(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 295 927**

(51) Int. Cl.:
C07D 493/08 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **04777042 .5**
(86) Fecha de presentación : **22.06.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1644380**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

(54) Título: **Compuestos de neopeltolida biológicamente activos.**

(30) Prioridad: **23.06.2003 US 482216 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

(73) Titular/es: **HARBOR BRANCH OCEANOGRAPHIC INSTITUTION, Inc.**
5600 U.S. 1 North
Fort Pierce, Florida 34964, US

(72) Inventor/es: **Wright, Amy, E.;**
Pomponi, Shirley, A. y
McCarthy, Peter, J.

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Compuestos de neopeltolida biológicamente activos.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones orgánicas que presentan propiedades terapéuticas útiles. Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos compuestos macrólidos que poseen actividades antiproliferativas, antitumorales y antifúngicas; composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos; y su utilización para los objetivos terapéuticos y en el control del deterioro de alimentos, cosméticos y otros objetos de consumo.

Antecedentes de la invención

Es de gran importancia para el hombre el control de la proliferación celular patológica tal como la que ocurre en el caso del cáncer. Se ha dedicado una considerable investigación y recursos a la oncología y a las medidas antitumorales, incluyendo la quimioterapia. Mientras se han desarrollado ciertos procedimientos y composiciones químicas para ayudar en la inhibición, remisión o control del crecimiento de, por ejemplo, tumores, se necesitan nuevos procedimientos y composiciones químicas antitumorales. Los agentes antiproliferativos pueden ser útiles asimismo en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y en enfermedades inflamatorias.

El éxito de la quimioterapia para el tratamiento de diversos cánceres se puede invalidar sustancialmente aunque los mecanismos celulares que están implicados capacitan a las células neoplásicas para que subviertan los efectos citotóxicos del fármaco. Algunas células han desarrollado mecanismos que confieren resistencia a un número de fármacos no relacionados estructuralmente. Este fenómeno de resistencia multifármaco (o MDR) puede surgir por medio de un número de mecanismos diferentes.

Asimismo, resulta de vital importancia para el hombre el control de hongos que pueden causar enfermedades humanas, animales o en plantas, además del deterioro de alimentos y productos. Se ha dedicado una considerable investigación y recursos para identificar los agentes antifúngicos. Mientras se han desarrollado ciertos procedimientos y composiciones químicos que ayudan en la inhibición o control del crecimiento de hongos, se necesitan nuevos procedimientos y composiciones antifúngicos.

Las infecciones micóticas humanas se pueden agrupar en micosis superficiales, subcutáneas o profundas (sistémicas). Las infecciones fúngicas superficiales de la piel, pelo y uñas pueden ser crónicas y resistentes al tratamiento pero raramente afectan a la salud general del paciente. Las micosis profundas, por otro lado, pueden producir una implicación sistémica y algunas veces son mortales.

Las pérdidas después del cultivo durante el almacenamiento de plantas están causadas por, entre otros, patógenos fúngicos y bacterianos. Los compuestos fungicidas se han utilizado desde hace tiempo para incrementar los rendimientos y extender las capacidades de la producción agrícola a nuevas áreas. Han sido herramientas extremadamente útiles para la mejora de las diferencias estación a estación en el rendimiento y la calidad causadas por variaciones debidas al clima en la presión de la enfermedad.

El futuro papel de los fungicidas en la agricultura está cada vez más amenazado por distintos factores, incluyendo el desarrollo de resistencia a la plaga, y cada vez más se refiere a la seguridad de los alimentos y a la acumulación medioambiental de los compuestos tóxicos. Como los fungicidas más viejos se eliminan del mercado debido a los cambios en la regulación, existe una necesidad mayor para encontrar nuevos compuestos fungicidas eficaces.

Zampella *et al., Tetrahedron* 53(9): 3243-8 (1997), describe dos macrólidos de glicósidos citotóxicos, denominados Callipeltosides B y C, aislados a partir de una esponja marina del orden Lithistida.

Lafontaine *et al., Tetrahedron Letters* 40: 4145-4148 (1999), describe la síntesis total enantioselectiva del macrólido antitumoral Rhizoxin D, obtenido originalmente a partir del grupo de hongo *Rhizopus chinensis*.

Sumario de la invención

Según la presente invención, existen nuevos compuestos de fórmula I, denominados neopeltolida, preferentemente la fórmula Ia, una composición farmacéutica que contiene tal compuesto, la utilización del tal compuesto para la fabricación de un medicamento para su utilización en la inhibición de la proliferación celular o de una infección fúngica, y un procedimiento no terapéutico que impide el crecimiento fúngico, según se ha definido en las reivindicaciones.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden utilizar en el tratamiento de células cancerígenas huéspedes de un animal y para la inhibición del crecimiento de células tumorales en un huésped mamífero. Más particularmente, los compuestos se pueden utilizar para la inhibición en un humano del crecimiento de células tumorales, incluyendo las células de mama, de colon, de SNC, de ovario, de riñón, de próstata, de hígado, de páncreas, de útero o de tumores pulmonares, además de células de leucemia o células de melanoma humanas. Los mecanismos

para conseguir la actividad anticáncer que muestran los compuestos llevarían a un experto ordinario en la materia a reconocer su aplicación a tipos adicionales de cáncer según se ha descrito en la presente memoria.

Según el objetivo de la presente invención, las células cancerígenas en un huésped se pueden inhibir mediante el contacto de células tumorales con una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención. Las células cancerígenas que se van a inhibir son las susceptibles a los nuevos compuestos o composiciones.

En una forma de realización específica adicional, los compuestos se pueden utilizar en el control del crecimiento fúngico. A causa de la actividad biológica de estos compuestos, se pueden utilizar para el tratamiento de infecciones fúngicas de plantas y de animales, para evitar el deterioro de composiciones orgánicas tales como alimentos y cosméticos, y como desinfectantes. En una forma de realización preferida, los compuestos se pueden utilizar para inhibir el crecimiento de hongos en un huésped mamífero. Tal como se utiliza en la presente memoria, la referencia a "actividad antifúngica" incluye la actividad fungicida y fungistática además de la inhibición de la germinación o del crecimiento fúngicos.

Descripción de la invención

Los compuestos de la presente invención son útiles para inhibir la proliferación celular patológica. Ventajosamente, los compuestos macrólidos de la presente invención se pueden utilizar para inhibir la proliferación celular no deseada, incluyendo la proliferación patogénica de células tumorales y fúngicas.

En una forma de realización preferida, estos compuestos se pueden utilizar para el tratamiento del cáncer. Más específicamente, los nuevos compuestos se pueden utilizar ventajosamente para inhibir el crecimiento del tumor y de otras células cancerígenas en un huésped mamífero. Según se ha descrito en la presente memoria, los compuestos del objetivo de la presente invención poseen utilidad para su utilización en el tratamiento del cáncer. Más particularmente, los compuestos objetivo se pueden utilizar para la inhibición en un humano del crecimiento de células tumorales, incluyendo células de mama, de próstata, de colon, de SNC, de ovario, de riñón, de hígado, de páncreas, de útero, o de tumores pulmonares, además de leucemia o células de melanoma humanas. Los compuestos poseen también utilidad en el tratamiento de células cancerígenas resistentes a multifármaco.

El objetivo de la presente invención proporciona además nuevas composiciones de compuestos macrólidos activos biológicamente que son útiles en el control del crecimiento fúngico. A causa de la actividad biológica de estos compuestos, se pueden utilizar para el tratamiento de infecciones fúngicas de animales y de plantas, para evitar el deterioro de composiciones orgánicas tales como alimentos y cosméticos, y como desinfectantes. En una forma de realización preferida, los nuevos compuestos, composiciones y procedimientos de utilización del objetivo de la presente invención se pueden utilizar de forma ventajosa para la inhibición del crecimiento de hongos en un huésped mamífero.

El objetivo de la presente invención pertenece también a compuestos enantioméricos aislados. Las formas enantioméricas aisladas de los compuestos de la presente invención están libres sustancialmente una de otra (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, las formas "R" de los compuestos están libres sustancialmente de las formas "S" de los compuestos y están, de este modo, en exceso enantiomérico de las formas "S". A la inversa, las formas "S" de los compuestos están libres sustancialmente de las formas "R" de los compuestos y están, de este modo, en exceso enantiomérico de las formas "R". En una forma de realización de la presente invención, los compuestos enantioméricos aislados están por lo menos aproximadamente en un 80% de exceso enantiomérico. En una forma de realización preferida, los compuestos están por lo menos aproximadamente en un exceso del 90% de exceso enantiomérico. En una forma de realización más preferida, los compuestos están por lo menos aproximadamente en un exceso del 95% de exceso enantiomérico. En todavía una forma de realización más preferida, los compuestos están por lo menos aproximadamente en un exceso del 97,5% de exceso enantiomérico. En una forma de realización más preferida, los compuestos están por lo menos aproximadamente en un exceso del 99% de exceso enantiomérico.

Según el objetivo de la presente invención, los procedimientos para la inhibición del cáncer en un huésped incluyen poner en contacto las células cancerígenas con una cantidad eficaz de las nuevas composiciones farmacéuticas de la presente invención. Las células tumorales inhibidas por la presente invención son los que son susceptibles a los compuestos objetivo descritos en la presente memoria o composiciones que comprenden estos compuestos.

Asimismo se describen procedimientos para la utilización de los nuevos compuestos y composiciones de la presente invención, por ejemplo, procedimientos para la inhibición de tumores y de otras células cancerígenas en un animal, preferentemente un mamífero, en particular un procedimiento para el tratamiento antitumoral de un humano en la necesidad de tal tratamiento, es decir, células cancerígenas huéspedes humanas, incluyendo las de mama, de colon, de hígado, de páncreas, de útero, o células tumorales de pulmón, o células de leucemia incluyendo células cancerígenas resistentes al multi-fármaco.

En formas de realización preferidas de la presente invención, los compuestos son sustancialmente puros, es decir, contienen por lo menos 95% del compuesto según se ha determinado por los procedimientos analíticos establecidos.

En procedimientos preferidos adicionales de la presente invención, las sales y análogos dentro del alcance de la presente invención se preparan mediante la adición de ácidos minerales, por ejemplo, HCl, H_2SO_4, o de ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo, fórmico, oxálico, en cantidades adecuadas para formar la sal de adición ácida del

compuesto madre o su derivado. Además, se puede utilizar la reacción de tipo síntesis de acuerdo a los procedimientos conocidos para añadir o modificar diversos grupos en los compuestos preferidos para producir otros compuestos dentro del alcance de la presente invención.

Los ejemplos siguientes ilustran procedimientos para la práctica de la presente invención. Estos ejemplos no se deberían interpretar como limitadores. Todos los porcentajes son en peso y todas las proporciones de mezcla de disolvente están en volumen a menos que se indique lo contrario. Será evidente para los expertos en la materia que los ejemplos implican la utilización de materiales y reactivos que están disponibles comercialmente a partir de fuentes conocidas, por ejemplo, empresas de suministros de productos químicos, de forma que no se dan detalles respecto a éstas.

Ejemplo 1

Aislamiento y elucidación de la estructura de la neopeltolida (I)

A. *Recogida y taxonomía del organismo fuente*

Se recogió una muestra de una esponja que se identificó como perteneciente a la familia Neopeltidae (Phylum: Porifera, clase Demospongiae, orden Lithistida, familia Neopeltidae) utilizando el sumergible tripulado Johnson Sea Link a una profundidad de 433 m de la costa norte jamaicana (latitud 18 28,638'N, longitud 78 10,996'O). La morfología de la esponja es la de una bandeja con poros visibles sobre la superficie superior, pedregosa en consistencia y blanca de color. Se depositó una muestra de referencia conservada en etanol en el Harbor Branch Oceanographic Museum (número de catálogo 003:01004, DBMR número 23-VIII-93-5-010) y está disponible para la evaluación taxonómica por los expertos en la materia.

B. *Aislamiento y elucidación de la estructura de la neopeltolida (I)*

Se extrajeron exhaustivamente ciento cinco (105) gramos de esponja Neopeltidae congelada, 23-VIII-93-5-010 mediante la maceración con etanol utilizando un mezclador Waring (5 x 250 ml). Los extractos combinados filtrados se concentraron mediante destilación bajo presión reducida para proporcionar 3,2 g de residuo crudo. El residuo se partió entre n-butanol y agua (porciones de 3 x 50 ml). Después de la concentración, la fase n-butanol (0,7 g) se cromatografió al vacío bajo condiciones cromatográficas de columna sobre una fase estacionaria Kieselgel 60 H (EM SCIENCE). Se utilizó como columna un embudo Buchner de 150 ml equipado con un disco de vidrio vitrificado de porosidad media. La fase estacionaria se empaquetó a una altura total de 4 cm. La partición de butanol se aplicó como un lodo a la columna en una mezcla de heptano-acetato de etilo (8:2 v/v).

Se eluyeron las fracciones utilizando un gradiente de etapa del 20% de acetato de etilo en heptano seguido de una serie de fracciones que contenían cantidades incrementadas de metanol en acetato de etilo [fracción 1: heptano-acetato de etilo 80:20 v/v (150 ml); fracción 2: heptano-acetato de etilo 60:40 v/v (150 ml); fracción 3: heptano-acetato de etilo 40:60 v/v (150 ml); fracción 4: heptano-acetato de etilo 25:75 v/v (150 ml); fracción 5: heptano-acetato de etilo 20:80 v/v (150 ml); fracción 6: acetato de etilo (150 ml); fracción 7: acetato de etilo-metanol 75:25 v/v (150 ml): fracción 8: acetato de etilo-metanol 50:50 v/v (150 ml); fracción 9: metanol (150 ml).

La neopeltolida se eluyó limpiamente con la fracción 3. La fracción 3 se separó adicionalmente mediante HPLC utilizando una columna de proteína y péptido Vydac C-18 (10 mm x 250 mm, 10 μ de tamaño de partícula), velocidad de flujo = 3 ml/min; eluyente: agua:acetonitrilo 40:60 v/v; monitorizado mediante UV a 230 nm. La neopeltolida se eluyó después de aproximadamente 6,2 volúmenes de columna bajo estas condiciones.

Neopeltolida (I): aceite incoloro: MS: *m/z* observado 591,32692, calculado 591,32816 Δ = -1,2 mmu para la fórmula $C_{31}H_{47}O_9N_2$ ($M+H^+$); $[\alpha]^{24}_D$ = +23,0 (c 0,0024 g/ml en metanol). Ver la tabla 1 para los datos de RMN de ^1H y de ^{13}C.

TABLA 1

Datos de RMN para la neopeltolida (I)

Átomo #		^{1}H (mult. *J* en Hz)	^{13}C (mult)
1		-	172,5 (s)
2	A	2,66 (dd *J* =14,8, 4,3)	43,0 (t)
	B	2,33 (dd *J* = 14,5, 10,8)	
3		4,09 (m)	70,6 (d)
4	A	1,84 (m)	35,9 (t)
	B	1,53 (m)	
5		5,21 (m)	68,5 (d)
6	A	1,68 (m)	37,0 (t)
	B	1,54 (m)	
7		3,58 (dd *J* = 10,4, 9,8)	76,6 (d)
8	A	1,40 (m)	44,8 (t)
	B	1,29 (m)	
9		1,45 (m)	32,0 (d)
10	A	1,58 (m)	42,9 (t)
	B	1,14 (m)	
11		3,63 (m)	76,5 (d)
12	A	1,90 (m)	40,5 (t)
	B	1,39 (m)	
13		5,18 (m)	73,8 (d)
14	A	1,75 (m)	
	B	1,53 (m)	37,5 (t)
15	AB	1,39 (2H m)	19,6 (t)
16		0,93 (3H t *J* = 7,3)	14,1 (q)
17		0,99 (3H d *J* = 8,8)	25,9 (q)
11-OCH3		3,33 (3H s)	56,4 (q)
1'		-	166,4 (s)
2'		5,91 (bd *J* = 11,3)	121,3 (d)
3'		6,35 (dt *J* =11,3, 7,45)	149,8 (d)
4'	AB	3,02 (2H q *J* =7,45)	28,4 (t)
5'	AB	2,73 (2H t *J* = 7,45)	26,0 (t)
6'		-	141,5 (s)
7'		7,55 (bs)	135,3 (d)
8'		-	161,3 (s)
9'		6,26 (bd *J* = 12,0)	115,8 (d)
10'		6,05 (ddd *J* = 12,0, 6,0, 6,0)	138,5 (d)
11'	AB	4,31 (2H bd *J* = 4,9)	40,6 (t)
12'			158,9 (s)
12'-OCH3		3,67 (3H s)	52,4 (q)

Ejemplo 2

Efectos antitumorales de la neopeltolida (I)

A. *Efectos de la neopeltolida en la proliferación in vitro de las líneas celulares de tumor*

La neopeltolida se analizó por su efecto en la proliferación de adenocarcinoma de pulmón humano A549, cáncer de mama humano NCI-ADR-RES (anteriormente denominado MCF-7/ADR) y líneas celulares de leucemia de murina P388. Las células P388 se obtuvieron a partir del Dr. R. Camalier, del National Cancer Institute, Bethesda, MD, y las células A549 y NCI-ADR-RES se obtuvieron de la American Type Culture Collection, Rockville, MD.

Todas las líneas celulares se mantienen en el medio 1640 de Roswell Park Memorial Institute (RPMI) complementado con 100 U/ml de penicilina, 100 μg/ml de estreptomicina, 60 μg/ml de L-glutamina, 18 mM de HEPES, 0,05

mg/ml de gentamicina y 10% de suero bovino fetal. Las líneas celulares se cultivan en matraces de plástico de cultivo de tejido y se mantienen en un incubador a 37ºC en aire humidificado que contiene 5% de CO_2.

Para asegurar los efectos antiproliferativos de los agentes contra las diversas líneas celulares, se establecen primero 200 μl de cultivos (placas de cultivo de tejido de 96 pocillos, Nunc, Dinamarca) a 3 x 10^4 células/ml para las líneas adherentes (A459, NCI ADR-RES) y 1 x 10^5 para las líneas no adherentes (P388) en medio de cultivo de tejido y se incuban durante 24 h a 37ºC en 10% de CO_2 en aire para permitir que las células se unan. Se elimina un volumen de 100 μl del medio de cada pocillo de ensayo y se añaden 100 μl del medio que contiene series de diluciones dobles del agente de ensayo a cada pocillo que contiene células tumorales. El medio sin fármaco se añade también a los pocillos que contienen células tumorales que se utilizan como controles sin fármaco. Se incluyen los controles de fármaco positivos para monitorizar la sensibilidad de fármaco de cada una de las líneas celulares. Estos incluyen diluciones diversas de 5-fluorouracilo, doxorrubicina.

Después de las exposiciones de 72 h (líneas celulares adherentes) o de la exposición de 48 h (líneas no celulares adherentes), se enumeran las células tumorales utilizando bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (M.C. Alley, *et al*., Cancer Res. 48:589, 1988) según lo siguiente:

Se añade a cada pocillo un volumen de 75 μl del medio de crecimiento caliente que contiene 5 mg/ml de MTT, se devuelven los cultivos al incubador, y se dejan en reposo durante 3 horas. Para cuantificar espectrofotométricamente la formación de formazán reducido, se centrifugan las placas (900 x g, 5 minutos), se eliminan los fluidos de cultivo mediante aspiración y se añaden a cada pocillo 200 μl de isopropanol acidificado (2 ml de HCl concentrado/litro de isopropanol). La absorbancia de las soluciones resultantes se mide a 570 nm con un lector de bandeja (Spectra II Tecan Laboratories).

La absorbancia de los pocillos de ensayos se divide en la absorbancia de pocillos libres de fármaco y la concentración del agente que resulta en un 50% de la absorbancia de cultivos no tratados (IC_{50}) se determina mediante regresión lineal de datos logit-transformados (D. J. Finney, Statistical Method in Biological Assay, terc. ed. págs. 316-348, Charles Griffin Co., Londres, 1978). Se ha observado de forma rutinaria una relación lineal entre el número de células tumorales y la producción de formazán durante el intervalo de densidades de células observado en estos experimentos.

Se incluyen en cada ensayo los dos controles de fármaco estándar (indicados anteriormente) para monitorizar la sensibilidad del fármaco de cada una de las líneas celulares y se determinan los valores de IC_{50} para cada combinación de cada célula-fármaco.

Se puede encontrar un resumen de los resultados de estos ensayos para la neopeltolida I en la tabla 2.

TABLA 2

Resultados de citotoxicidad para la neopeltolida

	A549 IC_{50}	NCIADR-RES IC_{50}	P388 IC_{50}
Neopeltolida (I)	1,17 nM	5,1 nM	0,56 nM

Ejemplo 3

Actividad antifúngica de la neopeltolida (I)

A. *Efectos de la neopeltolida en el crecimiento in vitro de la Candida albicans*

Se determinó la actividad antifúngica de la neopeltolida contra *Candida albicans* (cepa 44506 de American Type Culture Collection) mediante la utilización de tanto los ensayos de difusión de agar como de los ensayos de dilución de caldo.

Se llevaron a cabo los ensayos de difusión de agar utilizando placas de agar de Dextrosa Sabouraud sembradas con el microbio de ensayo a 10^5/ml. Los discos (6,35 mm, Schliecher y Schuell) se impregnaron con 25 μg de neopeltolida, dejándolos secar y a continuación colocándolos sobre la superficie de agar. Después de la incubación a 37ºC durante 24 horas se determinaron las zonas de inhibición de crecimiento. Se llevó a cabo en la misma placa que la neopeltolida un disco de control que contenía 100 IU de nistatina: la zona de inhibición fue 28 mm.

Se llevaron a cabo los ensayos de dilución de caldo como ensayos de microvaloración de 96 pocillos en un volumen total de 50 μl con una densidad de sembrado de 10^3 células/ml. El intervalo de concentración para la neopeltolida fue de 5 a 0,4 μg/ml como diluciones dobles. Las placas se incubaron a 37ºC durante 24 horas mientras se determinó el tiempo de concentración mínima inhibidora (CIM) como la concentración más baja en el intervalo de ensayo que

inhibió completamente el crecimiento de *C. albicans*. Se utilizó 5-fluorocitosina como un control antifúngico para el ensayo: el CIM para la 5-fluorocitosina fue 0,62 μg/ml.

Resultados: la neopeltolida I muestra una zona inhibidora de crecimiento de 17 mm cuando se ensayó a una concentración de 25 μg/disco en el ensayo de difusión de disco de *C. albicans*. La concentración mínima inhibidora (CIM) de la neopeltolida contra la *C. albicans* es 0,625 μg/ml.

Ejemplo 4

Formulación y administración

Los compuestos de la presente invención son útiles para objetivos terapéuticos y no terapéuticos diversos. Es evidente a partir del ensayo que los compuestos de la presente invención son eficaces en la inhibición del crecimiento celular. A causa de las propiedades antiproliferativas de los compuestos, son útiles para evitar el crecimiento celular no deseado en una amplia variedad de montajes incluyendo los usos *in vitro*. Son útiles asimismo como estándares y para las demostraciones de enseñanza. Según se ha descrito en la presente memoria, son útiles asimismo profiláctica y terapéuticamente para el tratamiento de células cancerígenas en animales y en humanos.

La aplicación terapéutica de los nuevos compuestos y composiciones que los contienen se puede llevar a cabo mediante cualquier procedimiento y técnica terapéuticos adecuados actuales o conocidos posiblemente por los expertos en la materia. Además, los compuestos de la presente invención se han utilizado como materiales de partida o intermedios para la preparación de otros compuestos y composiciones útiles.

La administración de la dosificación a un huésped en las indicaciones anteriores dependerá de la identidad de las células cancerígenas, el tipo de huésped implicado, su edad, peso, salud, clase de tratamiento concurrente, si lo hubiera, frecuencia de tratamiento y proporción terapéutica.

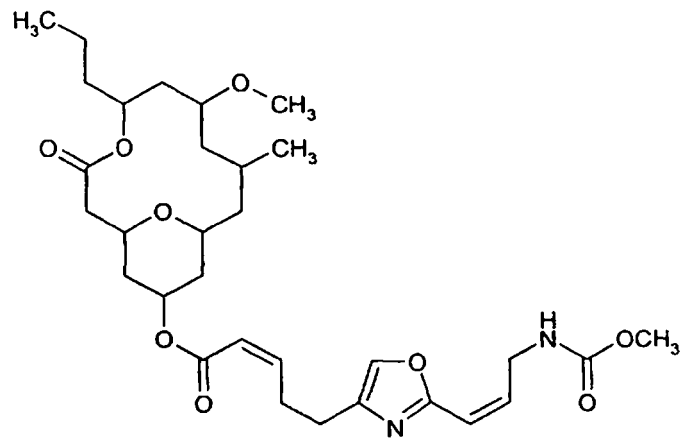
Los compuestos del objetivo de la presente invención se pueden formular según procedimientos conocidos para la preparación farmacéutica de composiciones útiles. Las formulaciones se describen en detalle en un número de fuentes que son bien conocidas y disponibles directamente para los expertos en la materia. Por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Science* de E. W. Martin describe formulaciones que se pueden utilizar en conexión con el objetivo de la presente invención. En general, las composiciones del objetivo de la presente invención se formularán tal que una cantidad eficaz del compuesto(s) bioactivo se combine con un vehículo adecuado para facilitar la administración eficaz de la composición.

Según la presente invención, las composiciones farmacéuticas comprenden, como ingrediente activo, una cantidad eficaz de uno o más de los nuevos compuestos y uno o más de un vehículo o diluyente aceptables farmacéuticamente, no tóxicos. Ejemplos de tales vehículos para la utilización en la presente invención incluyen etanol, sulfóxido de dimetilo, glicerol, sílice, alúmina, almidón y vehículos y diluyentes equivalentes.

Para proporcionar a la administración tales dosificaciones para el tratamiento terapéutico deseado, las nuevas composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenderán ventajosamente entre aproximadamente 0,1% y 45%, y especialmente, de 1 a 15% en peso del total de uno o más de los nuevos compuestos basado en el peso de la composición total que incluye un vehículo o diluyente. De forma ilustrativa, los niveles de dosificación de los ingredientes activos administrados pueden ser: intravenoso, de 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg; intraperitoneal, de 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg; subcutáneo, de 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg; intramuscular, de 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg; oral de 0,01 a aproximadamente 200 mg/kg y preferentemente aproximadamente de 1 a 100 mg/kg; instilación intranasal, de 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg; y aerosol, de 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso animal (cuerpo).

REIVINDICACIONES

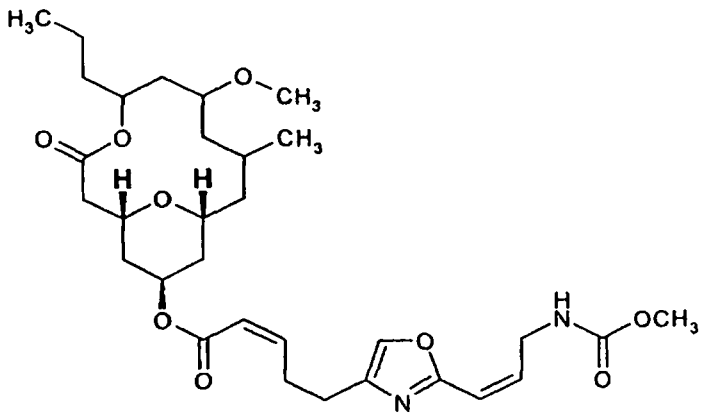
1. Compuesto que presenta la fórmula estructural siguiente:



(I)

o una sal del mismo.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, que presenta la fórmula siguiente:



(Ia)

(Tabla pasa a página siguiente)

3. Compuesto, según la reivindicación 1, que presenta las propiedades espectroscópicas siguientes:

Átomo #		^{1}H (mult. *J* en Hz)	^{13}C (mult)
1		-	172,5 (s)
2	A	2,66 (dd *J* =14,8, 4,3)	43,0 (t)
	B	2,33 (dd *J* = 14,5, 10,8)	
3		4,09 (m)	70,6 (d)
4	A	1,84 (m)	35,9 (t)
	B	1,53 (m)	
5		5,21 (m)	68,5 (d)
6	A	1,68 (m)	37,0 (t)
	B	1,54 (m)	
7		3,58 (dd *J* = 10,4, 9,8)	76,6 (d)
8	A	1,40 (m)	44,8 (t)
	B	1,29 (m)	
9		1,45 (m)	32,0 (d)
10	A	1,58 (m)	42,9 (t)
	B	1,14 (m)	
11		3,63 (m)	76,5 (d)
12	A	1,90 (m)	40,5 (t)
	B	1,39 (m)	
13		5,18 (m)	73,8 (d)
14	A	1,75 (m)	
	B	1,53 (m)	37,5 (t)
15	AB	1,39 (2H m)	19,6 (t)
16		0,93 (3H t *J* = 7,3)	14,1 (q)
17		0,99 (3H t *J* = 8,8)	25,9 (q)
11-OCH3		3,33 (3H s)	56,4 (q)
1'		-	166,4 (s)
2'		5,91 (bd *J* = 11,3)	121,3 (d)
3'		6,35 (dt *J* =11,3, 7,45)	149,8 (d)
4'	AB	3,02 (2H q *J* =7,45)	28,4 (t)
5'	AB	2,73 (2H t *J* = 7,45)	26,0 (t)
6'		-	141,5 (s)
7'		7,55 (bs)	135,3 (d)
8'		-	161,3 (s)
9'		6,26 (bd *J* = 12,0)	115,8 (d)
10'		6,05 (ddd *J* = 12,0, 6,0, 6,0)	138,5 (d)
11'	AB	4,31 (2H bd *J* = 4,9)	40,6 (t)
12'			158,9 (s)
12'-OCH3		3,67 (3H s)	52,4 (q)

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización terapéutica en la inhibición de la proliferación celular.

5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento útil en la inhibición de la proliferación celular.

7. Utilización según la reivindicación 6, en la que la proliferación celular se asocia con una condición seleccionada de entre el grupo constituido por desórdenes autoinmunes, inflamación, tumores y cáncer.

8. Utilización según la reivindicación 7, en la que el cáncer se selecciona de entre el grupo constituido por cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de SNC, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de riñón, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

9. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento útil en la inhibición de una infección fúngica.

10. Procedimiento no terapéutico de inhibición del crecimiento fúngico, que comprende la aplicación a un hongo de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, utilizado para la inhibición del deterioro de alimentos o cosméticos.