

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 604**

21 Número de solicitud: 201200438

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01)

C07C 13/567 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

20.04.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

21.11.2013

Fecha de la concesión:

26.08.2014

45 Fecha de publicación de la concesión:

02.09.2014

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE GRANADA (50.0%)
Hospital Real C/ Cuesta del Hospicio s/n
18071 Granada (Granada) ES y
FIBAO (FUND.PUB ANDAL PARA LA INVES.)
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**ARÁNEGA JIMÉNEZ, Antonia;
ÁLVAREZ - MANZANEDA ROLDÁN, Enrique-josé;
CHABOUN KARIMI, Rachid;
RODRÍGUEZ SERRANO, Fernando;
PRADOS SALAZAR , José Carlos;
MELGUIZO ALONSO, Consolación;
TAPIA MARTÍN , Rubén;
ES-SAMTI , Hakima;
GUARDIA MONTEAGUDO, Juan José;
VÁZQUEZ VÁZQUE , Maria Isabel y
ÁLVAREZ ARÁNEGA, Pablo Juan**

54 Título: **Actividad antitumoral de taiwaniaquinoides y compuestos relacionados**

57 Resumen:

Actividad antitumoral de taiwaniaquinoides y compuestos relacionados.

La invención define el uso de un compuesto de fórmula general (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer hepático y neuroblastoma; y en el tratamiento y/o profilaxis de síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

ES 2 430 604 B1

DESCRIPCIÓN

ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE TAIWANIAQUINOIDES Y COMPUESTOS

RELACIONADOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a la actividad antitumoral de compuestos de tipo taiwaniaquinoide frente a tumores sólidos tales como los cánceres de mama, neuroblastomas, pulmón, colorrectal, hepático y páncreas, y frente a síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos, tanto en humanos como en animales. Más en particular,
10 la invención se refiere al uso de dichos compuestos para la preparación de fármacos destinados al tratamiento y/o profilaxis de dichas enfermedades y trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Como es conocido en el estado de la técnica, el cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por la producción anormal de células malignas capaces de invadir tejidos y órganos y dispersarse por todo el organismo. En la actualidad, en España, como en la mayoría de los países desarrollados, el cáncer es el
20 principal problema de salud y primera causa de muerte, siendo responsable de 64.000 y 39.000 muertes en varones y mujeres respectivamente en el año 2007. En mujeres, el cáncer de mama y de colon fueron los mayores responsables de la mortalidad (16,2%), mientras que el cáncer de pulmón es el que mayor número
25 de muertes causó en varones (27,5%), seguido del cáncer de colon (12,9%) y el de próstata (9,1%) [Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, López-Abente G. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol* (2010); 21(Suppl 3):iii14-20]. Por otro lado, el cáncer de colon es el de mayor prevalencia
30 a nivel europeo (436.000 casos) seguido del cáncer de mama (421.000 casos) y del cáncer de pulmón (391.000 casos), siendo este último la principal causa de muerte en el continente, con

342.000 muertos en 2010.

El tratamiento del cáncer debe realizarse a través de un abordaje multidisciplinar, es decir, que se precisa de la combinación de varias modalidades terapéuticas como son: la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, la terapia fotodinámica y la terapia génica para conseguir un control eficaz de la enfermedad. Además, en el caso del cáncer de mama, actualmente es muy empleada la terapia hormonal, debido a que la mayor parte de este tipo de cánceres son positivos para los receptores de estrógenos, siendo el Tamoxifeno, el Anastrozol, el Letrozol y Exemestano los fármacos de elección para este tipo de terapia [Lash TL, Lien EA, Sørensen HT, Hamilton-Dutoit S. *Genotype-guided tamoxifen therapy; time to pause for reflection? Lancet Oncol (2009); 10(8):825-33*].

Otro de los factores a tener en cuenta para establecer un tratamiento adecuado frente al cáncer de mama es la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Debido a ello, a lo largo de los últimos años se han introducido varios fármacos destinados a bloquear las rutas intracelulares mediadas por dicho receptor, entre los que destaca el anticuerpo monoclonal Trastuzumab [Verma S, Lavasani S, Mackey J, Pritchard K, Clemons M, Dent S, Latreille J, Lemineux J, Provencher L, Verma Sh, Chia S, Wang B, Rayson D. *Optimizing the management of her2-positive early breast cancer: the clinical reality. Curr Oncol (2010); 17(4):20-33*] y el inhibidor de la tirosina kinasa Lapatinib, que induce apoptosis o detención del crecimiento de tumores que son positivos para HER2 [Tanizaki J, Okamoto I, Fumita S, Okamoto W, Nishio K, Nakagawa K. *Roles of BIM induction and survivin downregulation in lapatinib-induced apoptosis in breast cancer cells with HER2 amplification. Oncogene (2011); doi:10.1038/onc.2011.111*].

Además de este tipo de terapias, para el tratamiento del cáncer

se utilizan otros agentes como el 5-Fluorouracilo, antraciclinas, taxanos, vinorelbina, sales de platino, ciclofosfamida y metotrexato [Glück S. *Adjuvant chemotherapy for early breast cancer: optimal use of epirubicin. Oncologist (2005); 10(10):780-91*]. Sin embargo, la toxicidad manifiesta de los agentes antineoplásicos es un factor limitante para la curación de la enfermedad e incluso para su uso en función del estado del paciente y sus condiciones fisiopatológicas generales. Por ello, es necesaria la búsqueda de nuevos fármacos que presenten mayor eficacia y especificidad frente a células malignas, respetando al mismo tiempo la integridad de las células normales.

Así, la presente invención se relaciona con las propiedades farmacológicas antitumorales de una serie de compuestos de tipo taiwaniaquinoide.

Los taiwaniaquinoideos pertenecen a una familia de diterpenoides tricíclicos que presentan un inusual esqueleto de 4a-metiltetra- (o hexa-)hidrofluoreno. Estos compuestos han sido aislados durante los últimos quince años a partir de diferentes coníferas de Asia oriental, principalmente de la especie *Taiwania cryptomerioides*, lo que les ha conferido su denominación, y en menor medida a partir de extractos de *Salvia dichroantha* y *Thuja standishii*.

Algunos compuestos obtenidos de extractos de *Thuja standishii* fueron ensayados por Iwamoto et al. para determinar su capacidad quimiopreventiva del cáncer. Entre ellos, el único con estructura de 4a-metil-hexa-hidrofluoreno, el standishinal, presentaba una actividad promotora antitumoral muy baja comparada con el resto (Iwamoto M, Ohtsu H, Tokuda H, Nishino H, Matsunaga S, Tanaka R, *Bioorg Med Chem* 2001, 9, 1911-1921).

Por otro lado, estos compuestos se ensayaron también para determinar su capacidad de inhibir la actividad aromatasas y, por tanto, de disminuir los niveles de estrógenos en plasma, a fin de evaluarlos como posibles candidatos para su empleo en el tratamiento de cánceres dependientes de estrógenos (Minami T, Iwamoto M, Ohtsu H, Ohishi H, Tanaka R, Yoshitake A, *Plant Med* 2002; 68 742-745).

Recientemente, Chang et al. han evaluado la actividad citotóxica presentada por algunos de estos compuestos contra el carcinoma epidermoide, concluyendo que la actividad antitumoral de los mismos parece residir en la función aldehído (Chang C-I, Chang J-Y, Kuo Ch-Ch, Pan W-Y, Kuo Y-H, *Plant Med* 2005, 71: 72-76).

Los presentes autores han descubierto sorprendentemente que compuestos de tipo taiwaniaquinoide con esqueleto 4a-metil-hexahidrofluoreno pero sin grupos aldehído en su estructura muestran una buena eficacia antitumoral contra cánceres sólidos tales como el cáncer de mama, el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón, el cáncer de páncreas, el cáncer hepático y el neuroblastoma; así como contra síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

La síntesis de este tipo de compuestos ha sido descrita por Alvarez-Manzaneda et al. [(1) Alvarez-Manzaneda E, Chahboun R, Cabrera E, Alvarez E, Haidour A, Ramos JM, Alvarez-Manzaneda R, Charrah Y, Es-Samti H, "An enantiospecific route towards taiwaniaquinoids. First synthesis of (-)-taiwaniaquinone H and (-)-dichroanone", *Org Biomol Chem* (2009), 7(24):5146-5155; (2) Alvarez-Manzaneda E, Chahboun R, Alvarez E, Tapia R, Alvarez-Manzaneda R, "Enantioselective total synthesis of cytotoxic taiwaniaquinones A and F", *Chem Commun* (2010); 46, 9244-9246; y (3) Tapia R, Guardia JJ, Alvarez E, Haidour A, Ramos JM, Alvarez-Manzaneda R, Chahboun R, Alvarez-Manzaneda E, "General Access to

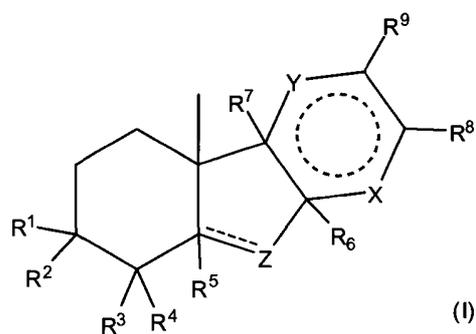
Taiwaniaquinoids Based on a Hypothetical Abietane C7-C8 Cleavage Biogenetic Pathway", *J. Org. Chem.* (2012), 77, 573-584].

OBJETO DE LA INVENCION

5 La presente invención, por tanto, tiene por objeto proporcionar el uso de un compuesto de fórmula general (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer hepático y
 10 neuroblastoma; y en el tratamiento y/o profilaxis de síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona el uso de un compuesto de
 15 fórmula general (I) (en adelante "el uso de la invención")



en la que

20 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀,
 25 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -

CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

5 R⁶ y R⁷ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre
 10 alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan
 15 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; o junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo -CH=CH-; o junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo epoxi;

20 R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre
 25 alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan
 30 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

Z representa C=CH₂ o CR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ representan

independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR; donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; o bien Z representa CR¹² y ----- en el anillo de 5 miembros representa un doble enlace, donde R¹² representa un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

X e Y representan a la vez C=O o CR¹³, donde R¹³ representa un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR; donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -

CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

5 y donde R¹³ y R⁹ pueden estar opcionalmente unidos entre sí formando un grupo -O-CH₂-O-;

opcionalmente en forma de enantiómeros puros, mezclas racémicas, profármacos, sales o solvatos farmacológicamente aceptables del mismo;

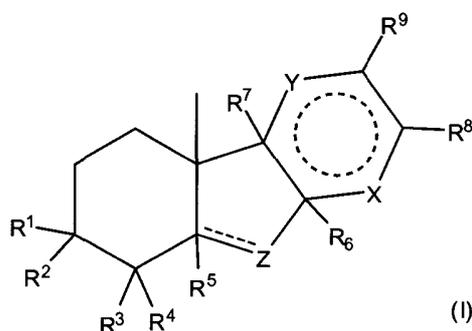
para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer hepático y neuroblastoma; y en el tratamiento y/o profilaxis de

15 síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

En particular, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I) en la que X e Y representan a la vez C=O.

20

Así en una realización particular, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I):



(I)

25

en la que

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí un

grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

R⁶ y R⁷ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; o junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo -CH=CH-; o junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo epoxi;

R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀,

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

Z representa C=CH₂ o CR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR; donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; o bien

Z representa CR¹² y ----- en el anillo de 5 miembros representa un doble enlace, donde R¹² representa un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

X e Y representan a la vez C=O;

opcionalmente en forma de enantiómeros puros, mezclas racémicas, profármacos, sales o solvatos farmacológicamente aceptables del mismo;

5

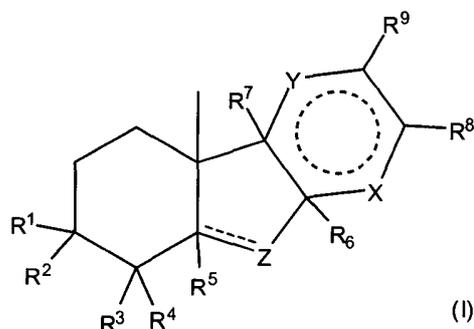
para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer hepático y neuroblastoma; y en el tratamiento y/o profilaxis de

10 síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

En particular, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I) en la que X e Y representan a la vez C=O y Z representa C=CH₂.

15

Así, una realización particular, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I)



20

en la que

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -

25 CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀,

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan
5 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

R⁶ y R⁷ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂,
10 -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
15 seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; o junto al átomo de carbono al que
20 están unidos forman un grupo -CH=CH-; o junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo epoxi;

R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂,
25 -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
30 seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre

alquilo o alqueno C₁-C₄;

Z representa C=CH₂;

5 X e Y representan a la vez C=O;

opcionalmente en forma de enantiómeros puros, mezclas racémicas, profármacos, sales o solvatos farmacológicamente aceptables del mismo;

10

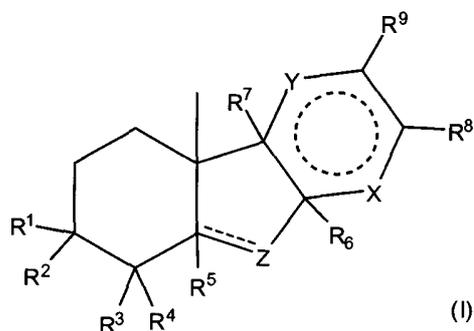
para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer hepático y neuroblastoma; y en el tratamiento y/o profilaxis de

15 síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

En particular, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I) en la que X e Y representan a la vez C=O y Z representa CR¹⁰R¹¹.

20

Así, una realización particular, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I)



25

en la que

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí un

grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

R⁶ y R⁷ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; o junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo -CH=CH-; o junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo epoxi;

R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀,

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

Z representa CR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR; donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

X e Y representan a la vez C=O;

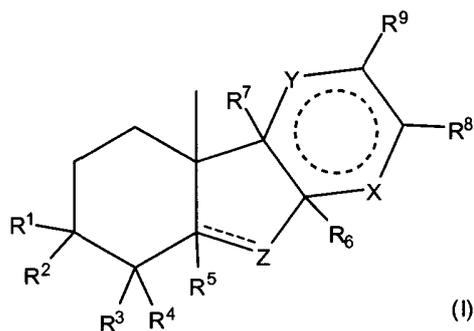
opcionalmente en forma de enantiómeros puros, mezclas racémicas, profármacos, sales o solvatos farmacológicamente aceptables del mismo;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer hepático y neuroblastoma; y en el tratamiento y/o profilaxis de síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

Más en particular, se proporciona el uso de un compuesto de

fórmula general (I) en la que X e Y representan a la vez C=O, Z representa CR¹⁰R¹¹, y R⁶ y R⁷ junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo epoxi.

- 5 Así, una realización más particular, se proporciona el uso de un compuesto de general (I)



en la que

- 10 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre
- 15 alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan
- 20 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

R⁶ y R⁷ junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo epoxi;

25

R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -

NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂,
 -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan
 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre
 alquilo o alquenido C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀,
 5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -
 NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -
 CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan
 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre
 10 alquilo o alquenido C₁-C₄;

Z representa CR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ representan
 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H,
 halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -
 15 COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR;
 donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo
 seleccionado entre alquilo o alquenido C₁-C₄, lineal o
 ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o
 más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa,
 20 -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -
 CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb
 representan independientemente entre sí un grupo seleccionado
 entre alquilo o alquenido C₁-C₄;

25 X e Y representan a la vez C=O;

opcionalmente en forma de enantiómeros puros, mezclas racémicas,
 profármacos, sales o solvatos farmacológicamente aceptables del
 mismo;

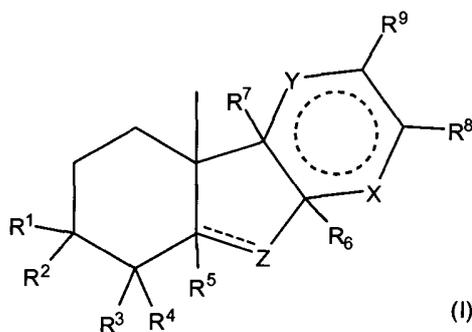
30

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o
 profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama,
 cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer

hepático y neuroblastoma; y en el tratamiento y/o profilaxis de síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

En particular, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I) en la que X e Y representan a la vez C=O, Z representa CR¹² y ----- en el anillo de 5 miembros representa un doble enlace.

Así, una realización particular, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I)



en la que

15 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀,
 20 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan
 25 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

R⁶ y R⁷ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan
 5 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -
 10 CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; o junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo -CH=CH-; o junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo epoxi;

15

R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan
 20 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -
 25 CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

Z representa CR¹² y ----- en el anillo de 5 miembros representa
 30 un doble enlace, donde R¹² representa un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí

un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

X e Y representan a la vez C=O;

10

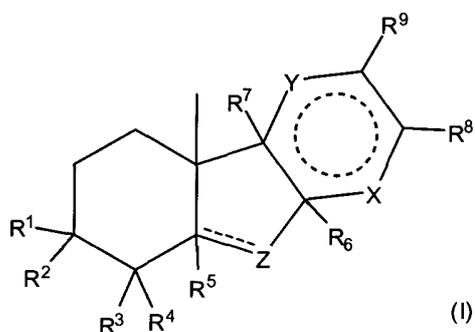
opcionalmente en forma de enantiómeros puros, mezclas racémicas, profármacos, sales o solvatos farmacológicamente aceptables del mismo;

15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer hepático y neuroblastoma; y en el tratamiento y/o profilaxis de síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

20

En particular, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I) en la que X e Y representan cada uno CR¹³.

Así, una realización particular, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I)



en la que

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 10 seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

15

R^6 y R^7 representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan
 20 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan
 25 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; o junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo -CH=CH-; o junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo epoxi;

30

R^8 y R^9 representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂,

-CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

10

Z representa C=CH₂ o CR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR; donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; o bien

15

20

Z representa CR¹² y ----- en el anillo de 5 miembros representa un doble enlace, donde R¹² representa un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado

25

30

entre alquilo o alquenido C_1-C_4 ;

X e Y representan cada uno CR^{13} , donde R^{13} representa un grupo
seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -
5 NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂,
-CH₂COOH y -CH₂COOR; donde R y R' representan
independientemente entre sí un grupo seleccionado entre
alquilo o alquenido C_1-C_4 , lineal o ramificado, y arilo C_6-C_{10} ,
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
10 seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -
NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -
CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan
independientemente entre sí un grupo seleccionado entre
alquilo o alquenido C_1-C_4 ;

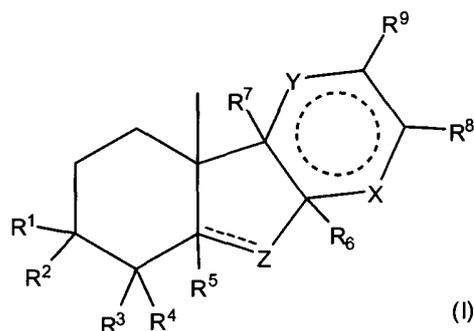
15

y donde R^{13} y R^9 pueden estar opcionalmente unidos entre sí
formando un grupo -O-CH₂-O-;

opcionalmente en forma de enantiómeros puros, mezclas racémicas,
20 profármacos, sales o solvatos farmacológicamente aceptables del
mismo;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o
profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama,
25 cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer
hepático y neuroblastoma; y en el tratamiento y/o profilaxis de
síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

En una realización preferida, se proporciona el uso de un
30 compuesto de fórmula general (I)



en la que R^1 y R^2 representan H; R^3 y R^4 representan $-CH_3$; R^5
 representa H; Z representa $CR^{10}R^{11}$, donde R^{10} y R^{11} representan
 5 independientemente entre sí un grupo H, $-CH_2COOH$ o $-CH_2COOR$,
 donde R representa un grupo seleccionado entre alquilo o
 alquenilo C_1-C_4 , lineal o ramificado, y arilo C_6-C_{10} ,
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados entre halógeno, $-Ra$, OH, $-ORa$, $-NH_2$, $-NHR$, $-NRaRb$,
 10 $-CORa$, $-CN$, $-COOH$, $-COORa$, $-CONRaRb$, $-CH_2OH$, $-CH_2ORa$, $-CH_2NH_2$, $-$
 CH_2COOH y $-CH_2COORa$, donde Ra y Rb representan independientemente
 entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C_1-C_4 ; R^6
 y R^7 junto al átomo de carbono al que están unidos forman un
 grupo $-CH=CH-$; R^8 y R^9 representan independientemente entre sí un
 15 grupo seleccionado entre H, halógeno, $-R$, $-OH$, $-OR$, $-NH_2$, $-NHR$, $-$
 NRR' , $-COR$, $-CN$, $-COOH$, $-COOR$, $-CONRR'$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR$, $-CH_2NH_2$, $-$
 CH_2COOH y $-CH_2COOR$, donde R y R' representan independientemente
 entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C_1-C_4 ,
 lineal o ramificado, y arilo C_6-C_{10} , opcionalmente sustituido con
 20 uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-Ra$, OH, $-$
 ORa , $-NH_2$, $-NHRa$, $-NRaRb$, $-CORa$, $-CN$, $-COOH$, $-COORa$, $-CONRaRb$, $-$
 CH_2OH , $-CH_2ORa$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2COOH$ y $-CH_2COORa$, donde Ra y Rb
 representan independientemente entre sí un grupo seleccionado
 entre alquilo o alquenilo C_1-C_4 ; y X e Y representan a la vez
 25 C=O;

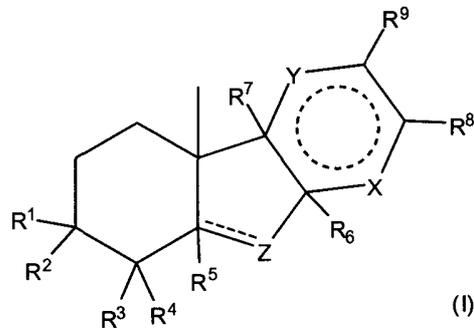
opcionalmente en forma de enantiómeros puros, mezclas racémicas,

profármacos, sales o solvatos farmacológicamente aceptables del mismo;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o
 5 profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama y cáncer colorrectal.

En otra realización preferida, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I)

10



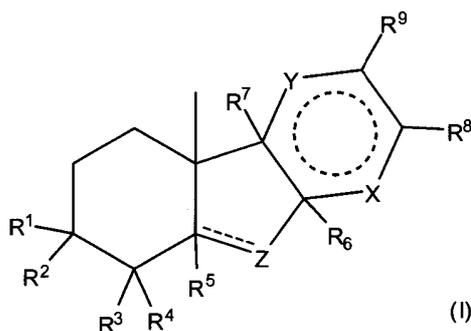
en la que R^1 y R^2 representan H; R^3 y R^4 representan $-CH_3$; Z
 representa CR^{12} y ----- en el anillo de 5 miembros representa un
 15 doble enlace, donde R^{12} representa H; R^6 y R^7 junto al átomo de
 carbono al que están unidos forman un grupo $-CH=CH-$; R^8 y R^9
 representan independientemente entre sí un grupo seleccionado
 entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -
 COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR,
 20 donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo
 seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o
 ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂,
 -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -
 25 CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan
 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o
 alquenilo C₁-C₄; y X e Y representan a la vez C=O;

opcionalmente en forma de enantiómeros puros, mezclas racémicas, profármacos, sales o solvatos farmacológicamente aceptables del mismo;

5

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama y cáncer colorrectal.

10 En una realización preferida, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I)



15 en la que R^1 y R^2 representan H; R^3 y R^4 representan $-CH_3$; R^5 representa H o $-OH$; Z representa $C=CH_2$; R^6 y R^7 junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo $-CH=CH-$; R^8 y R^9 representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, $-R$, $-OH$, $-OR$, $-NH_2$, $-NHR$, $-NRR'$, $-COR$, $-CN$, $-COOH$, $-COOR$, $-CONRR'$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2COOH$ y $-CH_2COOR$,
 20 donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C_1-C_4 , lineal o ramificado, y arilo C_6-C_{10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-Ra$, OH , $-ORa$, $-NH_2$,
 25 $-NHRa$, $-NRaRb$, $-CORa$, $-CN$, $-COOH$, $-COORa$, $-CONRaRb$, $-CH_2OH$, $-CH_2ORa$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2COOH$ y $-CH_2COORa$, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o

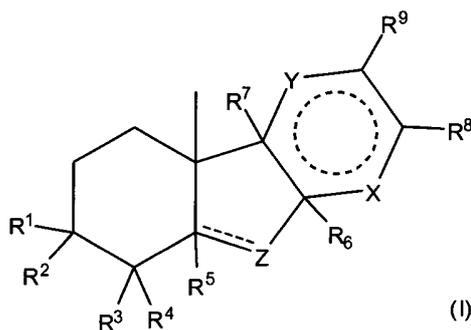
alqueno C_1-C_4 ; y X e Y representan a la vez $C=O$;

opcionalmente en forma de enantiómeros puros, mezclas racémicas, profármacos, sales o solvatos farmacológicamente aceptables del mismo;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama y cáncer colorrectal.

10

En una realización preferida, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I)



15

en la que R^1 y R^2 representan H; R^3 y R^4 representan $-CH_3$; R^5 representa H; Z representa $C=CH_2$, R^6 y R^7 representan $-OH$; R^8 y R^9 representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, $-R$, $-OH$, $-OR$, $-NH_2$, $-NHR$, $-NRR'$, $-COR$, $-CN$, $-COOH$, $-COOR$, $-CONRR'$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2COOH$ y $-CH_2COOR$, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alqueno C_1-C_4 , lineal o ramificado, y arilo C_6-C_{10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-Ra$, OH , $-ORa$, $-NH_2$, $-NHRa$, $-NRRa$, $-CORa$, $-CN$, $-COOH$, $-COORa$, $-CONRRa$, $-CH_2OH$, $-CH_2ORa$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2COOH$ y $-CH_2COORa$, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o

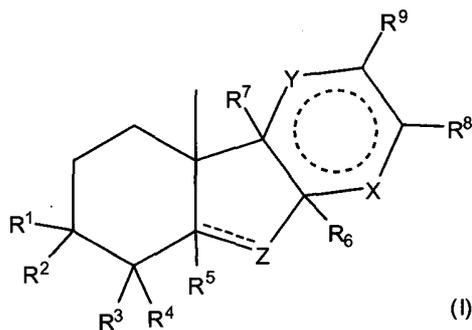
alqueno C_1-C_4 ; y X e Y representan a la vez $C=O$;

opcionalmente en forma de enantiómeros puros, mezclas racémicas, profármacos, sales o solvatos farmacológicamente aceptables del mismo;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama y cáncer colorrectal.

10

En una realización preferida, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I)



15

en la que R^1 y R^2 representan H; R^3 y R^4 representan $-CH_3$; R^5 representa H; Z representa $CR^{10}R^{11}$, donde R^{10} y R^{11} representan H o $-CH_2OH$; R^6 y R^7 junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo epoxi; R^8 y R^9 representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alqueno C_1-C_4 , lineal o ramificado, y arilo C_6-C_{10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NH₂Ra, -N₂RaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -

20

25

CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alqueno C₁-C₄; y X e Y representan a la vez C=O;

5 opcionalmente en forma de enantiómeros puros, mezclas racémicas, profármacos, sales o solvatos farmacológicamente aceptables del mismo;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o
10 profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama y cáncer colorrectal.

En una realización aún más preferida, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) seleccionado de entre:

15

(1) (4bS,8aS)-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

(2) (4bS,8aS)-3-bromo-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-
20 hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

(3) (4bS,8aS,9R)-9-(acetiloximetil)-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

25 (4) (4bS,8aS,9R)-9-(hidroximetil)-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

(5) (4bS,8aS,9R)-9-(acetiloximetil)-3-bromo-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-
30 diona;

(6) (4bS,8aS,9R)-9-(hidroximetil)-3-bromo-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

(7) (4bS, 8aS, 9R) -3-hidroxi-9-(hidroximetil)-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4(4bH) -diona;

5 (8) (S) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-1H-fluoreno-1, 4(4bH) -diona;

(9) (S) -3-bromo-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-1H-fluoreno-1, 4(4bH) -diona;

10

(10) (4bS) -2-isopropil-3-metoxi-4b, 8, 8-trimetil-9-metilen-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4(4bH) -diona;

15 (11) (4bR) -8a-hidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b, 8, 8-trimetil-9-metilen-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4(4bH) -diona;

(12) (4bS) -3-bromo-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-9-metilen-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4(4bH) -diona;

20 (13) (4bS) -4a, 9a-dihidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b, 8, 8-trimetil-9-metilen-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 9a-octahidro-1H-fluoreno-1, 4(4aH) -diona; y

25 (14) (4aR, 4bS, 8aS, 9S, 9aS) -3-hidroxi-4a, 9a-epoxi-9-(hidroximetil)-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 9a-octahidro-4aH-fluoren-1, 4-diona;

30 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer hepático y neuroblastoma; y en el tratamiento y/o profilaxis de síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

En otra realización aún más preferida, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) seleccionado de entre:

- 5 (1) (4bS, 8aS) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;
- (2) (4bS, 8aS) -3-bromo-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;
- 10 (3) (4bS, 8aS, 9R) -9-(acetiloximetil) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;
- (4) (4bS, 8aS, 9R) -9-(hidroximetil) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;
- 15 (5) (4bS, 8aS, 9R) -9-(acetiloximetil) -3-bromo-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;
- 20 (6) (4bS, 8aS, 9R) -9-(hidroximetil) -3-bromo-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;
- (7) (4bS, 8aS, 9R) -3-hidroxi-9-(hidroximetil) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;
- 25 (8) (S) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;
- 30 (9) (S) -3-bromo-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;
- (10) (4bS) -2-isopropil-3-metoxi-4b, 8, 8-trimetil-9-metilen-

5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

(11) (4bR)-8a-hidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

5

(12) (4bS)-3-bromo-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

(13) (4bS)-4a,9a-dihidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-

10 trimetil-9-metilen-4b,5,6,7,8,8a,9,9a-octahidro-1H-fluoreno-1,4(4aH)-diona; y

(14) (4aR,4bS,8aS,9S,9aS)-3-hidroxi-4a,9a-epoxi-9-(hidroximetil)-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-

15 4b,5,6,7,8,8a,9,9a-octahidro-4aH-fluoren-1,4-diona;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama y cáncer colorrectal.

20

Asimismo, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica que contenga como ingrediente activo un compuesto de fórmula (I), según se ha definido previamente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o

25 profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer hepático y neuroblastoma; y en el tratamiento y/o profilaxis de síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

30 En una realización particular, se proporciona el uso de una composición farmacéutica que contenga como ingrediente activo un compuesto de fórmula (I), según se ha definido previamente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o

profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama y cáncer colorrectal.

En dichas composiciones farmacéuticas se incluyen excipientes farmacéuticamente aceptables que permiten la formulación adecuada de las mismas. Así, las composiciones farmacéuticas pueden formularse para su administración oral, intravenosa, tópica, rectal, subdérmica, etc. Por tanto, pueden presentarse en forma de soluciones, comprimidos, cápsulas, implantes, etc. Asimismo, dicha formulación puede ser de liberación inmediata o de liberación controlada. En cualquier caso, será el facultativo el que determine la dosificación más adecuada de la misma en función de la edad del paciente, su estado de salud general, su peso, y el tipo y extensión de la enfermedad o trastorno a tratar.

15

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

EJEMPLO 1

20 **Determinación de la capacidad antitumoral de compuestos taiwaniaquinoides de fórmula general (I).**

1. Líneas celulares.

Se evaluó la actividad antitumoral de diferentes compuestos taiwaniaquinoides de fórmula general (I) utilizando líneas celulares tumorales humanas, tanto de mama como de colon. Asimismo, con objeto de poder calcular el índice terapéutico de los compuestos, se evaluó también el efecto de los diferentes compuestos sobre líneas humanas normales de mama (MCF-10A) y de colon (CCD-18Co). A continuación se detallan las líneas utilizadas y las principales características de las mismas.

30

Líneas celulares de mama:

- 5 - MCF7 (Referencia de la "American Type Culture Collection", ATCC: HTB-22). Línea celular tumoral de tipo epitelial derivada a partir de un adenocarcinoma de la glándula mamaria humana, de una paciente caucásica de 69 años. Las células expresan receptores de estrógenos y el oncogén WNT7B, y entre los productos celulares que producen se encuentran las proteínas de unión al factor tipo-insulina (IGFBP) BP-2, BP-4 y BP-5.
- 10 - MDA-MB-468 (Referencia de la ATCC: HTB-132). Línea celular tumoral de tipo epitelial derivada de un adenocarcinoma de glándula mamaria humana de una paciente de 51 años de edad. Las células expresan los receptores celulares para EGF y TGF- α , y antígenos HLA Aw23, Aw30, B27, Bw35, Cw2 y Cw4.
- 15 - T-47D (Referencia de la ATCC: HTB-133). Línea celular tumoral de tipo epitelial derivada de un carcinoma ductal de mama humano, a partir de muestras de una paciente de 54 años de edad. Las células expresan receptores de andrógenos, estrógenos, progesterona, glucocorticoides y prolactina, y además expresan el oncogén WNT7B.
- 20 - MCF-10A (Referencia de la ATCC: CRL-10317). Es una línea celular no tumoral de morfología epitelial, derivada a partir de tejido glandular de mama de una mujer caucásica de 36 años de edad. Las células son positivas para sialomucinas epiteliales, citoqueratinas y el antígeno globular de la grasa de la leche humana.
- 30 Líneas celulares de colon:
- T84 (Referencia de la ATCC: CCL-248). Línea celular tumoral de morfología epitelial aislada a partir de una metástasis pulmonar

de un carcinoma colorrectal de un paciente de 72 años de edad. Las células de esta línea presentan receptores para un amplio grupo de hormonas y neurotransmisores, y entre los productos celulares que producen se encuentran el antígeno
5 carcinoembrionario (CEA) y la queratina.

- HT-29 (Referencia de la ATCC: HTB-38). Línea celular tumoral aislada en 1964 a partir de muestras de adenocarcinoma colorrectal procedentes de una mujer caucásica de 44 años de
10 edad. Estas células presentan una morfología epitelial y son capaces de producir el antígeno carcinoembrionario, mucina y proteínas de unión al factor TGF- β . Por otro lado, también expresan receptores adrenérgicos del tipo alpha2A y el receptor u-PAR.

15 - SW-480 (Referencia de la ATCC: CCL-228). Línea celular tumoral procedente de muestras de adenocarcinoma colorrectal de un paciente caucásico de 50 años de edad. Sus células expresan el antígeno carcinoembrionario (CEA), queratina, TGF- β , el receptor
20 del factor de crecimiento epitelial (EGF) y los antígenos HLA A2, B8 y B17.

- RKO (Referencia de la ATCC: CRL-2577). Línea celular tumoral de carcinoma de colon humano. Sus células se caracterizan por
25 expresar receptores u-PAR y por ser salvajes para p53.

- CCD-18Co (Referencia de la ATCC: CRL-1459). Línea celular normal (no tumoral) de colon humano. Estas células se caracterizan por poseer una morfología fibroblástica y por
30 alcanzar un estado senescente celular a partir del pase 42.

Las diferentes líneas celulares fueron obtenidas a través Banco de Células del Centro de Instrumentación Científica de la

Universidad de Granada.

2. Mantenimiento de los cultivos.

Los cultivos se mantuvieron en frascos estériles tipo Falcon (de
5 25 ó 75 cm², Sarstedt), en estufa (Ster-Cult CO₂ Incubator,
Thermo Electrón Corporation, USA) a 37 °C con una atmósfera de 5%
de CO₂ y 90% de humedad. La manipulación de los cultivos se
realizó bajo condiciones de esterilidad, en cabina de flujo
laminar (Aura Vertical S.D.4, Bio Air Instruments, Italia).

10

Para el mantenimiento en cultivo de todas las líneas celulares,
excepto la línea MCF-10A, se utilizó el medio de cultivo
Dulbecco's Eagle modificado (DMEM) (Gibco, Paisley, UK)
suplementado con 10% de suero fetal bovino (Sigma) inactivado en
15 calor húmedo a 56 °C durante 30 minutos, 10 ml/l de penicilina-
estreptomicina 100X (Sigma) y 2 mM L-glutamina. La línea MCF-10A
fue cultivada en medio F-12 suplementado con 10 ml/l de
penicilina-estreptomicina 100X (Sigma), 20 ng/ml de factor de
crecimiento epidérmico (EGF), 100 ng/ml de toxina colérica, 10
20 µg/ml de insulina bovina, 0,5 µg/ml de hidrocortisona y 5% de
suero de caballo inactivado (Sigma).

Los diferentes cultivos, conforme alcanzaban la confluencia,
fueron resebrados en nuevos Falcons. Para ello se desechó el
25 medio de cultivo y lavamos dos veces con PBS (Sigma Chemical Co.,
St. Louis, MO, USA), se añadió 0,1 ml/cm² de tripsina- EDTA
previamente calentada a 37 °C (0,25% Tripsina, 0,02% EDTA en PBS,
Sigma) y se incubó durante 3 minutos a 37 °C en estufa de CO₂. A
continuación se añadió 0,1-0,2 ml/cm² de medio de cultivo fresco
30 y se dispersaron los agregados celulares con ayuda de una pipeta
pasteur. Tras esto, se centrifugó a 1600 r.p.m durante 5 minutos,
se desechó el sobrenadante y se resuspendió el botón celular en
su respectivo medio de cultivo completo. Posteriormente, se

realizó un conteo con cámara de Neubauer (Zuzi Corp., France), y se diluyó hasta obtener una concentración de $0,5 \times 10^6$ células/ml para, finalmente, sembrarlas en nuevos frascos estériles.

5 **3. Método de congelación celular.**

Los cultivos celulares, para su almacenamiento, fueron congelados en nitrógeno líquido a $-196\text{ }^\circ\text{C}$. Para ello, se dispusieron en un medio de congelación constituido por suero fetal bovino (Sigma), inactivado en calor húmedo a $56\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos, y dimetil sulfóxido (DMSO, Sigma) al 10%. En primer lugar, las células
10 fueron despegadas de los frascos de cultivo mediante el protocolo descrito anteriormente. A continuación el botón celular se resuspendió en medio de congelación a razón de $0,5 \times 10^6$ células/ml, y se distribuyó en diferentes criotubos (Nunc, USA),
15 que después se dispusieron en un congelador a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 h, con objeto de llevar a cabo una congelación progresiva. Finalmente, los criotubos fueron introducidos en contenedores de nitrógeno líquido.

20 **4. Método de descongelación celular.**

Las líneas celulares, conservadas en criotubos y almacenada en nitrógeno líquido, fueron descongeladas con calor húmedo a $37\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación se limpiaron externamente los criotubos con alcohol al 70% y se abrieron en condiciones de esterilidad. Tras
25 ello, se resuspendieron las células en medio de cultivo estéril a $37\text{ }^\circ\text{C}$ y se lavaron dos veces con PBS para eliminar los restos de DMSO. A continuación, las células fueron resuspendidas nuevamente en medio de cultivo completo estéril y, tras realizar un conteo con cámara de Neubauer, se diluyeron hasta obtener una
30 concentración de 2×10^4 células/ml, para finalmente sembrarlas en nuevos frascos.

5. Preparación de los compuestos a ensayar.

En la siguiente tabla se recogen los diferentes compuestos que se han utilizado en este ensayo.

Tabla 1. Relación de compuestos de fórmula (I) ensayados

Ej.	R ₁	R ₂	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	X	Y	Z	----
1	H	H	Me	Me	H	CH=CH		iPr	H	C=O	C=O	CH ₂	-
2	H	H	Me	Me	H	CH=CH		iPr	Br	C=O	C=O	CH ₂	-
3	H	H	Me	Me	H	CH=CH		iPr	H	C=O	C=O	CHCH ₂ OAC	-
4	H	H	Me	Me	H	CH=CH		iPr	H	C=O	C=O	CHCH ₂ OH	-
5	H	H	Me	Me	H	CH=CH		iPr	Br	C=O	C=O	CHCH ₂ OAC	-
6	H	H	Me	Me	H	CH=CH		iPr	Br	C=O	C=O	CHCH ₂ OH	-
7	H	H	Me	Me	H	CH=CH		iPr	OH	C=O	C=O	CHCH ₂ OH	-
8	H	H	Me	Me	-	CH=CH		iPr	H	C=O	C=O	CH	Doble enlace
9	H	H	Me	Me	-	CH=CH		iPr	Br	C=O	C=O	CH	Doble enlace
10	H	H	Me	Me	H	CH=CH		iPr	oMe	C=O	C=O	CH=CH ₂	-
11	H	H	Me	Me	OH	CH=CH		iPr	oMe	C=O	C=O	CH=CH ₂	-
12	H	H	Me	Me	OH	CH=CH		iPr	Br	C=O	C=O	CH=CH ₂	-
13	H	H	Me	Me	H	OH	OH	iPr	oMe	C=O	C=O	CH=CH ₂	-
14	H	H	Me	Me	H	CH ₂ -O-CH ₂		iPr	OH	C=O	C=O	CHCH ₂ OH	-

5

Estos compuestos se prepararon según el método descrito en (1) [Alvarez-Manzaneda E, Chahboun R, Cabrera E, Alvarez E, Haidour A, Ramos JM, Alvarez-Manzaneda R, Charrah Y, Es-Samti H, "An enantiospecific route towards taiwaniaquinoids. First synthesis of (-)-taiwaniaquinone H and (-)-dichroanone", *Org Biomol Chem* (2009), 7(24):5146-5155] y (3) [Tapia R, Guardia JJ, Alvarez E, Haidour A, Ramos JM, Alvarez-Manzaneda R, Chahboun R, Alvarez-Manzaneda E, "General Access to Taiwaniaquinoids Based on a Hypothetical Abietane C7-C8 Cleavage Biogenetic Pathway", *J. Org. Chem.* (2012), 77, 573-584, *supra*]

15

Los compuestos fueron disueltos en DMSO puro hasta obtener una concentración de entre 1 y 5 mg/ml en función del peso molecular de cada uno de los mismos. Las soluciones stock fueron almacenadas a -20° C hasta su utilización.

6. Tratamiento de las líneas celulares con los compuestos.

Se siguió el siguiente protocolo con todas las líneas celulares:

10 - Las células se despegaron de la superficie de los frascos de cultivos utilizando tripsina diluida en PBS (1:4) durante unos 5-10 minutos a 37 °C en estufa de CO₂. Una vez despegadas las células, se inactivó la tripsina con medio de cultivo completo y se centrifugó a 1600 r.p.m. durante 5 minutos. Una vez
15 centrifugadas, se eliminó el sobrenadante y se resuspendió el botón celular en unos mililitros de medio. A continuación, se procedió a contar el número de células con la ayuda de una cámara de Neubauer, y finalmente se sembraron en placas estériles de 24 pocillos a razón de 5×10^3 células por pocillo, en un volumen
20 final de 1 ml del medio de cultivo correspondiente.

- Tras 24 horas de cultivo, se observa al microscopio que las células estén adheridas y en perfecto estado, se cambia el medio de cultivo por medio fresco y se realiza la inducción con los
25 diferentes fármacos, añadiendo las concentraciones deseadas a cada uno de ellos. El grupo control no recibió ninguna dosis de compuesto, y en su lugar se adicionaron las cantidades equivalentes del solvente (DMSO). Las células fueron inducidas con los compuestos durante 72 horas.

30

7. Método para la determinación del valor de las concentraciones inhibitorias 50 (CI₅₀) y del índice terapéutico (IT) de los compuestos.

La cuantificación del número de células se realizó utilizando una técnica de cuantificación colorimétrica con Sulforrodamina-B (SRB) [Vichai V., Kirtikara K. *Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. Nat Protoc* (2006); 1(3):1112-5 1116], tal y como se describe a continuación.

El tapiz celular se trató con 300 μ l de ácido tricloroacético al 10% frío y se incubó durante 30 minutos a 4 °C. A continuación, se lavaron 3 veces con agua destilada y se dejaron secar a temperatura ambiente durante 24 horas. Las células así fijadas se tiñeron, durante 20 minutos con 500 μ l de SRB al 0,4% en ácido acético al 1%. Posteriormente, se lavó 3 veces el tapiz con ácido acético al 1% y se dejó secar. El colorante fijado sobre las células se solubilizó con 500 μ l de una solución 10 mM Tris- base (pH 10,5) en agitación suave. Alícuotas de 100 μ l se transfirieron a placas de 96 pocillos y se leyeron en un lector de placas Titertek multiscan (Thermo Labsystems, USA) a 492 nm. Los valores de densidades ópticas se obtuvieron usando un programa informático llamado "Ascent Software for Multiskan" para Windows v.2.6 (Thermo Labsystems, USA).

Utilizando placas con cantidades crecientes y conocidas de número de células se realizó el mismo protocolo descrito anteriormente, y una vez determinados los correspondientes valores de densidades ópticas se llevó a cabo un análisis de regresión, con la finalidad de establecer la función matemática que relacionaba el valor del número de células con las densidades ópticas obtenidas, para cada línea celular de forma independiente. Para ello se usó el programa estadístico Statgraphics Centurion para Windows (Statistical Graphics Corp, 2000).

Para calcular la concentración inhibitoria 50 (CI50), al cabo de los 3 días de inducción de las células con los compuestos a

concentraciones crecientes, se procedió a cuantificar el número de células presente en cada uno de los tratamientos y concentraciones, utilizando la técnica de cuantificación con Sulforrodamina-B anteriormente descrita, y la función de
5 regresión correspondiente para cada línea celular.

Se determinó la CI50 para cada compuesto y cada línea celular como la concentración que mantuvo el número de células que se correspondía con la mitad de la población de células control. Una
10 vez obtenidos todos los valores de CI50, tanto de las líneas tumorales como de las líneas normales (no tumorales), se procedió a determinar el índice terapéutico (IT). Éste se obtiene para cada compuesto dividiendo la CI50 de la línea normal (MCF-10A, en el caso de las líneas de mama, y CCD-18Co, en el caso de las de
15 colon) entre la CI50 del compuesto concreto obtenido en la línea tumoral correspondiente.

8. Acción de los compuestos sobre el crecimiento de las líneas tumorales e índice terapéutico.

20 En el caso de las líneas celulares humanas de mama, se calcularon las CI50 de los compuestos (1), (2), (8), (9), (3), (10), (4), (5), (13), (11), (6), (14), (7) y (12) frente a las líneas tumorales MCF-7, T-47D, MDA-MB-468, y frente a la línea normal MCF-10A (Tabla 2). En promedio, considerando las tres líneas
25 tumorales en conjunto, los valores de CI50 oscilaron entre 1.74 μM , en el caso del compuesto (12), y 42,07 μM , en el caso del compuesto (13).

Cabe destacar la CI50 del compuesto (12) frente a la línea
30 tumoral MCF-7 (0,97 μM), ya que es muy inferior a la CI50 obtenida induciendo con dicho compuesto a la línea normal MCF-10A (39,23 μM), y además, es significativamente inferior al valor de CI50 obtenido bajo las mismas condiciones experimentales,

induciendo la línea MCF-7 frente al compuesto 5-Fluorouracilo (2,15 μM), utilizado en nuestros ensayos como control positivo de actividad antitumoral.

5 Otros compuestos a destacar por su actividad antiproliferativa han sido el (6), (2), (9) y (5). Todos ellos, al igual que el (12), se caracterizan por presentar un grupo Br en posición R⁸, lo que parece ser el elemento estructural más importante para la mejora de la acción biológica de estos compuestos.

10

Por otro lado, se calculó el índice terapéutico (IT) para cada compuesto y línea tumoral, considerando los valores de CI50 obtenidos con la línea normal MCF-10A (Tabla 3). En promedio, considerando las tres líneas tumorales en conjunto, los valores
15 oscilaron entre 25,90, para el compuesto (12), y 0,79, para el compuesto (1). Destaca el valor obtenido con el compuesto (12) en la línea tumoral MCF-7, que es de 40,44. Un valor que refleja su gran especificidad frente a las células tumorales que presenten el perfil genotípico y fenotípico representado por dicha línea
20 celular. Este dato, junto con el de su CI50 en la citada línea celular (0,97 μM), hacen destacar considerablemente el valor terapéutico del compuesto.

Otros compuestos que presentan interesantes valores de IT son el
25 (5), el (9), el (6) y el (2). Cabe resaltar, que estos mismos compuestos son los mencionados anteriormente, debido a su potente actividad antiproliferativa, y a la presencia del grupo Br en posición R⁸. Es decir, son los más activos frente a las células tumorales y a su vez los más inocuos frente a células normales de
30 mama.

Tabla 2. Valores de CI50 de los compuestos de fórmula (I) ensayados frente a diferentes líneas de mama humana. Cada número

representa la media, en escala micromolar, de al menos tres determinaciones \pm la desviación estándar.

	LÍNEAS CELULARES DE MAMA			
	MCF-7	T-47D	MDA-MB-468	MCF-10A
Ejemplo	Media CI50 en $\mu\text{M} \pm$ Desv. Estándar			
(1)	16,09 \pm 1,10	14,11 \pm 0,48	12,65 \pm 1,23	11,17 \pm 2,01
(2)	2,21 \pm 0,28	1,57 \pm 0,22	2,46 \pm 0,56	5,33 \pm 0,37
(8)	7,09 \pm 1,02	4,47 \pm 1,46	8,56 \pm 0,98	14,01 \pm 0,27
(9)	3,23 \pm 0,20	3,05 \pm 0,20	3,41 \pm 0,22	20,16 \pm 3,46
(3)	13,56 \pm 0,52	11,69 \pm 1,01	15,35 \pm 0,25	26,18 \pm 2,15
(10)	12,39 \pm 2,99	27,99 \pm 3,16	18,14 \pm 0,22	28,14 \pm 1,06
(4)	15,73 \pm 0,54	14,89 \pm 0,51	15,85 \pm 1,00	30,1 \pm 3,53
(5)	4,05 \pm 0,04	4,09 \pm 0,41	8,73 \pm 0,06	52,55 \pm 2,98
(13)	36,37 \pm 1,58	68,23 \pm 7,64	21,62 \pm 0,58	48,02 \pm 3,23
(11)	12,60 \pm 1,02	7,77 \pm 0,62	17,43 \pm 0,11	21,37 \pm 2,87
(6)	2,15 \pm 0,20	1,15 \pm 0,13	2,31 \pm 0,02	6,39 \pm 0,57
(14)	17,08 \pm 0,08	14,19 \pm 1,87	17,47 \pm 0,40	22,55 \pm 1,59
(7)	39,94 \pm 2,89	47,64 \pm 4,23	27,30 \pm 1,14	42,39 \pm 3,11
(12)	0,97 \pm 0,02	1,90 \pm 0,05	2,36 \pm 0,08	39,23 \pm 3,05

5

Tabla 3. Índice terapéutico de los compuestos de fórmula (I) ensayados frente a las líneas tumorales de mama MCF-7, T-47D y MDA-MB-468.

	LÍNEAS CELULARES DE MAMA		
	MCF-7	T-47D	MDA-MB-468
Ejemplo	Índice Terapéutico		
(1)	0,69	0,79	0,88
(2)	2,41	3,39	2,17
(8)	1,98	3,13	1,64
(9)	6,24	6,61	5,91
(3)	1,93	2,24	1,71

(10)	2,27	1,01	1,55
(4)	1,91	2,02	1,90
(5)	12,98	12,85	6,02
(13)	1,32	0,70	2,22
(11)	1,70	2,75	1,23
(6)	2,97	5,56	2,77
(14)	1,32	1,59	1,29
(7)	1,06	0,89	1,55
(12)	40,44	20,65	16,62

En el caso de las líneas de colon, se calcularon las CI50 de los compuestos (1), (2), (8) y (9) en las líneas tumorales humanas T-84, HT-29, SW-480, RKO y la línea no tumoral humana CCD18CO (Tabla 4). En términos generales, dichos compuestos mostraron más actividad en la línea tumoral T-84, donde encontramos los menores valores de CI50 (6,02 μM en promedio), especialmente con el compuesto (2) (3,19 μM). En conjunto, el compuesto (9) mostró mayor actividad promedio (4,99 μM), donde las concentraciones CI50 oscilaron entre 3,36 μM para RKO y 6,92 μM en HT-29.

Tabla 4. Valores de CI50 de los compuestos (1), (2), (8) y (9) en diferentes líneas de colon humano. Cada número representa la media, en escala micromolar, de al menos tres determinaciones \pm la desviación estándar.

	LÍNEAS CELULARES DE COLON				
	T-84	HT-29	SW-480	RKO	CCD18CO
Ejemplo	Media CI50 en μM \pm Desv. Estándar				
(1)	6,05 \pm 0,37	17,03 \pm 2,05	18,83 \pm 2,73	10,02 \pm 2,63	13,84 \pm 0,35
(2)	3,19 \pm 0,38	10,81 \pm 2,64	5,6 \pm 0,97	8,23 \pm 0,60	5,62 \pm 0,97
(8)	8,62 \pm 0,36	19,01 \pm 1,61	11,33 \pm 1,06	7,71 \pm 0,83	14,27 \pm 1,18
(9)	6,23 \pm 0,62	6,92 \pm 1,46	3,46 \pm 0,90	3,36 \pm 1,39	8,82 \pm 1,67

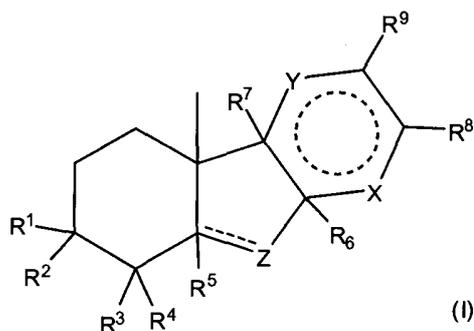
Considerando los valores de CI50 obtenidos en la línea normal de colon CCD-18Co, se calcularon los índices terapéuticos para cada uno de los compuestos (Tabla 5) y, en términos generales, el rango de valores estuvo comprendido entre 2,63 en la línea RKO para el compuesto (9), y 0,52 en la línea HT-29 para el compuesto (2). Por tanto, al igual que lo encontrado utilizando líneas tumorales de mama, los compuestos muestran gran actividad frente a células tumorales de estirpe intestinal, y del mismo modo, aparecen valores de índice terapéutico que reflejan su inocuidad frente a células normales, especialmente en el caso del compuesto (9).

Tabla 5. Índice terapéutico de los compuestos (1), (2), (8) y (9) en las líneas tumorales de colon T-84, HT-29, SW-480 y RKO.

	LÍNEAS CELULARES DE COLON			
	T-84	HT-29	SW-480	RKO
Ejemplo	Índice Terapéutico			
(1)	2,29	0,81	0,73	1,38
(2)	1,76	0,52	1,00	0,68
(8)	1,66	0,75	1,26	1,85
(9)	1,42	1,27	2,55	2,63

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula general (I)



5

en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

20

R^6 y R^7 representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

25

seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; o junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo -CH=CH-; o junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo epoxi;

R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

Z representa C=CH₂ o CR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR; donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; o bien

Z representa CR^{12} y ----- en el anillo de 5 miembros representa un doble enlace, donde R^{12} representa un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

X e Y representan a la vez C=O o CR^{13} , donde R^{13} representa un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR; donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄;

y donde R^{13} y R^9 pueden estar opcionalmente unidos entre sí formando un grupo -O-CH₂-O-;

opcionalmente en forma de enantiómeros puros, mezclas racémicas, profármacos, sales o solvatos farmacológicamente aceptables del mismo;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o
profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama,
cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer
hepático y neuroblastoma; y en el tratamiento y/o profilaxis de
5 síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque X e Y
representan a la vez C=O.

10 3. Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque Z
representa C=CH₂.

4. Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque Z
representa CR¹⁰R¹¹, donde R¹¹ tiene el significado definido en la
15 reivindicación 1.

5. Uso según la reivindicación 4, caracterizado porque R⁶ y R⁷
junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo
epoxi.

20 6. Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque Z
representa CR¹² y ----- en el anillo de 5 miembros representa un
doble enlace, donde R¹² tiene el significado definido en la
reivindicación 1.

25 7. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque X e Y
representan cada uno CR¹³, donde R¹³ tiene el significado definido
en la reivindicación 1.

30 8. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ y R²
representan H; R³ y R⁴ representan -CH₃; R⁵ representa H; Z
representa CR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente
entre sí un grupo H, -CH₂COOH o -CH₂COOR, donde R representa un
grupo seleccionado entre alquilo o alqueno C₁-C₄, lineal o

ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHR, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan
 5 independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; R⁶ y R⁷ junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo -CH=CH-; R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -
 10 COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂,
 15 -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; y X e Y representan a la vez C=O; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis
 20 de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama y cáncer colorrectal.

9. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ y R², representan H; R³ y R⁴ representan -CH₃; Z representa CR¹² y ----
 25 en el anillo de 5 miembros representa un doble enlace, donde R¹² representa H; R⁶ y R⁷ junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo -CH=CH-; R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -
 30 COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alqueno C₁-C₄; y X e Y representan a la vez C=O; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama y cáncer colorrectal.

10 10. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ y R² representan H; R³ y R⁴ representan -CH₃; R⁵ representa H o -OH; Z representa C=CH₂; R⁶ y R⁷ junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo -CH=CH-; R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alqueno C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alqueno C₁-C₄; y X e Y representan a la vez C=O; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama y cáncer colorrectal.

11. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ y R² representan H; R³ y R⁴ representan -CH₃; R⁵ representa H; Z representa C=CH₂, R⁶ y R⁷ representan -OH; R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COOR, donde

R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂,
 5 -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; y X e Y representan a la vez C=O; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis
 10 de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama y cáncer colorrectal.

12. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ y R² representan H; R³ y R⁴ representan -CH₃; R⁵ representa H; Z
 15 representa CR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ representan H o -CH₂OH; R⁶ y R⁷ junto al átomo de carbono al que están unidos forman un grupo epoxi; R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre H, halógeno, -R, -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -NRR', -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂NH₂, -
 20 CH₂COOH y -CH₂COOR, donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄, lineal o ramificado, y arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -Ra, OH, -ORa, -NH₂, -NHRa, -NRaRb, -CORa, -CN, -COOH, -COORa, -CONRaRb, -
 25 CH₂OH, -CH₂ORa, -CH₂NH₂, -CH₂COOH y -CH₂COORa, donde Ra y Rb representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre alquilo o alquenilo C₁-C₄; y X e Y representan a la vez C=O; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de
 30 mama y cáncer colorrectal.

13. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre:

(1) (4bS, 8aS) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

5 (2) (4bS, 8aS) -3-bromo-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

(3) (4bS, 8aS, 9R) -9- (acetiloximetil) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

10

(4) (4bS, 8aS, 9R) -9- (hidroximetil) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

(5) (4bS, 8aS, 9R) -9- (acetiloximetil) -3-bromo-2-isopropil-15 4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

(6) (4bS, 8aS, 9R) -9- (hidroximetil) -3-bromo-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

20

(7) (4bS, 8aS, 9R) -3-hidroxi-9- (hidroximetil) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

(8) (S) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-1H-25 fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

(9) (S) -3-bromo-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

30 (10) (4bS) -2-isopropil-3-metoxi-4b, 8, 8-trimetil-9-metilen-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

(11) (4bR) -8a-hidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b, 8, 8-trimetil-9-

metilen-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

(12) (4bS)-3-bromo-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

5

(13) (4bS)-4a,9a-dihidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-9-metilen-4b,5,6,7,8,8a,9,9a-octahidro-1H-fluoreno-1,4(4aH)-diona; y

10 (14) (4aR,4bS,8aS,9S,9aS)-3-hidroxi-4a,9a-epoxi-9-(hidroximetil)-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-4b,5,6,7,8,8a,9,9a-octahidro-4aH-fluoreno-1,4-diona;

15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer hepático y neuroblastoma; y en el tratamiento y/o profilaxis de síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos.

20 14. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre:

(1) (4bS,8aS)-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

25

(2) (4bS,8aS)-3-bromo-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

30 (3) (4bS,8aS,9R)-9-(acetiloximetil)-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

(4) (4bS,8aS,9R)-9-(hidroximetil)-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-1H-fluoreno-1,4(4bH)-diona;

(5) (4bS, 8aS, 9R) -9- (acetiloximetil) -3-bromo-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

5

(6) (4bS, 8aS, 9R) -9- (hidroximetil) -3-bromo-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

(7) (4bS, 8aS, 9R) -3-hidroxi-9- (hidroximetil) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

10

(8) (S) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

15

(9) (S) -3-bromo-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

(10) (4bS) -2-isopropil-3-metoxi-4b, 8, 8-trimetil-9-metilen-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

20

(11) (4bR) -8a-hidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b, 8, 8-trimetil-9-metilen-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

(12) (4bS) -3-bromo-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-9-metilen-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4bH) -diona;

25

(13) (4bS) -4a, 9a-dihidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b, 8, 8-trimetil-9-metilen-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 9a-octahidro-1H-fluoreno-1, 4 (4aH) -diona; y

30

(14) (4aR, 4bS, 8aS, 9S, 9aS) -3-hidroxi-4a, 9a-epoxi-9- (hidroximetil) -2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 9a-octahidro-4aH-fluoreno-1, 4-diona;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un cáncer sólido seleccionado entre cáncer de mama y cáncer colorrectal.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201200438

②② Fecha de presentación de la solicitud: 20.04.2012

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	C CHANG et al., PLANTA MEDICA 2005, volumen 71, páginas 72-76. "Four new 6-nor-5(6-7)-abeo-abietane type diterpenes and antitumoral cytotoxic diterpene constituents from the bark of <i>Taiwania cryptomerioides</i> ", todo el documento.	1-14
A	E ALVAREZ-MANZANEDA et al., CHEMICAL COMMUNICATIONS 2010, vol 46, págs 9244-9246. "Enantioselective total synthesis of cytotoxic taiwaniaquinoids A and F", página 9244, párrafo 2º.	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
10.12.2012

Examinador
M. P. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/122 (2006.01)

C07C13/567 (2006.01)

A61P35/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 10.10.2012

Declaración**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones
Reivindicaciones 1-14

SI
NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)

Reivindicaciones
Reivindicaciones 1-14

SI
NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	C CHANG et al., PLANTA MEDICA 2005, volumen 71, páginas 72-76. "Four new 6-nor-5(6-7)-abeo-abietane type diterpenes and antitumoral cytotoxic diterpene constituents from the bark of <i>Taiwania cryptomerioides</i> ", todo el documento.	2005

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (I) de la reivindicación 1, que se concretan en las reivindicaciones 2-14, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un cáncer sólido: cáncer de mama, de pulmón, de páncreas, colorrectal, hepático y neuroblastoma.

El documento D1 divulga (ver página 73) diterpenos taiwaniaquinoides como los incluidos en la fórmula (I) de la solicitud y sus propiedades antitumorales frente a cánceres de mama, pulmón y colon, ver páginas 74 y 75 último párrafo de D1. Por tanto, el documento D1 anula la novedad de la solicitud.

En consecuencia, las reivindicaciones 1-14 de la solicitud carecen de novedad y actividad inventiva, por lo que no cumplen las condiciones exigidas en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.