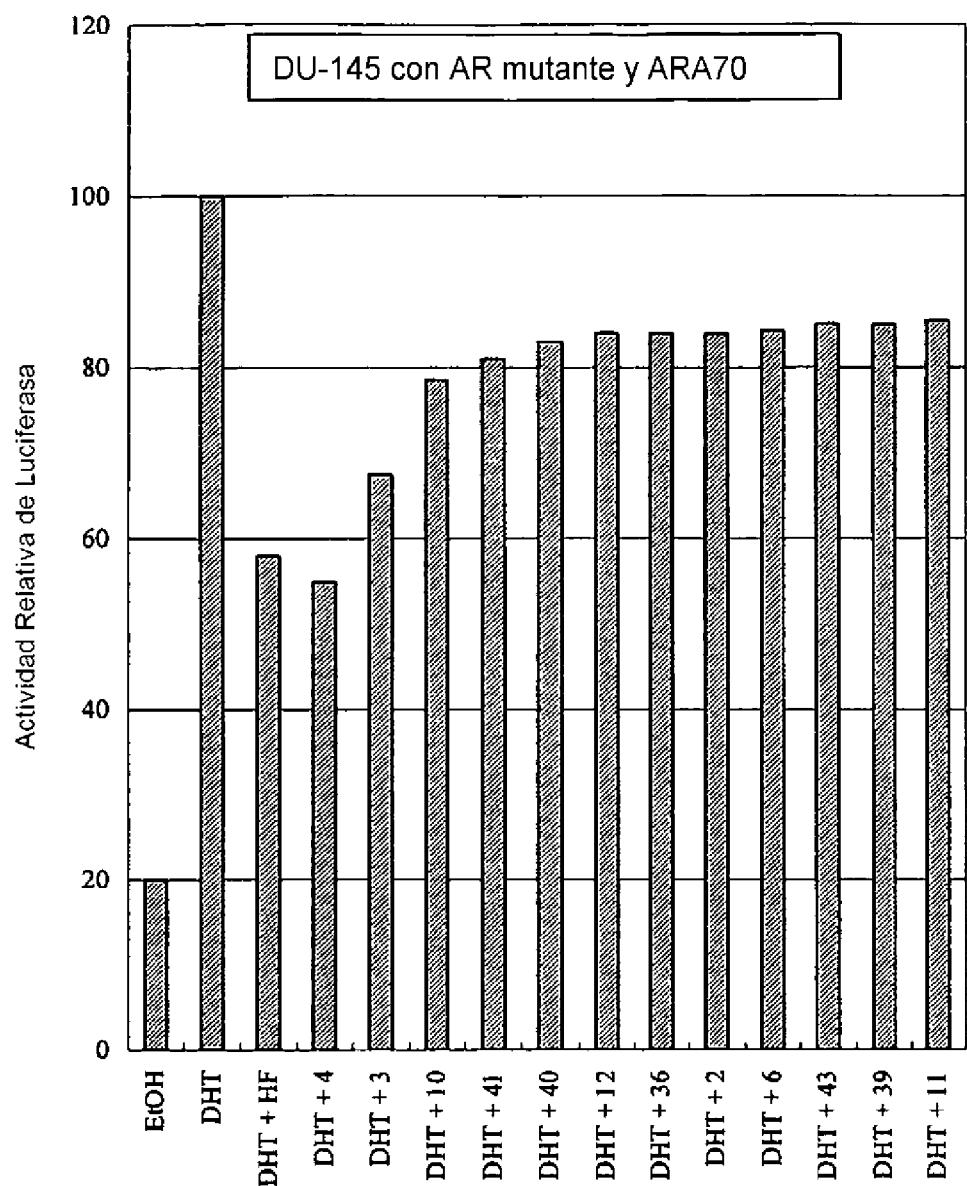


Figura 3B

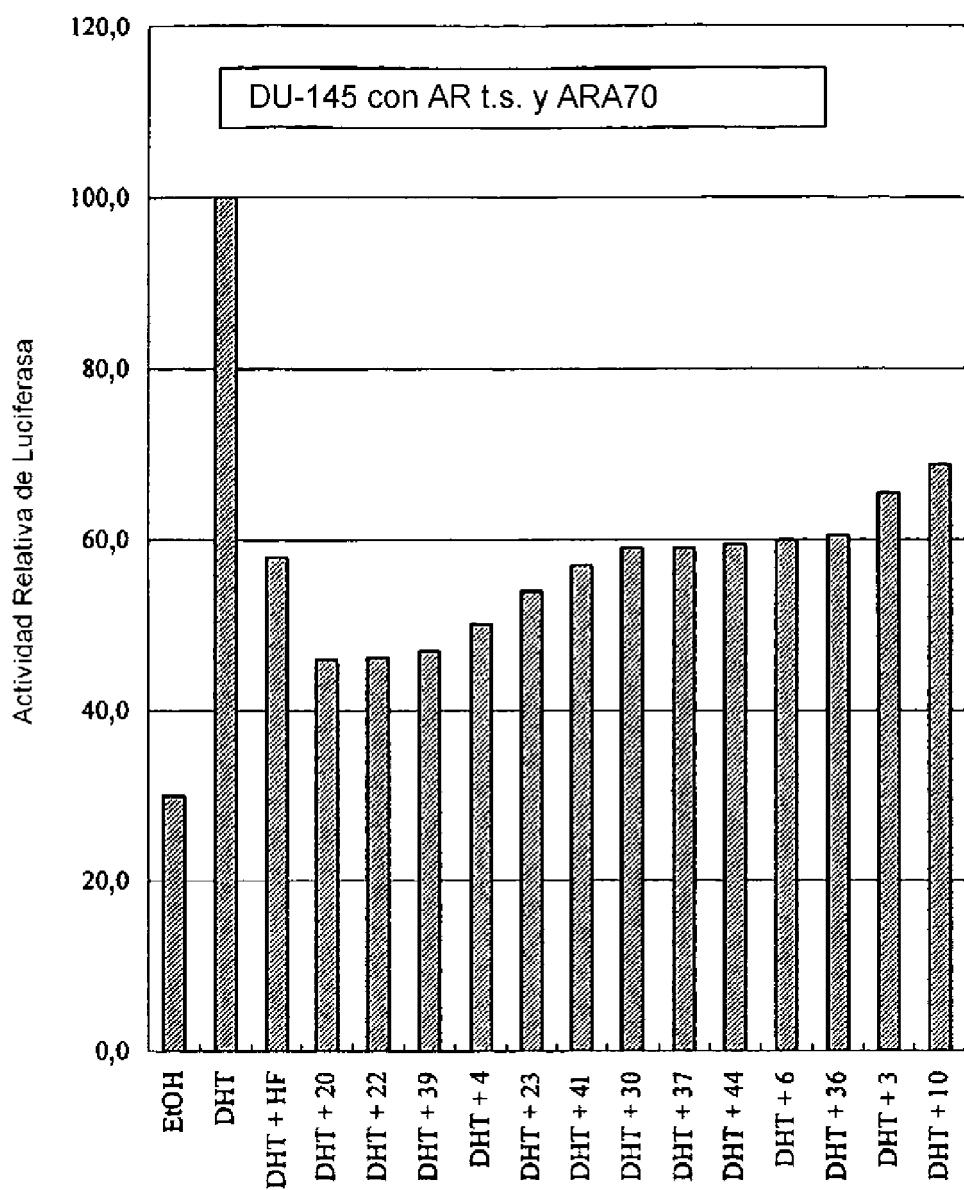


Figura 3C

ES 2 345 930 T3

Compuesto		Calculado			Encontrado		
	Fórmula	C	H	N	C	H	N
8	$C_{23}H_{24}N_2O_4 \cdot 1/4H_2O$	66,57	6,44	6,75	66,44	6,19	6,27
14	$C_{23}H_{28}O_6 \cdot 1/4H_2O$	68,21	7,09	--	68,25	7,06	--
15	$C_{23}H_{30}O_6 \cdot 1/4H_2O$	67,88	7,55	--	67,73	7,49	--
19	$C_{24}H_{24}O_8 \cdot 3/4H_2O$	63,50	5,66	--	63,53	5,65	--
20	$C_{27}H_{28}O_{10} \cdot 1/2H_2O$	62,18	5,60	--	62,31	5,57	--
21	$C_{22}H_{20}O_4$	75,84	5,79	--	75,56	5,74	--