

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 640**

21 Número de solicitud: 201231452

51 Int. Cl.:

**A61K 31/17** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

19.09.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

20.03.2014

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA (80.0%)  
CAMPUS PLZ. SAN FRANCISCO (EDIF.  
INTERFACULTADES) C/ PEDRO CERBUNA, Nº 12  
50009 ZARAGOZA ES y  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
(20.0%)

72 Inventor/es:

SANCHO SANZ, Javier;  
LÓPEZ RODRIGUEZ, Laura Catalina;  
CARRODEGUAS VILLAR, Jose Alberto y  
VENTURA ZAMORA, Salvador

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **COMPUESTOS PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

57 Resumen:

Compuestos para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

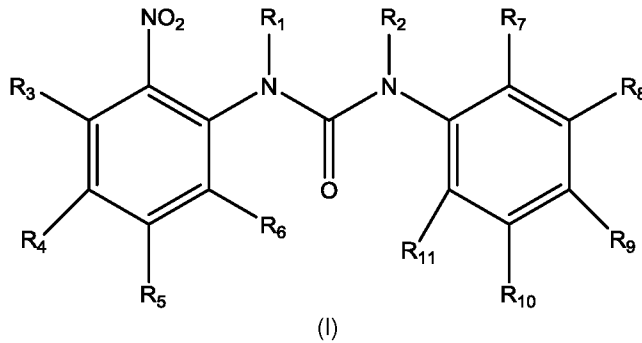
La presente invención se refiere a uso del compuesto N-(4-cloro-2-nitrofenil)- N'-fenilurea y sus derivados como inhibidores de la agregación del péptido beta-amiloide, por tanto, y más particularmente para su uso como medicamento en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

ES 2 449 640 A2

DESCRIPCIÓN

Compuestos para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

5 La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.



10

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

15 La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más común que causa demencia en los seres humanos. Afecta a alrededor de 30 millones de personas en todo el mundo, con una incidencia del 10% en individuos mayores de 65 años y el 30-40% en aquellos de más de 85 años. Histológicamente, la EA se caracteriza por la presencia de placas seniles extracelulares, compuestas principalmente del péptido amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ), y ovillos neurofibrilares intracelulares formados por la proteína tau hiperfosforilada. Las placas seniles están compuestas por péptidos beta amiloides ( $A\beta$ ), principalmente fragmentos peptídicos de 40–42 residuos de una proteína precursora (APP) codificada en el cromosoma 21. Se ha demostrado que el péptido  $A\beta$  y fragmentos del mismo son tóxicos *in vitro* e *in vivo*, lo que indica un papel importante de  $A\beta$  en la patogénesis de EA.

20 La naturaleza precisa de la forma tóxica de  $A\beta$  no ha sido establecida por completo pero, recientemente, la toxicidad se ha relacionado con formas tempranas de agregados peptídicos llamadas ADDLs (ligandos difundibles derivados de  $A\beta$ ), protofibrillas u oligómeros solubles (Walsh D.M., Selkoe D.J., Protein Pept Lett, 2004. 11(3): p. 213-28).

25 Las dianas principales para intervención terapéutica en la cascada  $A\beta$  se clasifican en: (i) Inhibición de la producción de  $A\beta$ , (ii) Inhibición de la agregación de  $A\beta$  y de la formación de fibras (iii) Inhibición de la respuesta inflamatoria causada por el depósito de  $A\beta$  (Grundman y Thal., Neurol Clin, 2000. 18(4): p. 807-28). La inhibición de formación de fibras y, mejor aún, de agregación de  $A\beta$  es de interés terapéutico en el tratamiento de EA (Findeis y Molineaux., Methods Enzymol, 1999. 309: p. 476-88) porque los agregados de bajo peso molecular de  $A\beta$  son extremadamente tóxicos para neuronas (Pike *et al.*, J Neurosci, 1993. 13(4): p. 1676-87). Aunque se ha hecho mucho esfuerzo para desarrollar agentes terapéuticos tales como inmunoterapia (Thatte., Curr Opin Investig Drugs, 2001. 2(5): p. 663-7) así como compuestos que rompan láminas  $\beta$  (Findeis y Molineaux., Methods Enzymol, 1999. 309: p. 476-88), la terapia específica disponible para combatir EA está limitada a la basada en la mejora de la función colinérgica y el efecto clínico no es suficiente (Grundman y Thal., Neurol Clin, 2000. 18(4): p. 807-28).

30 Actualmente los tratamientos disponibles para EA incluyen el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE), en particular los disponibles clínicamente para tratar EA suave o moderado son galantamina, donepecil-hidrocloruro y rivastigmina (Matharu *et al.*, J Neurol Sci, 2009. 280(1-2): p. 49-58). Sin embargo, estos compuestos no curan la enfermedad sino que únicamente tratan sus síntomas (Sugimoto H., Yakugaku Zasshi . 2010 Apr; 130(4):521-6). Además, la utilidad de los compuestos que reducen la agregación de  $A\beta$  o su neurotoxicidad *in vitro* se ve a menudo comprometida por su toxicidad *in vivo*.

35 Por tanto, existe la necesidad de localizar compuestos útiles para el tratamiento de esta enfermedad y que además posea una baja o nula citotoxicidad.

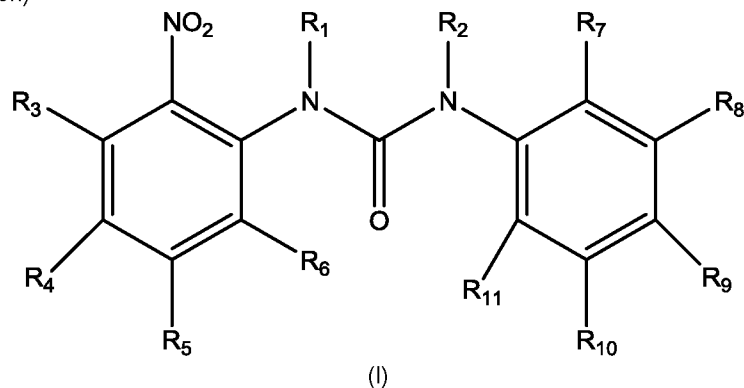
DESCRIPCION DE LA INVENCION

50 La presente invención proporciona unos compuestos que son útiles para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los autores de la presente invención han demostrado en los ejemplos el compuesto de la invención, en concreto el compuesto N-(4-cloro-2-nitrofenil)- N'-fenilurea inhibe, *in vitro* e *in vivo*, fuertemente la agregación del péptido  $A\beta$  humano,

más particularmente se ha demostrado en los ensayos descritos en la presente invención que dicho compuesto inhibe la formación de fibras amiloides A $\beta$  17-40, además de presentar baja citotoxicidad hacia células HeLa.

Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I) (a partir de ahora compuesto de la invención)



donde:

10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y donde al menos uno de estos radicales es un halógeno; y

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

15 para la inhibición de la agregación del péptido A $\beta$ , preferiblemente del péptido A $\beta$  humano, y aún más preferiblemente para la elaboración de un medicamento, y aún más preferiblemente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

20 El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, etc., preferiblemente el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono y más preferiblemente es un grupo metilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como arilo, halógeno, (denominándose haloalquilo), hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o tioalquilo. Preferiblemente el grupo alquilo no está sustituido.

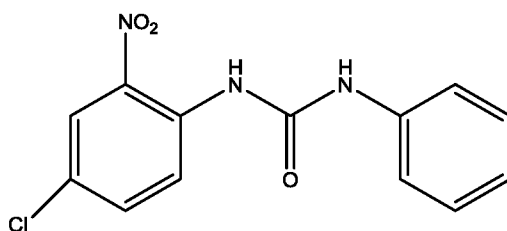
25 Por "halógeno" se entiende en la presente invención a un átomo de bromo, cloro, yodo o flúor. Preferiblemente es cloro.

30 En una realización preferida, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno o metilo. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno.

En otra realización preferida, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno o halógeno. Más preferiblemente R<sub>4</sub> es un halógeno y aún más preferiblemente R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son hidrógeno. En una realización aún más preferida, R<sub>4</sub> es Cl.

35 En otra realización preferida, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno o metilo. Más preferiblemente R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una realización más preferida el compuesto de fórmula general (I) es N-(4-cloro-2-nitrofenil)-N'-fenilurea:



Los compuestos de la invención pueden presentarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros.

45 El término "sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros" se refiere a cualquier sal farmacéutica, éster, solvato o cualquier otro compuesto que, siendo administrado a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto descrito en el presente documento. Sin embargo se observará que las sales

farmacéuticamente inaceptables están también en el ámbito de la invención ya que estas últimas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, estereoisómeros y derivados pueden ser llevadas a cabo por medio de métodos conocidos en la materia.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto N-(4-cloro-2-nitrofenil)- N'-fenilurea, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición se pueden utilizar junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, ser provistos en una forma de una composición separada para su administración simultánea o no, con la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. Por tanto, la composición farmacéutica de la invención puede comprender además otro principio activo.

10 Los "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

15 Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen cualquier composición sólida (tabletas, pastillas, cápsulas, formas granuladas, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, etc.) y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la materia.

20 Los compuestos descritos en esta invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros y/o solvatos, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen, pueden ser administrados de forma oral o parenteral. La administración parenteral se puede llevar a cabo por vía de administración intramuscular, intraarterial, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intratecal o intraósea pero sin limitarse únicamente a estos tipos de vías de administración parenteral. La administración puede ser también sublingual, nasal, intracatecal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica o inhalada.

25 A lo largo de la presente descripción, el término "tratamiento" se refiere a eliminar, reducir o disminuir la causa o efectos de la enfermedad. Para los propósitos de esta invención, tratamiento incluye, aunque sin quedar limitados a los mismos, aliviar, disminuir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad; reducir el grado de enfermedad, estabilizar (es decir, no empeorar) el estado de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, aliviar o mejorar el estado de la enfermedad y remitir (ya sea total o parcial).

30 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

#### 40 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**Fig. 1** Muestra la fluorescencia de tioflavina asociada a la agregación del péptido en presencia y ausencia del compuesto. u.a. es unidades arbitrarias.

45 **Fig. 2.** Representa el incremento de dispersión de luz en solución asociado a agregación del péptido en presencia del compuesto.

**Fig. 3.** Muestra las imágenes por microscopía electrónica de la formación de fibras amiloides en distintas condiciones: control negativo: en ausencia de péptido A $\beta$  control positivo: péptido A $\beta$  (17-40) a concentración 50  $\mu$ M, compuesto: péptido A $\beta$  (17-40) a concentración 50  $\mu$ M + compuesto a una concentración 100  $\mu$ M.

50 **Fig. 4.** Muestra la viabilidad celular de células humanas de neuroblastoma y células HeLa mediante un ensayo con XTT. MCC es concentración mínima citotóxica.

55 **Fig. 5.** Muestra la supervivencia celular en levadura relacionada con la inhibición de la agregación del péptido A $\beta$  (1-42). Las barras se refieren a ensayos equivalentes realizados en presencia de 10  $\mu$ M (columna negra) y 20  $\mu$ M (columna blanca) de MTX (metotrexato), el inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR).

#### 60 EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores.

En todos los ejemplos se ha utilizado el compuesto N-(4-cloro-2-nitrofenil)- N'-fenilurea (en adelante llamado compuesto o C3), disponible comercialmente (Maybridge, Thermo Fisher Scientific) y con una pureza mayor al 90 %.

Como se demuestra en los ejemplos, el compuesto inhibe fuertemente la agregación del péptido A $\beta$  humano. Se han realizado tres ensayos secuenciales *in vitro* que cuantifican el grado de agregación del péptido A $\beta$  (fragmento 17-40).

#### 5 Ejemplo 1

10 El primer ensayo se llevó a cabo como está descrito en LeVine, Protein Sci, 1993. 2(3): p. 404-10. Este ensayo monitoriza la fluorescencia de tioflavina (excitación a 450nm y emisión a 500nm) , medido en un, asociada a la agregación del péptido A $\beta$  (fragmento 17-40) y compara la agregación de dicho péptido que tiene lugar en ausencia y en presencia del compuesto C3 (Fig. 1).

15 El compuesto se adquirió liofilizado y fue resuspendido en DMSO 100% a una concentración stock 4 mM y posteriormente diluido en PBS hasta una concentración final 100  $\mu$ M. Todas las muestras contenían 6,5 $\mu$ M de tioflavina, la muestra de control positiva de agregación (A $\beta$ ), que además contenía 50  $\mu$ M del péptido, y la muestra de control negativo de agregación (no A $\beta$ ) y la muestra con el compuesto (6,5 $\mu$ M de tioflavina +50  $\mu$ M del péptido +100  $\mu$ M del compuesto).

20 La fluorescencia de la tioflavina fue medida usando un fluorómetro FluoDia T 70 (Photal) con una longitud de onda de excitación y emisión de 450 y 500 nm, respectivamente.

La cinética de agregación se llevó a cabo a 37°C durante 13 horas. Las se realizaron cada 153 segundos con un paso de agitación de 3 segundos antes de cada medida.

25 Como se observa en la figura 1, el compuesto disminuye la fluorescencia de tioflavina y por tanto la agregación del péptido A $\beta$ .

#### Ejemplo 2

30 El segundo ensayo monitoriza el incremento de dispersión de luz en solución asociado a agregación del péptido A $\beta$  (fragmento 17-40) en presencia del compuesto C3 (Fig. 2). La presencia de este compuesto impide la formación de las fibras amiloides.

35 El péptido A $\beta$ 17-40 se resuspendió en una solución de NH<sub>4</sub>OH al 0,02% hasta obtener una solución stock 500  $\mu$ M, posteriormente fue centrifugado a 10.000 r.p.m. durante 30 minutos a 4° C, y diluido en una solución de tampón fosfato (PBS) hasta una concentración final 50  $\mu$ M. A la solución del péptido A $\beta$ 17-40 fue adicionado el compuesto a una concentración final 100  $\mu$ M, el cual previamente había sido resuspendido en DMSO 100% (concentración stock del compuesto de 20 mM).

40 El valor de absorbancia a 360 nM, fue analizado cada 30 minutos durante 8 horas y comparado con el control negativo, el cual es una muestra de NH<sub>4</sub>OH al 0,002%, DMSO 0,5% y PBS, y el control positivo, el cual es una muestra del péptido A $\beta$ 17-40 50  $\mu$ M en PBS y DMSO 0,5%.

45 El ensayo se llevo a cabo utilizando un espectrofotómetro Varian Cary 100 Bio, y cubetas de cuarzo Hellma 104QS de 10 mm de paso de luz. Este ensayo permite cuantificar y confirmar el efecto inhibitor de la formación de fibras amiloides que presenta el compuesto, ya que en una muestra donde ocurre el proceso de agregación (control positivo), los valores de absorbancia incrementan proporcionalmente a la formación de agregados amiloides en el tiempo.

#### 50 Ejemplo 3

El tercer ensayo permite visualizar directamente la formación de fibras amiloides (o la ausencia de formación en presencia del compuesto) por microscopía electrónica (Fig. 3). Como muestra la figura 3, el compuesto redujo significativamente la formación de fibras amiloides.

55 Como control negativo (no A $\beta$ ) se empleó NH<sub>4</sub>OH al 0,002%, DMSO 0,5% y PBS. Como control positivo (A $\beta$ ) se empleó el péptido A $\beta$  (17-40) 50  $\mu$ M, PBS y DMSO 0,5%. El péptido A $\beta$  inicialmente se resuspendió en una solución de NH<sub>4</sub>OH 0,02% a una concentración inicial 500  $\mu$ M, centrifugado a 10.000 r.p.m. durante 30 minutos a 4° C y posteriormente diluido en solución PBS hasta obtener una concentración 50  $\mu$ M, el cual fue incubado durante 24 horas a 37° C en presencia del compuesto , el cual estaba a una concentración final 100  $\mu$ M (y que había sido previamente resuspendido en DMSO 100%, solución stock 20 mM).

65 Para la observación de las muestras (control positivo, control negativo y péptido A $\beta$  incubado con el compuesto), se realizó el siguiente procedimiento: sobre una rejilla de cobre se adicionaron 10  $\mu$ l de la muestra, que se dejó reposar 5 minutos, se retiró el exceso de muestra con ayuda de una tira de papel Watman, se adicionaron 10  $\mu$ l del colorante

Acetato de Uranilo, el cual se dejó actuar durante 1 minuto. Posteriormente, se retiró el exceso de colorante y las rejillas se dejaron secando a 37° C para su posterior observación en un microscopio electrónico HITACHI H-7000 a 75 kV.

5 Ejemplo 4

La toxicidad del compuesto hacia células humanas de neuroblastoma SH-SY5Y y células HeLa se determinó por ensayo con el compuesto XTT. El compuesto muestra una toxicidad razonablemente baja a juzgar por su

10 Concentración Mínima Citotóxica (MCC) (Fig. 4).  
 Las células se cultivaron en DMEM con rojo fenol, suplementado con 100 U/ml de penicilina, 100 µg /ml de estreptomycin y 10% de suero bovino fetal.

15 El cultivo se mantuvo a 37° C en una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub>. Las células fueron cultivadas en frascos de cultivo de 25 ml y subcultivadas cada 3 días. Para evaluar la toxicidad del compuesto en células HeLa, las células fueron cultivadas en placas de 96 pocillos. Se sembraron 3 x 10<sup>4</sup> células por pocillo en 100 µl de medio durante 24 horas. Posteriormente, las células fueron incubadas con el compuesto a diferentes concentraciones, como muestra la figura 4.

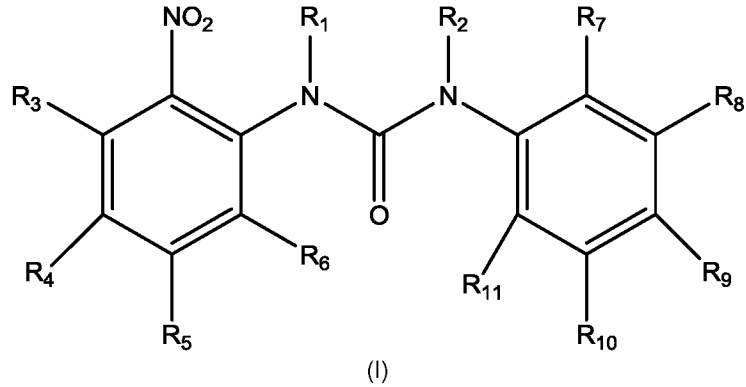
20 A las 24 horas de incubación con el compuesto, la viabilidad celular fue determinada utilizando el compuesto 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfonil)-5-[(fenil-amino)carbonil]- 2H-hidróxido de tetrazolio (XTT) (Cell Proliferation Kit II, Roche), siguiendo las instrucciones del fabricante. Después del periodo de incubación de 24 horas, el medio de cultivo es remplazado por medio DMEM sin rojo fenol y 50 µl del reactivo XTT se añaden a cada pocillo. Las placas de cultivo se incuban nuevamente durante 4 horas a 37° C a una atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>. Posteriormente, la densidad óptica fue leída a 450 nm, con una longitud de onda de referencia de 650 nm, usando un lector de placas.  
 25 Los valores obtenidos con controles no tratados se consideraron como 100% de viabilidad. La concentración mínima citotóxica (MCC) fue calculada por ajuste de los valores de viabilidad a cada concentración del compuesto evaluada, utilizando una función dosis-respuesta con una pendiente variable, utilizando el software Origin Pro ® 8 (Northampton, USA).

30 Ejemplo 5

La capacidad del compuesto de inhibir la agregación del péptido Aβ (1-42) expresado en células de levadura ha sido determinada usando un ensayo que relaciona supervivencia celular con inhibición de la agregación de Aβ como se describe en Morell, et al., Mol. BioSyst., 2011, 7, 1121-1128. El compuesto aumenta la supervivencia de las células de levadura *Saccharomyces Cerevisiae*, de manera dosis dependiente, inhibiendo la agregación intracelular del péptido Aβ (1-42) (Fig. 5).  
 35

REIVINDICACIONES

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



5

donde:

- 10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)  
 y donde al menos uno de ellos es un halógeno; y  
 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

15

para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

2. Uso según la reivindicación anterior, donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno o metilo.
- 20 3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno o halógeno.
- 25 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sub>4</sub> es un halógeno.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, donde el halógeno es Cl.
- 30 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son hidrógeno.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno o metilo.
- 35 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.
10. Uso según la reivindicación 1, donde el compuesto es N-(4-cloro-2-nitrofenil)- N'-fenilurea.
11. Composición farmacéutica que comprende el compuesto N-(4-cloro-2-nitrofenil)- N'-fenilurea, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

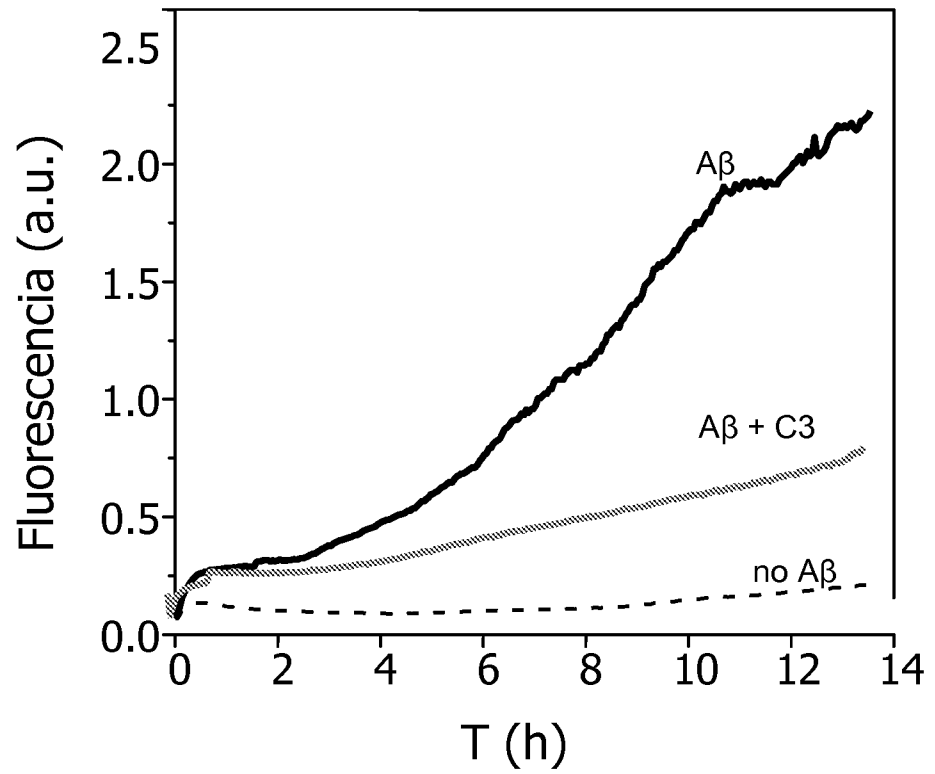


Fig. 1

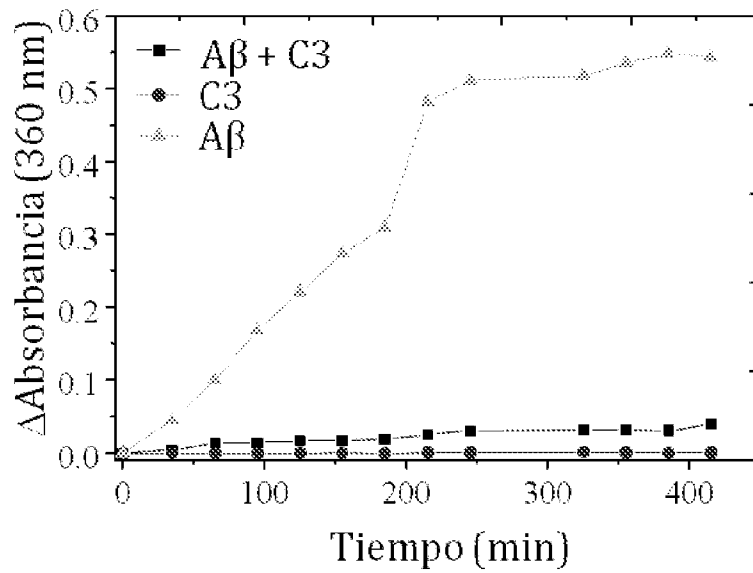


Fig. 2



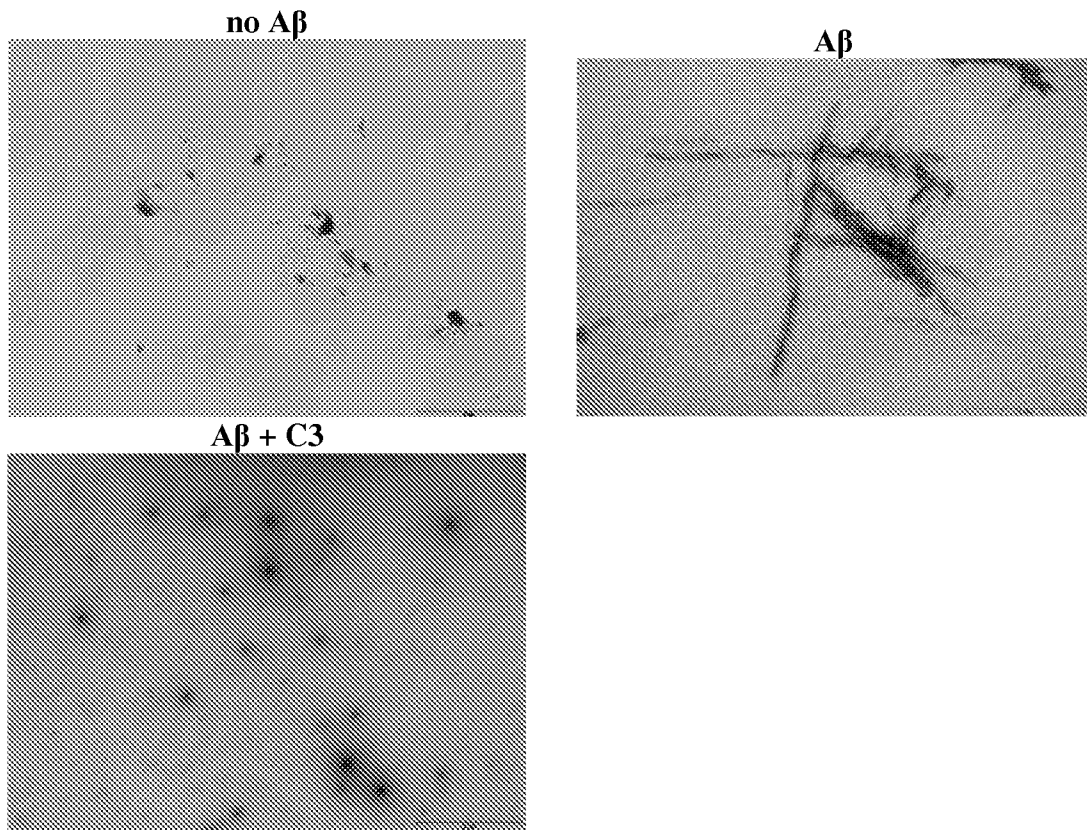


Fig. 3

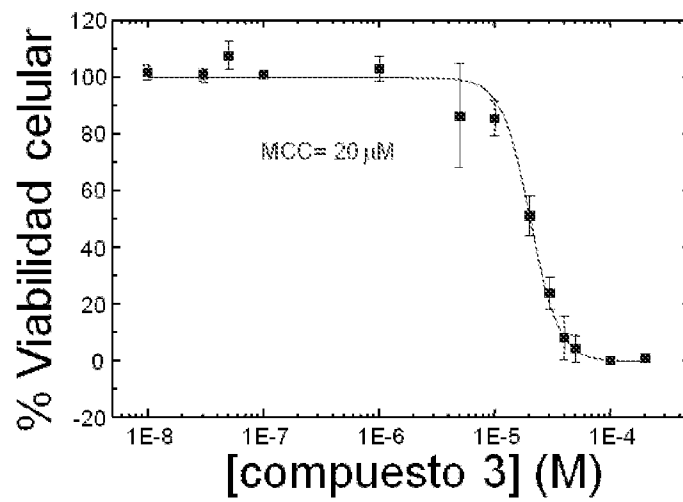


Fig. 4

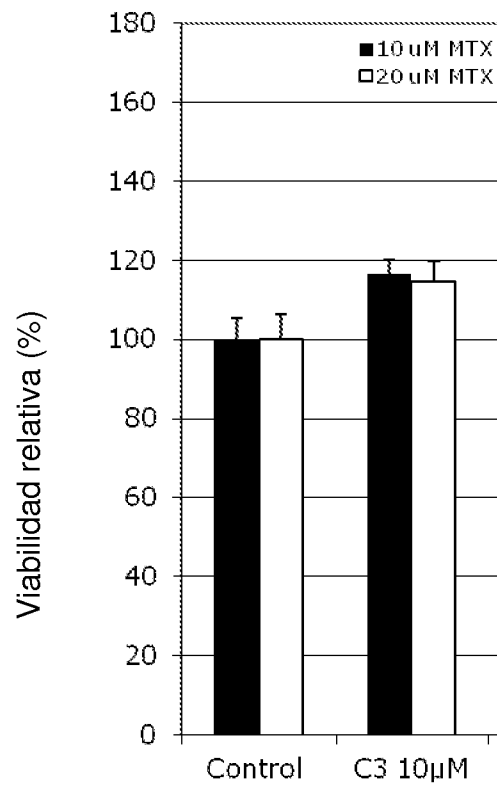


Fig. 5