



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 312**

51 Int. Cl.:  
**C07C 49/84** (2006.01)  
**A61K 31/12** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02762611 .8**  
96 Fecha de presentación : **30.09.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1432669**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2004**

54 Título: **Calconas sustituidas con 4-(alcoxi C2-6) como agentes terapéuticos.**

30 Prioridad: **03.10.2001 GB 0123780**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**31.08.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**31.08.2011**

73 Titular/es: **SPEAR THERAPEUTICS LIMITED**  
**West Walk Building 110 Regent Road**  
**Leicester Leicestershire LE1 7LT, GB**

72 Inventor/es: **Potter, Gerard Andrew y**  
**Ijaz, Taeeba**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 364 312 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

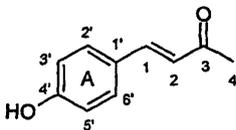
Calconas sustituidas con 4-(alcoxi C<sub>2-6</sub>) como agentes terapéuticos.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a calconas sustituidas, específicamente a 1-(4-alcoxi C<sub>2-6</sub>-fenil)-3-fenil-prop-1-en-3-onas específicamente sustituidas, que presentan aplicación terapéutica, por ejemplo, como agentes antiproliferativos y agentes antiinflamatorios potentes. La presente invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y a la utilización de dichos compuestos y composiciones, en el tratamiento, por ejemplo, de afecciones proliferativas, tales como el cáncer, y a las afecciones inflamatorias.

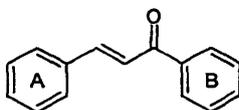
**Antecedentes**

15 Muchos fármacos anticancerosos clínicamente logrados son ellos mismos productos naturales o han sido desarrollados a partir de compuestos de plomo naturales. Actualmente se está poniendo mucho interés en los fármacos aislados de recursos naturales que han sido ya utilizados como medicamento. La planta completa seca de *Scutellaria barbata* D. Don (Labiáceas) se utiliza en la medicina china tradicional como antiinflamatorio, agente antitumoral y diurético. La cetona insaturada en  $\alpha$  y  $\beta$ , (E)-1-(4'-hidroxifenil)but-1-en-3-ona se ha aislado de esta  
20 planta y se ha descubierto que presenta actividad antitumoral moderada (IC<sub>50</sub> de 60  $\mu$ M para K562).



En varios análogos de este compuesto se ha examinado su actividad antitumoral, incluyendo una clase de análogos, las calconas.

La calcona conocida también como bencilidenacetofenona, benzalacetofenona y fenilestirilcetona, es la 1,3-difenil-2-propen-1-ona y tiene la estructura siguiente:

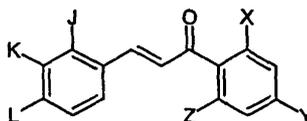


Se han preparado numerosas calconas sustituidas, con uno o más sustituyentes en el grupo estilifenil (izquierda, A), el grupo acilfenilo (derecha, B) y/o en los átomos de carbono del doble enlace.

Se han descrito numerosas calconas sustituidas con aparente actividad biológica.

Hall *et al.*, 1981, describen numerosas calconas sustituidas que se afirmó que tienen propiedades antiinflamatorias. Los compuestos mencionados se muestran a continuación (véase Ejemplo 10, en la presente memoria) (el sustituyente es H a menos que se especifique de otro modo):

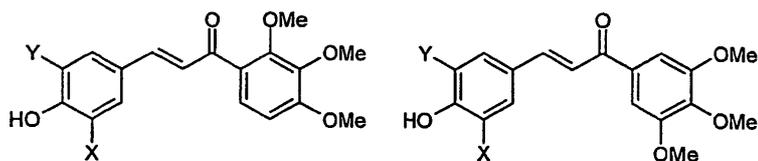
1 (X=OH, Z=OH, L=OH), 2 (X=OH, Y=OH, Z=OH, L=OMe), 3 (Y=OH, L=NMe<sub>2</sub>), 4 (Y=OH, L=Cl), 5 (Y=OH, K=OEt, L=OH), 6 (Y=OH, K=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F), 7 (Y=OH, L=OH), 8 (Y=OMe, K=OMe), 9 (Y=OH, J=F), y 10 (Y=OMe, L=OH).



Eda Shoei *et al.*, 1986, describen varias calconas sustituidas de las que se informó que presentan actividad antialérgica.

Compuestos 1 (X=H, Y=H),

2 (X=H, Y=H), 3 (X=OH, Y=H), 4 (X=OMe, Y=H), 5 (X=OMe, Y=OMe), 6 (X=NO<sub>2</sub>, Y=H), 7 (X=NH<sub>2</sub>, Y=H), (véase la Tabla 1, en ésta) se muestran a continuación

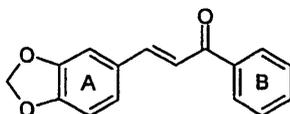


Compuestos 1, 3, 4, 5

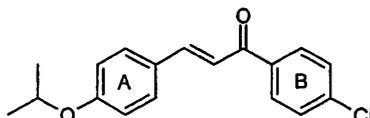
Compuestos 2, 6, 7

Berryman *et al.*, 1995, 1997, describen numerosas calconas sustituidas que son productos intermedios utilizados en la preparación de determinados compuestos de furanona y tiofuranona publicados por tener actividad como endotelina y antagonistas.

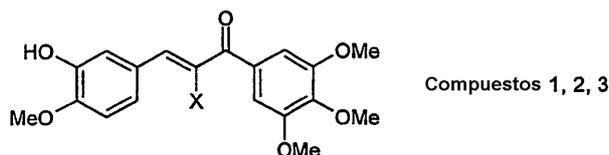
Algunos de los productos intermedios de calcona tienen un grupo 3,4-metilendioxi en el anillo A, como se muestra en la estructura nuclear a continuación. Véase, por ejemplo, en Berryman *et al.*, 1995, Ejemplos 36, 155, 187, 191, 195, 200, 201, 205, 209, 213, 217, 224, 232, 238, 242, 246, 263, 268, 280, 287, 288, 289, 298, 326, 345, 352, 353, 354, 355, 357, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 378, 380, 387, 405 y 406; y además, en Berryman *et al.*, 1997, Ejemplos 421, 435 y 446. Se ilustran varios sustituyentes del anillo B, incluyendo: 4-hidroxi; 2-metoxi; 3-metoxi; 4-metoxi; 2-aliloxi-4-metoxi; 4-isopropoxi; 2,4-dimetoxi; 3,4-dimetoxi; 3,4-metilendioxi; 3,4-metilendioxi-5-metoxi; y 3,4-etilendioxi.



Aunque muchos de los productos intermedios de calcona tienen un sustituyente en el anillo A que es 4-metoxi-uno, (Ejemplo 1, página 55 en Berryman *et al.*, 1995) tiene un sustituyente 4-(alcoxi C<sub>2-6</sub>), específicamente, un sustituyente 4-isopropoxi, como se muestra a continuación.

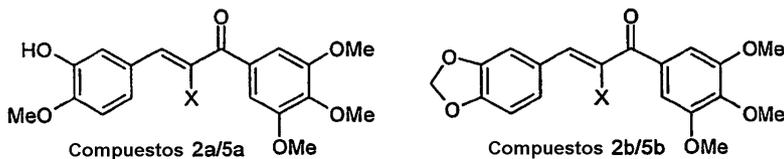


Ikeda Sunichi *et al.*, 1996, describen varias calconas sustituidas publicadas por ser activas como agentes antitumorales. Los compuestos 1 (X=H) (denominados también en la presente memoria DMU-103), 2 (X=Me) y 3 (X=Et) (véase la Tabla 1, en la presente) se muestran a continuación.



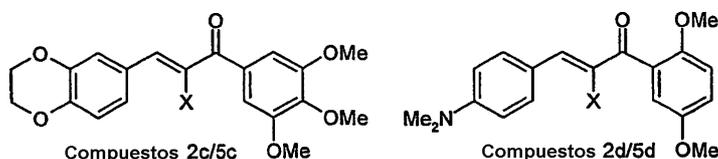
Compuestos 1, 2, 3

Ducki *et al.*, 1998, describen varias calconas sustituidas cuya actividad citotóxica fue identificada contra la estirpe celular de la leucemia humana K562 humana. Los compuestos 2a-d (X=H) y 5a-d (X=Me) (Véase la Tabla 3, en la presente memoria) se muestran a continuación. Los compuestos X=Me se descubrió que eran muchos más activos contra las células K562 que los compuestos X=H (véase la Tabla 3 en la presente memoria). El compuesto 2b se denomina también en la presente memoria DMU-135.



Compuestos 2a/5a

Compuestos 2b/5b

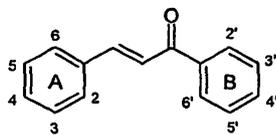


Compuestos 2c/5c

Compuestos 2d/5d

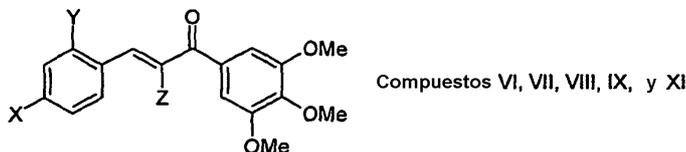
35

5 Kharazmi *et al.*, 1999, describen un gran número de calconas sustituidas que se afirma que son adecuadas para el tratamiento, entre otras, de afecciones inflamatorias o neoplasias. Véase, por ejemplo, Ejemplo 1 (Páginas 71 a 94) en la presente memoria; el esquema de numeración del anillo, mostrado a continuación, se ilustra en la página 132 de la presente memoria. Ninguno de los compuestos tiene un sustituyente 4-(alcoxi C<sub>2-6</sub>) o un sustituyente 3,4-metilendioxi (utilizando su esquema de numeración).



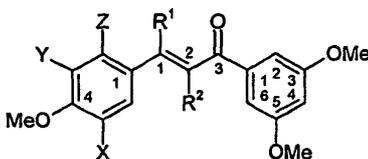
10 Potter *et al.*, 1999, 2001 a, describen varias 3,4,5-trimetoxi calconas que se demostró que inhiben preferentemente el crecimiento de las células que expresan la enzima CYP1 B1 del citocromo P450 en comparación con las células que no la expresan. Compuestos VI (X=OMe, Y=H, Z=H, cis), VII (X=OMe, Y=H, Z=H, trans), se presentan a continuación VIII (X=OH, Y=H, Z=H), IX (X=OMe, Y=OMe, Z=H), XI (X=OMe, Y=H, Z=Me). El compuesto VII se describió que era 200 veces más citotóxico para la estirpe celular que expresa CYP1 B1 que la estirpe celular parenteral que no expresa esta enzima.

15



20 Potter *et al.*, 2001b, describen determinada 1-(4-metoxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-1-en-3-ona sustituida de la fórmula general siguiente, que tienen aplicación terapéutica, y que son potentes agentes antiproliferativos y agentes antiinflamatorios.

20



25 Cushman *et al.*, 1995, describen varios derivados del estilbeno, que son publicados porque poseen utilidad como agentes anticancerosos.

25

Existe una gran necesidad de agentes antiproliferativos adicionales que ofrecen uno o más de los beneficios siguientes:

- 30 (a) actividad mejorada;  
 (b) selectividad mejorada (por ejemplo, contra células tumorales frente a células normales);  
 (c) complementan la actividad de otros tratamientos (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos);  
 (d) intensidad reducida de efectos secundarios no deseados;  
 (e) pocos efectos secundarios indeseados;  
 35 (f) procedimientos más sencillos de administración;  
 (g) reducción en cantidades de dosis requeridas;  
 (h) reducción en la frecuencia de administración requerida;  
 (i) aumento de facilidad de síntesis, purificación, manipulación, almacenamiento, etc.; y  
 (j) coste reducido de síntesis, purificación, manipulación, almacenamiento, etc.

40

De este modo, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar compuestos que son potentes agentes antiproliferativos, por ejemplo, agentes anticancerosos, que ofrecen uno o más de los beneficios anteriores.

45 Se ha descubierto que determinadas subclases de calconas sustituidas descritas en la presente memoria, ofrecen uno o más de los beneficios anteriores, y además, son sorprendentemente e inesperadamente más activos que los correspondientes análogos conocidos.

45

### Sumario de la invención

50 Un aspecto de la invención se refiere a compuestos activos, como los descritos en la presente memoria, para su utilización en el tratamiento de una afección proliferativa, tal como cáncer.

50

Otro aspecto de la presente invención, se refiere a una composición que comprende un compuesto como el descrito en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Otro aspecto de la invención, se refiere a los procedimientos de regulación (por ejemplo; inhibición) de la proliferación celular, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto activo, tal compuesto o se describe en la presente memoria, *in vitro*.

10 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto activo, como el descrito en la presente memoria, para su utilización en el tratamiento de una afección proliferativa.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto activo, como el descrito en la presente memoria, para su utilización en el tratamiento del cáncer.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto activo, como el descrito en la presente memoria, para su utilización en el tratamiento de una afección inflamatoria.

20 Otro aspecto de la presente invención, se refiere a la utilización de un compuesto activo, tal como se describe en la presente memoria, para la preparación de un medicamento destinado a la utilización en el tratamiento de una afección proliferativa.

Otro aspecto de la presente invención, se refiere a la utilización de un compuesto activo, tal como se describe en la presente memoria, para la preparación de un medicamento destinado a la utilización en el tratamiento del cáncer.

25 Otro aspecto de la presente invención, se refiere a la utilización de un compuesto activo, tal como se describe en la presente memoria, para la preparación de un medicamento destinado a la utilización en el tratamiento de una afección inflamatoria. En una forma de realización preferida, la afección inflamatoria es la artritis reumatoide, la fiebre reumática, osteoartritis, afección inflamatoria del intestino, psoriasis o asma bronquial.

30 En una forma de realización, la afección proliferativa se caracteriza por células que expresan CYP1B1.

En una forma de realización, la afección proliferativa se caracteriza por células que expresan CYP1B1, en la que las correspondientes células normales no expresan CYP1B1.

35 Otro aspecto de la presente invención, se refiere a un compuesto descrito en la presente memoria, en la que  $R^{A3}$  es -H. En una forma de realización preferida, la utilización de un compuesto como se describe en la presente memoria es para detectar la presencia de células tumorales que expresan la enzima CYP1B1.

40 Otro aspecto de la presente invención, se refiere a la utilización de un compuesto tal como se describe en la presente memoria, en la que  $R^{A3}$  es -H, para la presencia de células (por ejemplo, células de tumor) que expresan la enzima CYP1B1, *in vitro*.

**Breve descripción de los dibujos**

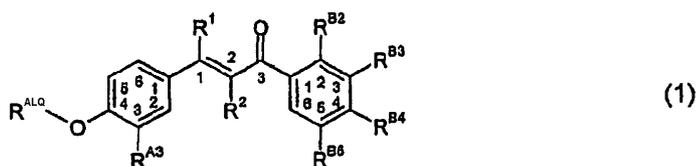
45 La figura 1 es un gráfico de supervivencia celular (%) frente a la concentración ( $\mu$ M) del compuesto DMU-175, para (A) la estirpe celular MCF-7 inducida por TCDD (■) y (B) la estirpe celular MCF-7 inducida por TCDD (▼).

50 La figura 2 es un gráfico de supervivencia celular (%) frente a la concentración ( $\mu$ M) del compuesto DMU-175, para (A) la estirpe celular MCF-10A de pulmón normal (o) y (B) la estirpe celular MDA-468 de cáncer de mama avanzado (●).

**Descripción detallada de la invención**

Compuestos

55 Un aspecto de la presente invención, se refiere a un compuesto de la fórmula siguiente:



60 en la que:

$R^{ALK}$  es alquilo  $C_{2-6}$  saturado alifático primario o secundario;

dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  son -OMe, y los otros son independientemente -H u -OH; o

5 tres de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  son -OMe, y el otro es independientemente -H u -OH;

cada  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente -H, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido o arilo  $C_{5-20}$  opcionalmente sustituido;

10  $R^{A3}$  es -H, -OH,  $-OC(=O)R^E$ ,  $-OS(=O)_2OH$ , o  $-OP(=O)(OH)_2$ ;

$R^E$  es -H, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo  $C_{3-20}$  opcionalmente sustituido o arilo  $C_{5-20}$  opcionalmente sustituido;

15 y las sales, solvatos, ésteres y éteres de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Debe apreciarse que los compuestos de la presente invención son todos de la forma "E" (entgegen) o "trans", es decir, el grupo estiril fenilo y el grupo acil fenilo, están colocados en "trans" con respecto a otro doble enlace carbono-carbono del eje central prop-1-eno.

20 Sustituyente  $R^{ALK}$

$R^{ALK}$  es alquilo  $C_{2-6}$  saturado alifático primario o secundario.

25 El alquilo  $C_2$  saturado alifático primario es -Et:

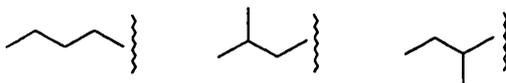


Los alquilos  $C_3$  saturados alifáticos primario y secundario son -nPr e -iPr:



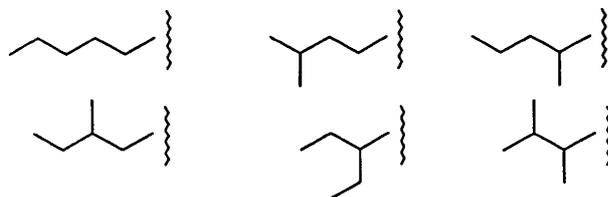
30

Los alquilos  $C_4$  saturados alifáticos primario y secundario son -nBu, -iBu, -sBu:



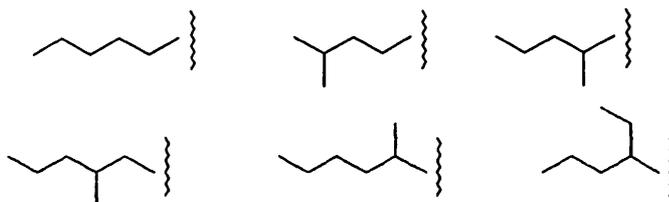
35

Los ejemplos de alquilos  $C_5$  alifáticos saturados primarios y secundarios comprenden de manera no limitativa:

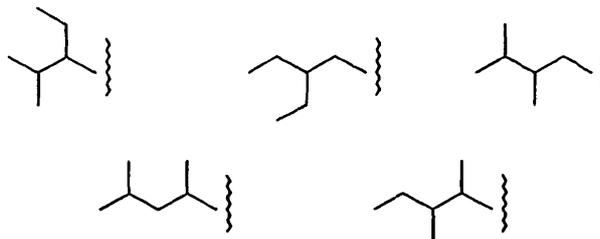


40

Los ejemplos de alquilos  $C_5$  alifáticos saturados primarios y secundarios comprenden de manera no limitativa:



45



En una forma de realización,  $R^{ALK}$  se selecciona de entre: -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -nPe, y -nHex.

En una forma de realización,  $R^{ALK}$  se selecciona de entre: -Et, -nPr, -nBu, -nPe, y -nHex.

Debe apreciarse que una referencia a un alquilo  $C_{2-6}$  alifático saturado primario o secundario específico incluye los isómeros ópticos del mismo. Por ejemplo, una referencia a -sBu incluye tanto a -sBu (R) como a -sBu (S).

Sustituyentes  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$

En una forma de realización, dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  es -OMe, y los otros son independientemente -H u -OH ("dimetoxi").

En una forma de realización, dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  es -OMe, y los otros son independientemente -H u -OH ("dimetoxi"); y los dos grupos -OMe no son adyacentes.

En una forma de realización, dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  es -OMe, uno de los otros es -OH; y el último es -H ("dimetoxi-hidroxi").

En una forma de realización, dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  es -OMe, uno de los otros es -OH; y el último es -H ("dimetoxi-hidroxi"); y los dos grupos -OMe no son adyacentes.

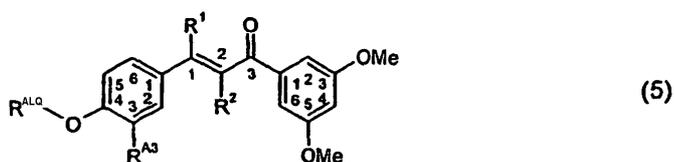
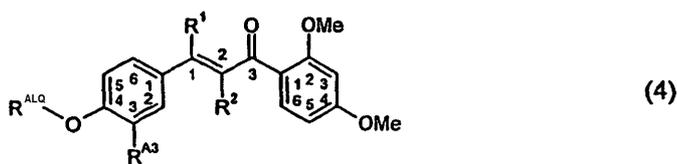
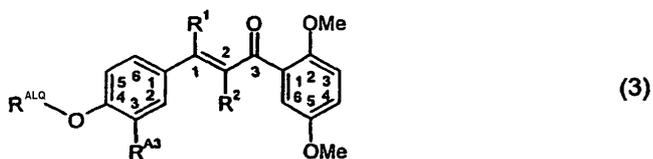
En una forma de realización, dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  es -OMe, y los otros son independientemente -H u -OH ("trimetoxi").

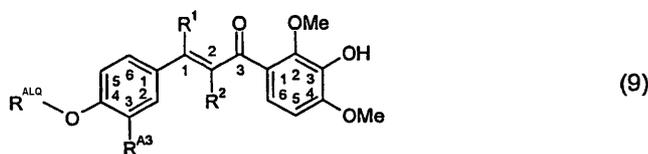
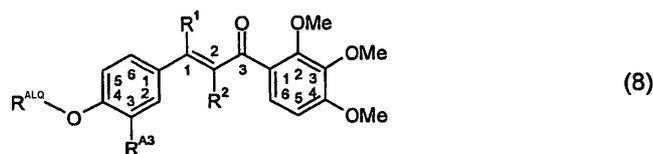
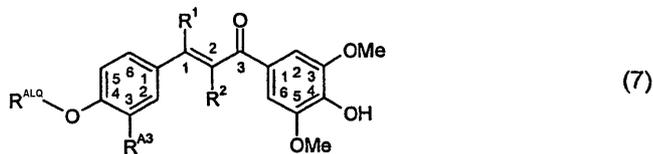
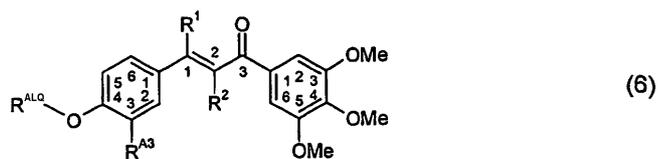
En una forma de realización, dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  es -OMe, y los otros son -H ("dimetoxi, disustituido").

En una forma de realización, dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  es -OMe, y los otros son -H ("dimetoxi, disustituido"); y los dos grupos -OMe no son adyacentes.

En una forma de realización, tres de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  es -OMe, y los otros son -H ("trimetoxi, trisustituido").

En una forma de realización, el compuesto presenta una de las fórmulas siguientes:





5

Sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>

Cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente -H, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido o arilo C<sub>5-20</sub> opcionalmente sustituido.

10 En una forma de realización, uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -H, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido o arilo C<sub>5-20</sub> opcionalmente sustituido.

En una forma de realización, R<sup>1</sup> es -H, y R<sup>2</sup> es -H, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido o arilo C<sub>5-20</sub> opcionalmente sustituido.

15 En una forma de realización, R<sup>2</sup> es -H, y R<sup>1</sup> es -H, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido o arilo C<sub>5-20</sub> opcionalmente sustituido.

20 En una forma de realización, cada uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente -H, -Me o -Ph.

En una forma de realización, uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -H, -Me o -Ph.

En una forma de realización, R<sup>1</sup> es -H y R<sup>2</sup> es -H, -Me o -Ph.

25 En una forma de realización, R<sup>2</sup> es -H y R<sup>1</sup> es -H, -Me o -Ph.

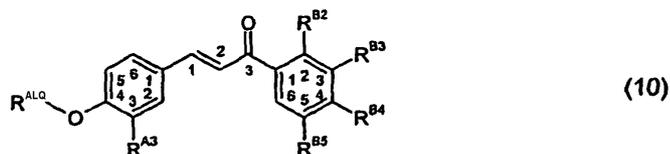
En una forma de realización, cada uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente -H o -Me.

En una forma de realización, uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es -H; y el otro es -H o -Me.

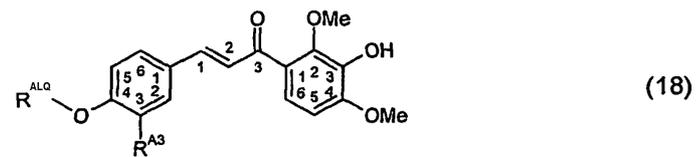
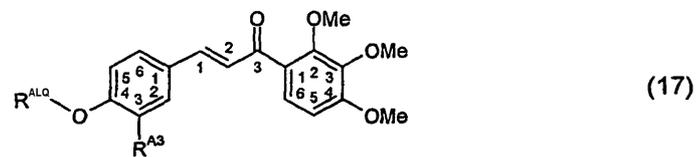
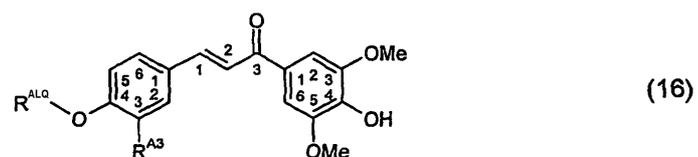
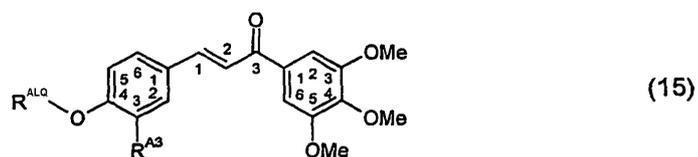
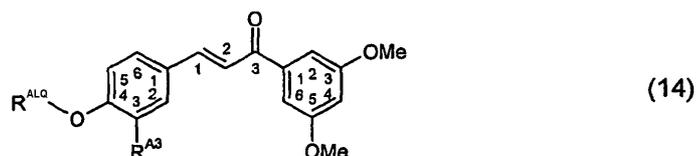
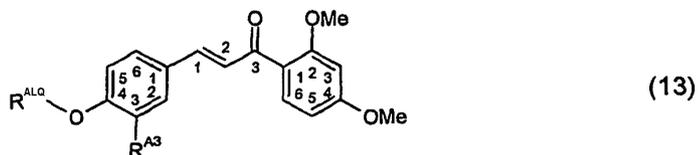
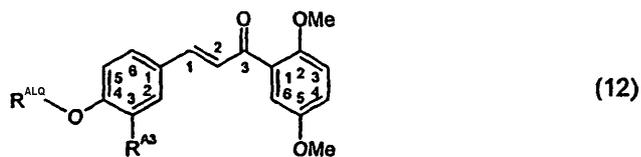
30 En una forma de realización, R<sup>1</sup> es -H y R<sup>2</sup> es -H o -Me.

En una forma de realización, R<sup>2</sup> es -H y R<sup>1</sup> es -H o -Me.

35 En una forma de realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos -H.



En una forma de realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos -H y el compuesto presenta una de las fórmulas siguientes:



5

Sustituyentes R<sup>A3</sup>

10

R<sup>A3</sup> es -H, -OH, -OC(=O)R<sup>E</sup>, -OS(=O)<sub>2</sub>OH, u -OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, en la que R<sup>E</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>3-20</sub> opcionalmente sustituido o arilo C<sub>5-20</sub> opcionalmente sustituido.

15

En una forma de realización, R<sup>E</sup> se selecciona de entre:

- CH<sub>3</sub> (de modo que -C(=O)R<sup>E</sup> es -C(=O)CH<sub>3</sub> acetilo);
- CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (de modo que -C(=O)R<sup>E</sup> es -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> propionilo);
- C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (de modo que -C(=O)R<sup>E</sup> es -C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> pivaloílo); y
- Ph (de modo que -C(=O)R<sup>E</sup> es -C(=O)Ph benzoílo).

20

En una forma de realización, R<sup>A3</sup> es -OC(=O)R<sup>E</sup>, -OS(=O)<sub>2</sub>OH, u -OP(=O)(OH)<sub>2</sub>. Dichos compuestos pueden convenientemente denominarse en la presente memoria "compuestos esterificados".

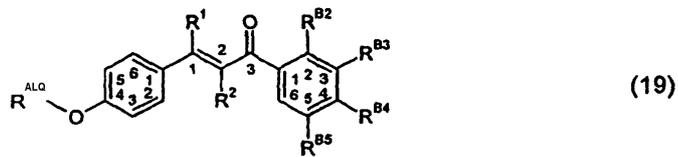
25

En una forma de realización, R<sup>A3</sup> es -H, -OH u -OC(=O)R<sup>E</sup>.

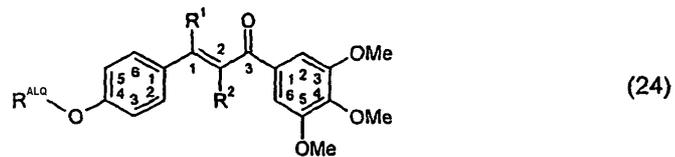
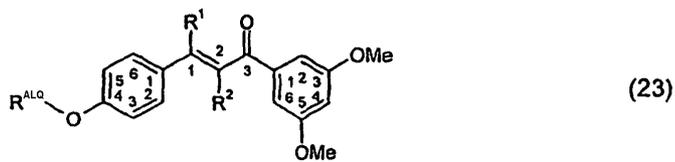
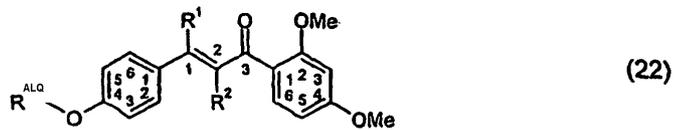
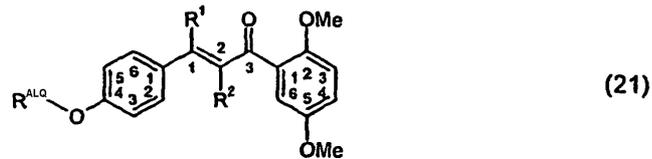
En una forma de realización, R<sup>A3</sup> es -H u -OH.

En una forma de realización, R<sup>A3</sup> es -H, como se muestra a continuación. Dichos compuestos pueden

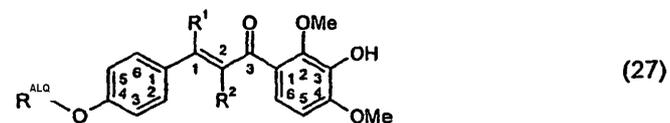
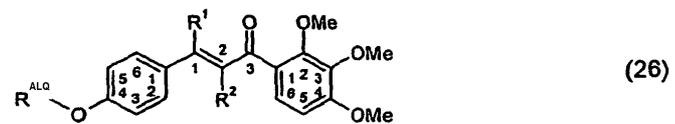
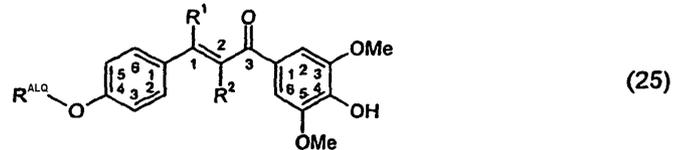
convenientemente denominarse en la presente memoria "compuestos no hidroxilados".



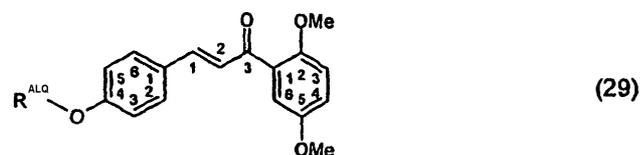
5 En una forma de realización, R<sup>A3</sup> es -H y el compuesto tiene una de las fórmulas siguientes:

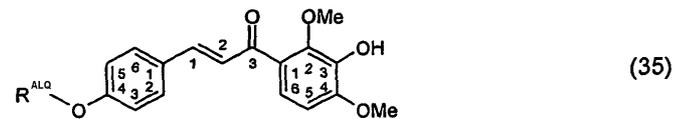
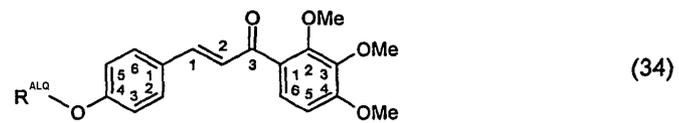
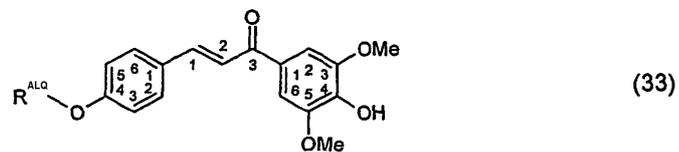
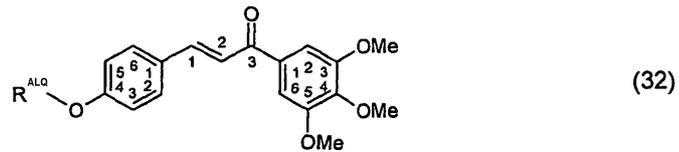
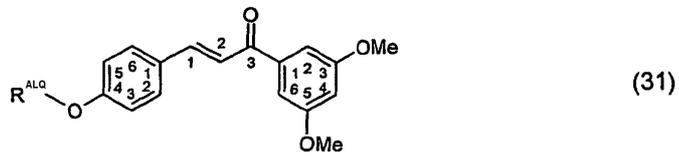
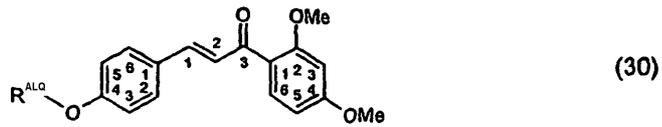


10



15 En una forma de realización, R<sup>A3</sup> es -H; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos -H; y el compuesto presenta una de las fórmulas siguientes:

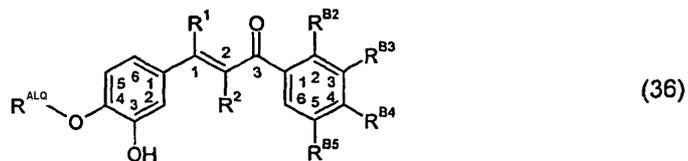




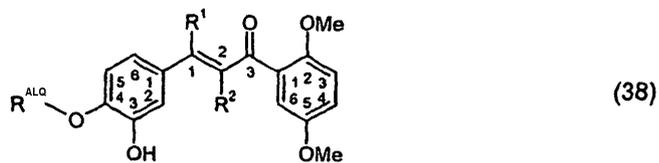
5

En una forma de realización,  $R^{A3}$  es -OH, como se muestra a continuación. Dichos compuestos pueden convenientemente denominarse en la presente memoria "compuestos hidroxilados".

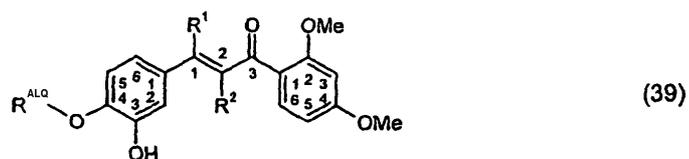
10

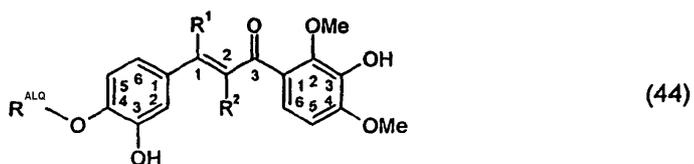
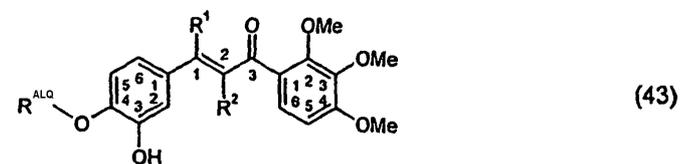
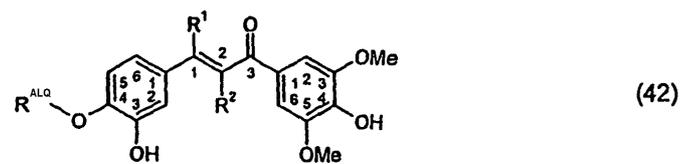
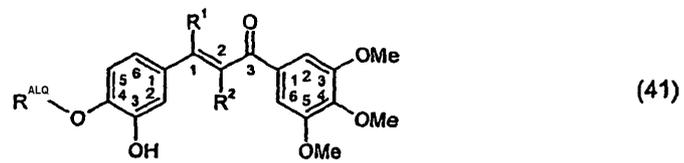
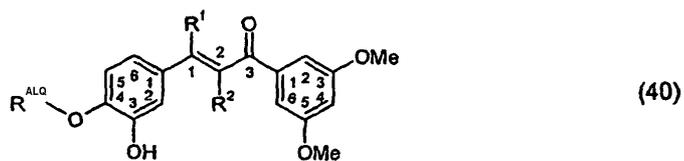


En una forma de realización,  $R^{A3}$  es -OH y el compuesto presenta una de las fórmulas siguientes:



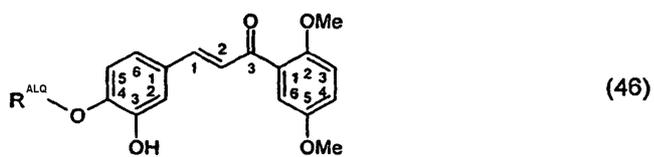
15



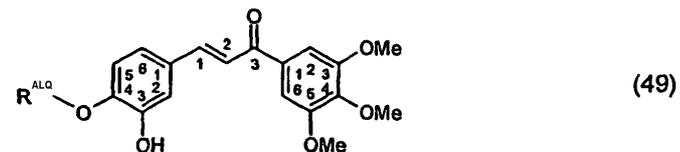
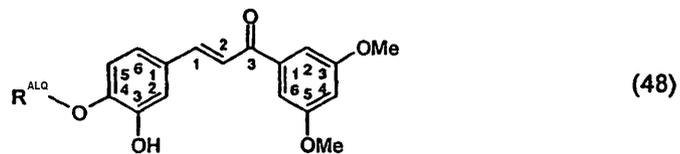
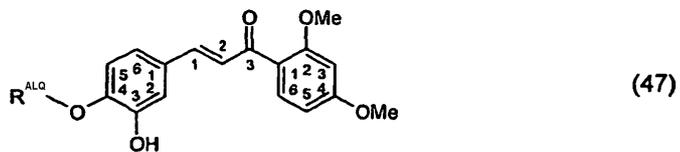


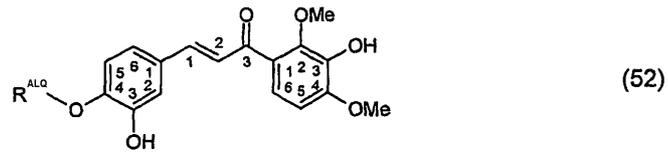
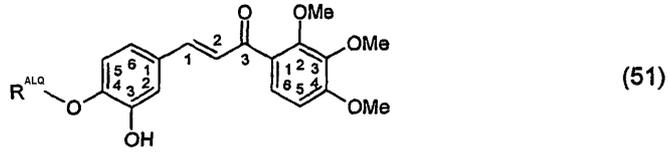
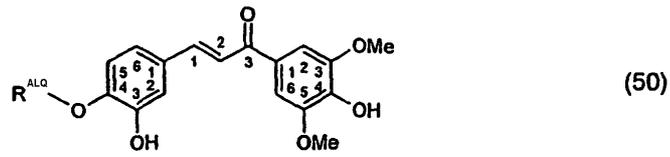
5

En una forma de realización, R<sup>A3</sup> es -OH; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos -H; y el compuesto presenta una de las fórmulas siguientes:



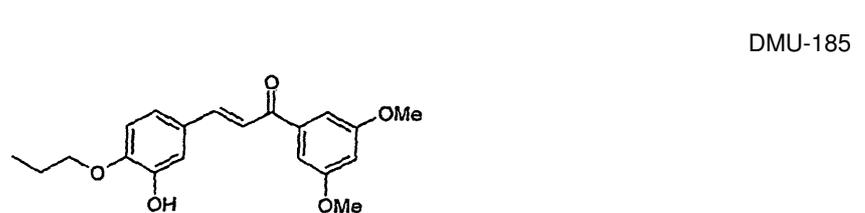
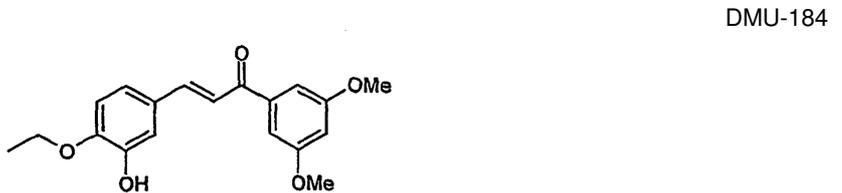
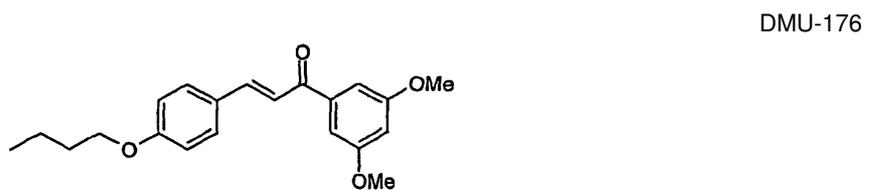
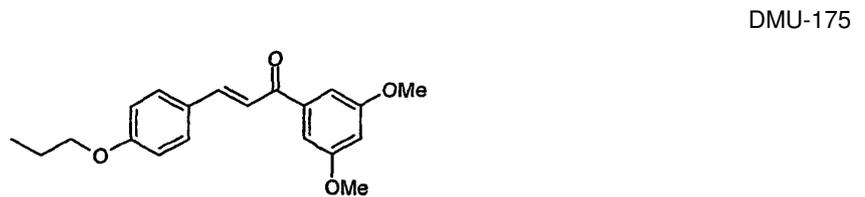
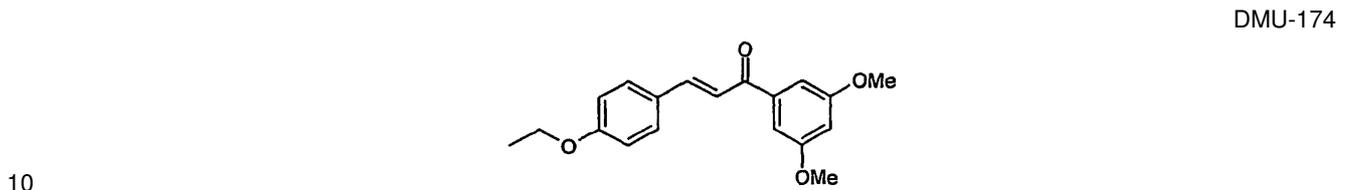
10

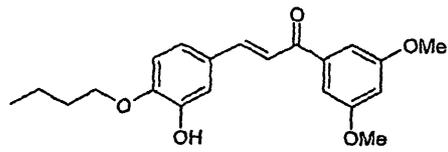




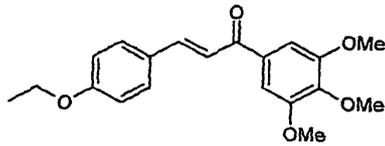
5 Algunas formas de realización específicas

Algunas formas de realización específicas de la presente invención se muestran a continuación.

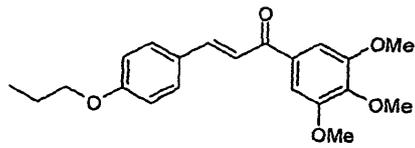




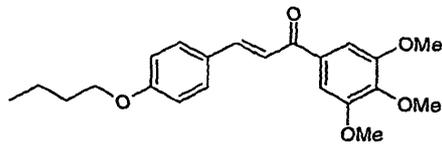
DMU-190



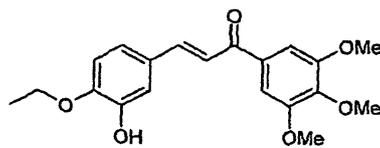
DMU-191



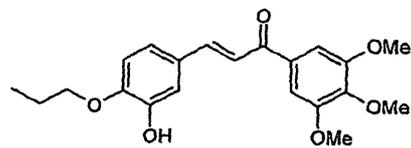
DMU-192



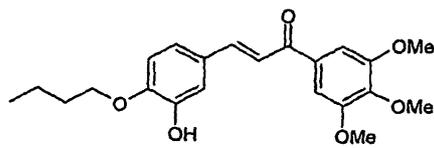
DMU-187



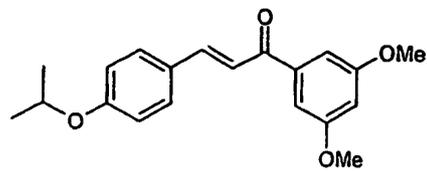
DMU-188



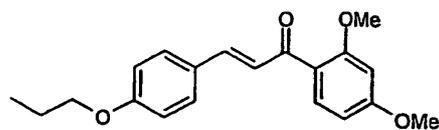
DMU-189



DMU-401



DMU-408

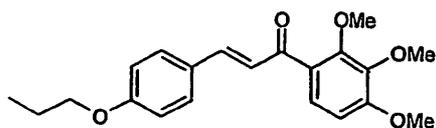


DMU-420

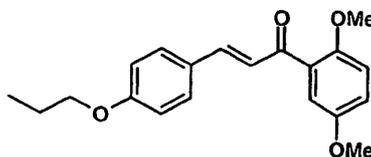
5

10

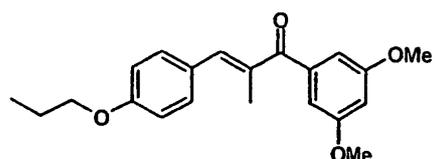
15



DMU-424



DMU-432



5

### Terminología química

10 Los términos “carbo”, “carbilo”, “hidrocarbo” e “hidrocarbilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a compuestos y/o grupos que tienen solamente átomos de carbono y de hidrógeno.

15 El término “hetero”, tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a compuestos y/o grupos que tienen por lo menos un heteroátomo, por ejemplo, heteroátomos multivalentes (que son también adecuados como heteroátomos de anillo) tales como boro, silicio, nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre, y heteroátomos monovalentes, tales como flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “saturado”, tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a compuestos y/o grupos que no tienen dobles enlaces carbono-carbono, ni triples enlaces carbono-carbono.

20 El término “insaturado”, tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a compuestos y/o grupos que tienen por lo menos un doble enlace carbono-carbono, o un triple enlace carbono-carbono.

25 El término “alifático”, tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a compuestos y/o grupos que son lineales o ramificados, pero no cíclicos (conocidos también como grupos “cíclicos” o “de cadena abierta”).

El término “cíclico”, tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a compuestos y/o grupos que tienen un anillo, o dos o más anillos (por ejemplo, espiro, condensado, en puente).

30 El término “anillo”, tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a un anillo cerrado de 3 a 10 átomos unidos por enlace covalente, más preferentemente 3 a 8 átomos unidos por enlace covalente.

35 El término “anillo aromático”, tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a un anillo cerrado de 3 a 10 átomos unidos por enlace covalente, más preferentemente 5 a 8 átomos unidos por enlace covalente, cuyo anillo es aromático.

40 La expresión “anillo heterocíclico”, tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a un anillo cerrado de 3 a 10 átomos unidos por enlace covalente, más preferentemente 3 a 8 átomos unidos por enlace covalente, en la que por lo menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo polivalente del anillo, por ejemplo, nitrógeno, fósforo, silicio, oxígeno y azufre, aun más frecuentemente nitrógeno, oxígeno y azufre.

El término “alicíclico”, tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a compuestos y/o grupos que tienen un anillo, o dos o más anillos (por ejemplo, espiro, condensado, en puente), en el que dicho(s) anillo(s) no son aromáticos.

45 El término “aromático”, tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a compuestos y/o grupos que tienen un anillo, o dos o más anillos (por ejemplo, condensados), en el que por lo menos uno de dicho(s) anillo(s) es aromático.

50 El término “heterocíclico”, tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a compuestos y/o grupos cíclicos que tienen un anillo heterocíclico, o dos o más anillos heterocíclicos (por ejemplo, espiro, condensado, en puente), en el que dicho(s) anillo(s) puede(n) ser alicíclico(s) o aromático(s).

El término "heteroaromático", tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a compuestos y/o grupos cíclicos que tienen un anillo heterocíclico, o dos o más anillos heterocíclicos (por ejemplo, condensado), en el que dicho(s) anillo(s) es/son aromático(s).

### 5 Sustituyentes

La frase "opcionalmente sustituido", tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a un grupo precursor que puede estar insustituido o que puede estar sustituido.

10 A menos que se especifique de otra manera, el término "sustituido", tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a un grupo precursor que lleva uno o más sustituyentes. El término "sustituyente", se utiliza en la presente memoria, en el sentido convencional y se refiere a un resto químico que está unido por enlace covalente a, anexo a o si conviene, condensado con, un grupo precursor. Una amplia variedad de sustituyentes son muy conocidos, y 15 los procedimientos para su formación e introducción en una variedad de grupos precursores son también muy conocidos.

En una forma de realización preferida, el/los sustituyente(s) se selecciona(n) independientemente de entre: halo; hidroxilo; éter (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-7</sub>); formilo; acilo (por ejemplo, alquilacilo C<sub>1-7</sub>, arilacilo C<sub>5-20</sub>); haluro de acilo; 20 carboxi, éster; aciloxi; amido; acilamido; tioamido; tetrazolilo; amino; nitro; nitroso; azido; ciano; isociano; cianato; isocianato; tiocianato; isotiocianato; sulfhidrilo; tioéter (por ejemplo, alquil C<sub>1-7</sub>-tio); ácido sulfónico; sulfonato; sulfona; sulfonilo; sulfonilo; sulfamino; sulfonamino; sulfenamino; sulfamino; sulfonamido, alquilo C<sub>1-7</sub> (incluyendo, por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, carboxialquilo C<sub>1-7</sub>, aminoalquilo C<sub>1-7</sub>, aril C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>); heterociclilo C<sub>3-20</sub>; o arilo C<sub>5-20</sub> (incluyendo, por ejemplo, carboarilo C<sub>5-20</sub>, heteroarilo C<sub>5-20</sub>, alquil C<sub>1-7</sub>-arilo C<sub>5-20</sub> y haloarilo C<sub>5-20</sub>).

25 En una forma de realización preferida, el/los sustituyente(s) se seleccionan independientemente de entre:

-F, -Cl, -Br y -I;  
 -OH;  
 30 -OMe, -OEt, -O(tBu) y -OCH<sub>2</sub>Ph;  
 -SH;  
 -SMe, -SEt, -S(tBu) y -SCH<sub>2</sub>Ph;  
 -C(=O)H;  
 -C(=O)Me, -C(=O)Et, -C(=O)(tBu) y -C(=O)Ph;  
 35 -C(=O)OH;  
 -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, y -C(=O)O(tBu);  
 -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe<sub>2</sub> y -C(=O)NHEt);  
 -NHC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NHC(=O)Ph, succinimidilo y maleimidilo;  
 -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NHEt, -NH(iPr), -NH(nPr), NMe<sub>2</sub>, -NEt<sub>2</sub>, -N(iPr)<sub>2</sub>, -N(nPr)<sub>2</sub>;  
 40 -N(nBu)<sub>2</sub> y -N(tBu)<sub>2</sub>;  
 -CN;  
 -NO<sub>2</sub>;  
 -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -tBu;  
 -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CCL<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 45 -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCCL<sub>3</sub>, -OCBr<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> y  
 -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  
 -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH;  
 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>; y,

50 fenilo opcionalmente sustituido.

Los sustituyentes se describen con mayor detalle a continuación.

Alquilo C<sub>1-7</sub>: La expresión "alquilo C<sub>1-7</sub>", tal como se utiliza en la presente memoria, pertenece a un resto monovalente obtenido al eliminar un átomo de hidrógeno de un compuesto hidrocarbonado C<sub>1-7</sub> que tiene de 1 a 7 55 átomos de carbono, que puede ser alifático o alicíclico, o a una combinación de los mismos, y que puede estar saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado.

Los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-7</sub> lineales saturados (insustituidos) comprenden de manera no limitativa, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y n-pentilo (amilo). 60

Los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-7</sub> ramificados saturados (insustituidos) comprenden de manera no limitativa, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo y neo-pentilo.

Los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-7</sub> alicíclicos (también carbocíclicos) saturados (denominados también grupos "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>") comprenden de manera no limitativa, grupos insustituidos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, 65

ciclopentilo, ciclohexilo y nor-bornano, así como grupos sustituidos (por ejemplo, grupos que comprenden dichos grupos), tales como metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, metilciclopentilo, dimetilciclopentilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, ciclometilpropilo y ciclohexilmetilo.

5 Ejemplos de grupos alquilo  $C_{1-7}$  insaturados (insustituidos) que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono (denominados también grupos "alqueno  $C_{2-7}$ ") comprenden de manera no limitativa, etenilo (vinilo,  $-CH=CH_2$ ), 2-propenilo (alilo,  $-CH-CH=CH_2$ ), isopropenilo ( $-C(CH_3)=CH_2$ ), butenilo, pentenilo y hexenilo.

10 Ejemplos de grupos alquilo  $C_{1-7}$  insaturados (insustituidos) que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono (denominados también grupos "alquino  $C_{2-7}$ ") comprenden de manera no limitativa, etinilo (etinilo) y 2-propinilo (propargilo).

15 Ejemplos de grupos alquilo  $C_{1-7}$  alicíclicos (también carbocíclicos) insaturados que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono (denominados también grupos "cicloalqueno  $C_{3-7}$ ") comprenden de manera no limitativa, grupos insustituidos tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo, así como grupos sustituidos (por ejemplo, grupos que comprenden tales grupos) tales como ciclopropenilmetilo y ciclohexenilmetilo.

20 Ejemplos adicionales de grupos cicloalquilo  $C_{3-7}$  sustituidos comprenden de manera no limitativa, los que tienen uno u otros anillos más condensados con éstos, por ejemplo, los derivados de: indeno ( $C_9$ ), indano (2,3-dihidro-1H-indeno) ( $C_9$ ), tetralina (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno ( $C_{10}$ ), adamantano ( $C_{10}$ ), decalina (decahidronaftaleno) ( $C_{12}$ ), fluoreno ( $C_{13}$ ), fenaleno ( $C_{13}$ ). Por ejemplo, 2H-inden-2-ilo es un grupo cicloalquilo  $C_5$  con un sustituyente (fenilo) condensado con éste.

25 Heterociclilo  $C_{3-20}$ : La expresión "heterociclilo  $C_{3-20}$ ", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un resto monovalente obtenido al retirar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo de un compuesto heterocíclico  $C_{3-20}$ , teniendo dicho compuesto un anillo, o dos o más anillos (por ejemplo, espiro, condensado, en puente), y teniendo de 3 a 20 átomos en el anillo, del que de 1 a 10 son heteroátomos del anillo, y en el que por lo menos uno de dicho(s) anillo(s) es un anillo heterocíclico. Preferentemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos del anillo, del cual de 1 a 4 son heteroátomos del anillo.

30 En este contexto, los prefijos (por ejemplo,  $C_{3-20}$ ,  $C_{3-7}$ ,  $C_{5-6}$ , etc.) indican el número de átomos del anillo, o el intervalo del número de átomos del anillo, ya sea átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, la expresión "heterociclilo  $C_{5-6}$ ", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclilo que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos de heterociclilo incluyen, heterociclilo  $C_{3-20}$ , heterociclilo  $C_{3-7}$ , heterociclilo  $C_{5-7}$ .

35 Ejemplos de grupos heterociclilos monocíclicos (no aromáticos) comprenden de manera no limitativa, los derivados de:

40  $N_1$ : aziridina ( $C_3$ ), azetidina ( $C_4$ ), pirrolidina (tetrahidropirrol) ( $C_5$ ), pirrolina (por ejemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) ( $C_5$ ), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) ( $C_5$ ), piperidina ( $C_6$ ), dihidropiridina ( $C_6$ ), tetrahidropiridina ( $C_6$ ), azepina ( $C_7$ );

45  $O_1$ : oxirano ( $C_3$ ), oxetano ( $C_4$ ), oxolano (tetrahidrofurano) ( $C_5$ ), oxol (dihidrofurano) ( $C_5$ ), oxano (tetrahidropirano) ( $C_6$ ), dihidropirano ( $C_6$ ), pirano ( $C_6$ ), oxepina ( $C_7$ );

$S_1$ : tiirano ( $C_3$ ), tietano ( $C_4$ ), tiolano (tetrahidrotiofeno) ( $C_5$ ), tiano (tetrahidrotiopirano) ( $C_6$ ), tiepano ( $C_7$ );

$O_2$ : dioxolano ( $C_5$ ), dioxano ( $C_6$ ) y dioxepano ( $C_7$ );

50  $O_3$ : trioxano ( $C_6$ );

$N_2$ : imidazolidina ( $C_5$ ), pirazolidina (diazolidina) ( $C_5$ ), imidazolina ( $C_5$ ), pirazolidina (dihidropirazol) ( $C_5$ ), piperazina ( $C_6$ );

55  $N_1O_1$ : tetrahidrooxazol ( $C_5$ ), dihidrooxazol ( $C_5$ ), tetrahidroisooxazol ( $C_5$ ), dihidroisooxazol ( $C_5$ ), morfolina ( $C_6$ ), tetrahidrooxacina ( $C_6$ ), dihidrooxacina ( $C_6$ ), oxacina ( $C_6$ );

$N_1S_1$ : tiazolina ( $C_5$ ), tiazolidina ( $C_5$ ), tiamorfolina ( $C_6$ );

60  $N_2O_1$ : oxadiazina ( $C_6$ );

$O_1S_1$ : oxatiol ( $C_5$ ) y oxatiano (tioxano) ( $C_6$ ); y,

$N_1O_1S_1$ : oxatiazida ( $C_6$ ).

65 Ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos (no aromáticos) sustituidos incluyen sacáridos, en forma cíclica por

ejemplo, furanosa (C<sub>5</sub>), tal como arabinofuranosa, lixofuranosa, ribofuranosa y xilofuranosa, y piranosas (C<sub>6</sub>), tales como alopiranosas, altropiranosas, glucopiranosas, manopiranosas, gulopiranosas, idopiranosas, galactopiranosas y talopiranosas.

5 Ejemplos de grupos heterocíclicos que también son grupos heteroarilo se describen a continuación con grupos arilo.

Arilo C<sub>5-20</sub>: La expresión "arilo C<sub>5-20</sub>", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un resto monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo aromático de un compuesto aromático C<sub>5-20</sub>, teniendo dicho compuesto un anillo, o dos o más anillos (por ejemplo, condensados) y teniendo de 5 a 20 átomos en el anillo, y en el que por lo menos uno de dicho(s) anillo(s) es un anillo aromático. Preferentemente, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos en el anillo.

15 En este contexto, los prefijos (por ejemplo, C<sub>3-20</sub>, C<sub>5-7</sub>, C<sub>5-6</sub>, etc.) indican el número de átomos del anillo, o el intervalo del número de átomos del anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, la expresión "arilo C<sub>5-6</sub>", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos de arilo incluyen, arilo C<sub>3-20</sub>, arilo C<sub>5-7</sub>, arilo C<sub>5-6</sub>.

Los átomos del anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en los "grupos carboarilo" (por ejemplo, carboarilo C<sub>5-20</sub>).

20 Ejemplos de grupos carboarilo comprenden de manera no limitativa, los derivados del benceno (es decir, fenilo) (C<sub>6</sub>), naftaleno (C<sub>10</sub>), azuleno (C<sub>10</sub>), antraceno (C<sub>14</sub>), fenantreno (C<sub>14</sub>), naftaceno (C<sub>18</sub>) y pireno (C<sub>16</sub>).

25 Ejemplos de grupos arilo que comprenden anillos condensados, por lo menos uno de los cuales es un anillo aromático, comprenden de manera no limitativa, grupos derivados del indeno (C<sub>9</sub>), isoindeno (C<sub>9</sub>) y fluoreno (C<sub>13</sub>).

30 Alternativamente, los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, comprendiendo de manera no limitativa, oxígeno, nitrógeno y azufre, como en los "grupos heteroarilo". En este caso, el grupo puede denominarse convenientemente grupo "heteroarilo C<sub>5-20</sub>", en el que "C<sub>5-20</sub>" indica átomos del anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Preferentemente, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, de los cuales de 0 a 4 son heteroátomos del anillo.

Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos comprenden de manera no limitativa, los derivados de:

35 N<sub>1</sub>: pirrol (azol) (C<sub>5</sub>), piridina (azina) (C<sub>6</sub>);

O<sub>1</sub>: furano (oxol) (C<sub>5</sub>);

40 S<sub>1</sub>: tiofeno (tiol) (C<sub>5</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: oxazol (C<sub>5</sub>), isoxazol (C<sub>5</sub>), isoxazina (C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: oxadiazol (furazano) (C<sub>5</sub>);

45 N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>: oxatriazol (C<sub>5</sub>);

N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: tiazol (C<sub>5</sub>), isotiazol (C<sub>5</sub>);

50 N<sub>2</sub>: imidazol (1,3-diazol) (C<sub>5</sub>), pirazol (1,2-diazol) (C<sub>5</sub>), piridazina (1,2-diazina) (C<sub>6</sub>), pirimidina (1,3-diazina) (C<sub>6</sub>), (por ejemplo, citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina) (C<sub>6</sub>);

N<sub>3</sub>: triazol (C<sub>5</sub>), trazina (C<sub>6</sub>); y,

55 N<sub>4</sub>: tetrazol (C<sub>5</sub>).

Ejemplos de grupos heterocíclicos (algunos de los cuales son también grupos heteroarilos) que comprenden anillos condensados, comprenden de manera no limitativa:

60 Grupos heterocíclicos C<sub>9</sub> (con 2 anillos condensados) derivados de benzofurano (O<sub>1</sub>), isobenzofurano (O<sub>1</sub>), indol (N<sub>1</sub>), isoindol (N<sub>1</sub>), purina (N<sub>4</sub>) (por ejemplo, adenina, guanina), bencimidazol (N<sub>2</sub>), benzoxazol (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), bencisoxazol (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), benzodioxol (O<sub>2</sub>), benzofurazán (N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>), benzotriazol (N<sub>3</sub>), benzotiofuran (S<sub>1</sub>), benzotiazol (N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), benzotiadiazol (N<sub>2</sub>S);

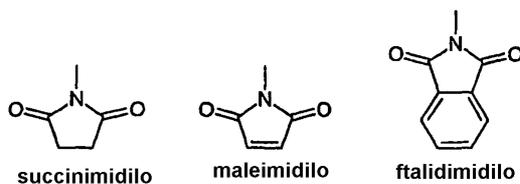
65 grupos heterocíclicos C<sub>10</sub> (con 2 anillos condensados) derivados de benzodioxano (O<sub>2</sub>), quinolina (N<sub>1</sub>), isoquinolina (N<sub>1</sub>), benzoxazina (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), benzodiazina (N<sub>2</sub>), piridopiridina (N<sub>2</sub>), quinoxalina (N<sub>2</sub>), quinazolina (N<sub>2</sub>);

- grupos heterocíclicos  $C_{13}$  (con 3 anillos condensados) derivados de carbazol ( $N_1$ ), dibenzofurano ( $O_1$ ), dibenzotiofeno ( $S_1$ ); y
- 5 grupos heterocíclicos  $C_{14}$  (con 3 anillos condensados) derivados de acridina ( $N_1$ ), xanteno ( $O_1$ ), fenoxatiina ( $O_1S_1$ ), fenacina ( $N_2$ ), fenoxazina ( $N_1O_1$ ), fenotiazina ( $N_1S_1$ ), tiantreno ( $S_2$ ), fenantridina ( $N_1$ ), fenantrolina ( $N_2$ ), fenazina ( $N_2$ ).
- Grupos heterocíclicos (incluyendo grupos heteroarilo) que tienen un átomo en el anillo de nitrógeno en forma de un grupo -NH- pueden estar sustituidos en N, es decir, como -NR-. Por ejemplo, el pirrol puede estar sustituido en N-metilo, para proporcionar N-metilpirrol. Ejemplos de sustituyentes en N comprenden de manera no limitativa alquilo
- 10  $C_{1-7}$ , heterociclilo  $C_{3-20}$ , arilo  $C_{5-20}$  y grupos acilo.
- Los grupos heterocíclicos (incluyendo grupos heteroarilo) que tienen un átomo de nitrógeno en el anillo en forma de un grupo -N= pueden estar sustituidos en forma de un N-óxido, es decir, como -N( $\rightarrow$ O)= (también indicado -N<sup>+</sup>( $\rightarrow$ O<sup>-</sup>)=). Por ejemplo, la quinolina puede estar sustituida para dar N-óxido de quinolina; la piridina para dar N-óxido de piridina; benzofurazano para proporcionar N-óxido de benzofurazano (conocido también como benzofuroxano).
- 15 Los grupos cíclicos pueden además llevar uno o más grupos oxo (=O) en los átomos de carbono del anillo. Ejemplos monocíclicos de dichos grupos comprenden de manera no limitativa, los derivados de:
- 20  $C_5$ : ciclopentanona, ciclopentenona, ciclopentadienona;
- $C_6$ : ciclohexanona, ciclohexenona, ciclohexadienona;
- $O_1$ : furanona ( $C_5$ ), pirona ( $C_6$ );
- 25  $N_1$ : pirrolidona (pirrolidinona) ( $C_5$ ), piperidinona (piperidona) ( $C_6$ ), piperidinediona ( $C_6$ );
- $N_2$ : imidazolidona (imidazolidinona) ( $C_5$ ), pirazolona (pirazolinona) ( $C_5$ ), piperazinona ( $C_6$ ), piperazinediona ( $C_6$ ), piridazinona ( $C_6$ ), pirimidinona ( $C_6$ ) (por ejemplo, citosina), pirimidinediona ( $C_6$ ) (por ejemplo, tiamina, uracilo), ácido barbitúrico ( $C_6$ );  $N_1S_1$ : tiazolona ( $C_5$ ), isotiazolona ( $C_5$ );
- 30  $N_1O_1$ : oxazolinona ( $C_5$ ).
- Ejemplos policíclicos de dichos grupos comprenden de manera no limitativa, los derivados de:
- 35  $C_9$ : indenodiona;
- $N_1$ : oxindol ( $C_9$ );
- $O_1$ : benzopirona (por ejemplo, cumarina, isocumarina, cromona) ( $C_{10}$ );
- $N_1O_1$ : benzoxazolidona ( $C_9$ ), benzoxazolidona ( $C_{10}$ );
- 40  $N_2$ : quinazolidinediona ( $C_{10}$ );
- $N_4$ : purinona ( $C_9$ ) (por ejemplo, guanina).
- Aún más ejemplos de grupos cíclicos que llevan uno o más grupos oxo (=O) en los átomos de carbono del anillo comprenden de manera no limitativa, los derivados de:
- 45 anhídridos cíclicos (-C(=O)-O-C(=O)- en un anillo), comprendiendo de manera no limitativa anhídrido maleico ( $C_5$ ), anhídrido succínico ( $C_5$ ) y anhídrido glutárico ( $C_6$ );
- carbonatos cíclicos (-O-C(=O)-O- en un anillo) tal como carbonato de etileno ( $C_5$ ) y carbonato de 1,2-propileno ( $C_5$ );
- 50 imidas (-C(=O)-NR-C(=O)- en un anillo), comprendiendo de manera no limitativa succinimida ( $C_5$ ), maleimida ( $C_5$ ), ftalimida y glutarimida ( $C_6$ );
- lactonas (ésteres cíclicos, -O-C(=O)- en un anillo), comprendiendo de manera no limitativa,  $\beta$ -propiolactona,  $\gamma$ -butirolactona,  $\delta$ -valerolactona (2-piperidona) y  $\epsilon$ -caprolactona;
- 55 lactamas (amidas cíclicas, -NR-C(=O)- en un anillo), comprendiendo de manera no limitativa,  $\beta$ -propiolactama ( $C_4$ ),  $\gamma$ -butirolactama (2-pirrolidona) ( $C_5$ ),  $\delta$ -valerolactama ( $C_6$ ) y  $\epsilon$ -caprolactama ( $C_7$ );
- 60 carbamatos cíclicos (-O-C(=O)-NR- en un anillo), tal como 2-oxazolidona ( $C_5$ );
- ureas cíclicas (-NR-C(=O)-NR- en un anillo), tal como 2-imidazolidona ( $C_5$ ) y pirimidina-2,4-diona (por ejemplo, timina, uracilo) ( $C_6$ ).
- 65 Los grupos alquilo  $C_{1-7}$ , heterociclilo  $C_{3-20}$  y arilo  $C_{5-20}$  anteriores, ya sean solos o parte de otro sustituyente, pueden opcionalmente sustituirse con uno o más grupos seleccionados de entre ellos mismos y los sustituyentes adicionales

listados a continuación.

Hidrógeno: -H. Obsérvese que si el sustituyente en una posición específica es hidrógeno, puede ser conveniente decir que el compuesto está "insustituído" en esta posición.

- 5 Halo: -F, -Cl, -Br e -I.
- Hidroxilo: -OH.
- 10 Éter: -OR, en la que R es un sustituyente de éter, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> (denominado también grupo alcoxi C<sub>1-7</sub>, expuesto a continuación), grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> (denominado también grupo heterociclioxi C<sub>3-20</sub>) o un grupo arilo C<sub>5-20</sub> (denominado también grupo ariloxi C<sub>5-20</sub>), preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>.
- 15 Alcoxi C<sub>1-7</sub>: -OR, en la que R es un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Ejemplos de grupos alcoxi C<sub>1-7</sub>, comprenden de manera no limitativa, -OCH<sub>3</sub> (metoxi), -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (etoxi) y -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (terc-butoxi).
- 20 Oxo (ceto, -ona): Ejemplos de =O de compuestos cíclicos y/o grupos que presentan, como sustituyente, un grupo oxo (=O) comprenden de manera no limitativa, carbocíclicos tales como ciclopentanona y ciclohexanona; heterocíclicos, tales como pirona, pirrolidona, pirazolona, pirazolinona, piperidona, piperidindiona, piperazindiona e imidazolidona; anhídridos cíclicos, incluyendo, pero sin limitarse a anhídrido maleico y anhídrido succínico; carbonatos cíclicos, tales como carbonato de propileno; imidas, comprendiendo de manera no limitativa, succinimida y maleimida; lactonas (ésteres cíclicos, -O-C(=O)- en un anillo), incluyendo, pero sin limitarse a, β-propiolactona, γ-butirolactona, δ-valerolactona y ε-caprolactona; y lactamas (amidas cíclicas, -NH-C(=O)- en un anillo), incluyendo, pero sin limitarse a, β-propiolactama, γ-butirolactama, δ-valerolactama y ε-caprolactama.
- 25 Imino (imina): =NR, en el que R es un sustituyente imino, por ejemplo, hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Ejemplos de grupos imino comprenden de manera no limitativa, =NH, =NMe, =Net y =NPh.
- 30 Formilo (carbaldehído, carboxaldehído): -C(=O)H.
- Acilo (ceto): -C(=O)R, en el que R es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> (denominado también alquilacilo C<sub>1-7</sub> o alcanoil C<sub>1-7</sub>), un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> (denominado también heterocicliacilo C<sub>3-20</sub>), o un grupo arilo C<sub>5-20</sub> (denominado también arilacilo C<sub>5-20</sub>), preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Ejemplos de grupos acilo comprenden de manera no limitativa, -C(=O)CH<sub>3</sub> (acetilo), -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (propionilo), -C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (butirilo) y -C(=O)Ph (benzoílo, fenona).
- 35 Acilhaluro (haloformilo, halocarbonilo): -C(=O)X, en la que X es -F, -Cl, -Br o -I, preferentemente -Cl, -Br o -I.
- 40 Carboxi (ácido carboxílico): -COOH.
- Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonilo): -C(=O)OR, en la que R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Ejemplos de grupos éster comprenden de manera no limitativa, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y -C(=O)OPh.
- 45 Aciloxi (éster inverso): -OC(=O)R, en el que R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Ejemplos de grupos aciloxi comprenden de manera no limitativa, -OC(=O)CH<sub>3</sub> (acetoxi), -OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC(=O)Ph y -OC(=O)CH<sub>2</sub>Ph.
- 50 Amido (carbamoílo, carbamilo, aminocarbonilo, carboxamida): -C(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente sustituyentes amino, como se define para los grupos amino. Ejemplos de grupos amido comprenden de manera no limitativa, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, así como grupos amido en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una estructura heterocíclica como, por ejemplo, en piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo y piperazinocarbonilo.
- 55 Acilamido (acilamino): -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> es un sustituyente amida, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, y R<sup>2</sup> es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Ejemplos de grupos acilamido comprenden de manera no limitativa, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -NHC(=O)Ph. R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar juntos una estructura cíclica, como por ejemplo, en succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo.
- 60
- 65



Tioamido (tiocarbamilo):  $-C(=S)NR^1R^2$ , en el que  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente sustituyentes amino, tal como se define para los grupos amino. Ejemplos de grupos amido comprenden de manera no limitativa,  $-C(=S)NH_2$ ,  $-C(=S)NHCH_3$ ,  $-C(=S)NH(CH_3)_2$  y  $-C(=S)NHCH_2CH_3$ .

Tetrazolilo: anillo aromático de cinco eslabones que tiene cuatro átomos de nitrógeno y un átomo de carbono,



Amino:  $-NR^1R^2$ , en la que  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente sustituyentes amino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-7}$  (denominado también alquilo  $C_{1-7}$ -amino o dialquilo  $C_{1-7}$ -amino), un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$  preferentemente H o un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , o, en el caso de un grupo amino "cíclico",  $R^1$  y  $R^2$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos amino comprenden de manera no limitativa,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NHCH(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ , y  $-NHPh$ .

Ejemplos de grupos amino cíclicos comprenden de manera no limitativa, aziridino, azetidino, piperidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino.

Nitro:  $-NO_2$ .

Nitroso:  $-NO$ .

Azido:  $-N_3$ .

Ciano (nitrilo, carbonitrilo):  $-CN$ .

Isociano:  $-NC$ .

Cianato:  $-OCN$ .

Isocianato:  $-NCO$ .

Tiociano (tiocianato):  $-SCN$ .

Isotiociano (isotiocianato):  $-NCS$ .

Sulfhidrilo (tiol, mercapto):  $-SH$ .

Tioéter (sulfuro):  $-SR$ , en el que R es un sustituyente tioéter, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$  (denominado también grupo alquilo  $C_{1-7}$ -tio), un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Ejemplos de grupos alquilo  $C_{1-7}$ -tio comprenden de manera no limitativa,  $-SCH_3$  y  $-SCH_2CH_3$ .

Ácido sulfónico (sulfo):  $-S(=O)_2OH$ .

Sulfonato (éster del ácido sulfónico):  $-S(=O)_2OR$ , en el que R es un sustituyente sulfonato, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Ejemplos de grupos sulfonato comprenden de manera no limitativa,  $-S(=O)_2OCH_3$  y  $-S(=O)_2OCH_2CH_3$ .

Sulfona (sulfonilo):  $-S(=O)_2R$ , en el que R es un sustituyente sulfona, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$  preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Ejemplos de grupos sulfona comprenden de manera no limitativa,  $-S(=O)_2CH_3$  (metansulfonilo, mesilo),  $-S(=O)_2CF_3$ ,  $-S(=O)_2CH_2CH_3$  y 4-metilfenilsulfonilo (tosilo).

Sulfoniloxi:  $-OS(=O)_2R$ , en el que R es un sustituyente sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$  preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Ejemplos de grupos sulfoniloxi comprenden de manera no limitativa,  $-OS(=O)_2CH_3$  y  $-OS(=O)_2CH_2CH_3$ .

Sulfiniloxi:  $-OS(=O)R$ , en el que R es un sustituyente sulfiniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$  preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Ejemplos de grupos sulfiniloxi comprenden de manera no limitativa,  $-OS(=O)CH_3$  y  $-OS(=O)CH_2CH_3$ .

Sulfamino:  $-NR^1S(=O)_2OH$ , en el que R es un sustituyente amino, definido para los grupos amino. Ejemplos de grupos sulfamino comprenden de manera no limitativa,  $-NHS(=O)_2OH$  y  $-N(CH_3)S(=O)_2OH$ .

Sulfonamino:  $-NR^1S(=O)_2R$ , en la que  $R^1$  es un sustituyente amino, definido para los grupos amino, y R es un sustituyente sulfonamino, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Ejemplos de grupos sulfonamino comprenden de manera no limitativa,

Sulfinamino:  $-NR^1S(=O)R$ , en la que  $R^1$  es un sustituyente amino, definido para los grupos amino, y R es un sustituyente sulfinamino, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ .

Ejemplos de grupos sulfinamino comprenden de manera no limitativa,  $-NHS(=O)CH_3$  y  $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$ .

Sulfamilo:  $-S(=O)NR^1R^2$ , en la que  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente sustituyentes amino, definidos por los grupos amino. Ejemplos de grupos sulfamilo comprenden de manera no limitativa,  $-S(=O)NH_2$ ,  $-S(=O)N(CH_3)$ ,  $-S(=O)N(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)N(CH_2CH_3)$ ,  $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$  y  $-S(=O)NPh$ .

Sulfonamido:  $-S(=O)NR^1R^2$ , en la que  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente sustituyentes amino, definidos por los grupos amino. Ejemplos de los grupos sulfonamido comprenden de manera no limitativa,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)$  y  $-S(=O)_2NPh$ .

Como se mencionó anteriormente, un grupo alquilo  $C_{1-7}$  puede estar sustituido, por ejemplo, con hidroxilo (denominado también grupo hidroxialquilo  $C_{1-7}$ ), alcoxi  $C_{1-7}$  (denominado también grupo alcoxialquilo  $C_{1-7}$ ), amino (denominado también grupo aminoalquilo  $C_{1-7}$ ), halo (denominado también grupo haloalquilo  $C_{1-7}$ ), carboxi (denominado también grupo carboxialquilo  $C_{1-7}$ ) y arilo  $C_{5-20}$  (denominado también grupo aril  $C_{5-20}$ -alquilo  $C_{1-7}$ ).

Asimismo, un grupo arilo  $C_{5-20}$  puede estar sustituido, por ejemplo, con hidroxilo (denominado también grupo hidroxiarilo  $C_{5-20}$ ), halo (denominado también grupo haloarilo  $C_{5-20}$ ), amino (denominado también grupo aminoarilo  $C_{5-20}$ , por ejemplo, como en anilina), alquilo  $C_{1-7}$  (denominado también grupo alquilo  $C_{1-7}$ -arilo  $C_{5-20}$ , por ejemplo, como en tolueno) y alcoxi  $C_{1-7}$  (denominado también grupo alcoxi  $C_{1-7}$ -arilo  $C_{5-20}$ , por ejemplo, como en anisol).

Éstos y otros ejemplos específicos de dichos grupos sustituidos se exponen también a continuación.

Grupo haloalquilo  $C_{1-7}$ : El término "grupo haloalquilo  $C_{1-7}$ ", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo  $C_{1-7}$  en el que por lo menos en un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1, 2, 3) se ha sustituido por un átomo de halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br e I). Si se ha sustituido más de un átomo de hidrógeno por un átomo de halógeno, los átomos de halógeno pueden ser independientemente iguales o diferentes. Cada átomo de hidrógeno puede sustituirse por un átomo de halógeno, en cuyo caso el grupo puede denominarse convenientemente grupo perhaloalquilo  $C_{1-7}$ . Ejemplos de grupos perhaloalquilo  $C_{1-7}$  comprenden de manera no limitativa,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$  y  $-CH_2CF_3$ .

Hidroxialquilo  $C_{1-7}$ : La expresión "grupo hidroxialquilo  $C_{1-7}$ ", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo  $C_{1-7}$  en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo hidroxilo. Ejemplos de grupos hidroxialquilo  $C_{1-7}$  comprenden de manera no limitativa,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$  y  $-CH(OH)CH_2OH$ .

Carboxialquilo  $C_{1-7}$ : La expresión "grupo carboxialquilo  $C_{1-7}$ ", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo  $C_{1-7}$  en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo carboxi. Ejemplos de grupos carboxialquilo  $C_{1-7}$  comprenden de manera no limitativa,  $-CH_2COOH$  y  $-CH_2CH_2COOH$ .

Aminoalquilo  $C_{1-7}$ : La expresión "grupo aminoalquilo  $C_{1-7}$ ", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo  $C_{1-7}$  en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo amino. Ejemplos de grupos aminoalquilo  $C_{1-7}$  comprenden de manera no limitativa,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$  y  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ .

Alquil  $C_{1-7}$ -aril  $C_{5-20}$ : La expresión "alquil  $C_{1-7}$ -aril  $C_{5-20}$ ", tal como se utiliza en la presente memoria, describe determinados grupos arilo  $C_{5-20}$  que se han sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Ejemplos de dichos grupos comprenden de manera no limitativa, tolueno (como en el tolueno), xileno (como en el xileno), mesitilo (como en el mesitileno), estirilo (como en el estireno) y cumenilo (como en el cumeno).

Aril  $C_{5-20}$ -alquil  $C_{1-7}$ : La expresión "aril  $C_{5-20}$ -alquil  $C_{1-7}$ ", tal como se utiliza en la presente memoria, describe determinados grupos alquilo  $C_{1-7}$  que han sido sustituidos con un grupo arilo  $C_{5-20}$ . Ejemplos de dichos grupos comprenden de manera no limitativa, bencilo (fenilmetilo), tolimetilo, feniletilo y trifenilmetilo (trítulo).

Haloarilo  $C_{5-20}$ : La expresión "haloarilo  $C_{5-20}$ ", tal como se utiliza en la presente memoria, describe determinados grupos arilo  $C_{5-20}$  que se han sido sustituidos con uno o más grupos halo. Ejemplos de dichos grupos comprenden de manera no limitativa, halofenilo (por ejemplo, fluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo o yodofenilo, ya sea sustituidos en orto, meta o para), dihalofenilo, trihalofenilo, tetrahalofenilo y pentahalofenilo.

Sustituyentes bidentados

Algunos sustituyentes son bidentados, es decir, presentan dos puntos para el enlace covalente. Por ejemplo, un grupo bidentado puede estar unido por enlace covalente a dos átomos diferentes o a dos grupos diferentes, actuando de este modo como enlazador entre ellos. Alternativamente, un grupo bidentado puede estar unido por enlace covalente a dos átomos diferentes en el mismo grupo, formando de este modo, junto con los dos átomos a los que está acoplado (y cualquier átomo interviniente, si está presente) una estructura cíclica o en anillo. De esta manera el sustituyente bidentado puede dar lugar a un grupo/compuesto heterocíclico y /o un grupo/compuesto aromático. Por lo general el anillo presenta de 3 a 8 átomos en el anillo, cuyos átomos en el anillo son carbono o heteroátomos bivalentes (por ejemplo, boro, silicio, nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre, por lo general nitrógeno, oxígeno y azufre), y en el que los enlaces entre dichos átomos del anillo son enlaces sencillos o dobles, permitidos por las valencias de los átomos del anillo. Por lo general, el grupo bidentado está unido por enlace covalente a los átomos próximos, es decir, los átomos adyacentes, en el grupo precursor.

Alquileo  $C_{1-7}$ : La expresión "alquileo  $C_{1-7}$ ", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un resto bidentado obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno, ambos del mismo átomo de carbono, o uno de cada uno de los dos átomos de carbono diferentes, de un compuesto hidrocarbonado  $C_{1-7}$  que tiene de 1 a 7 átomos de carbono que puede ser alifático o alicíclico, o una combinación de los mismos, y que puede estar saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado.

Ejemplos de grupos alquileo  $C_{1-7}$  saturado lineales comprenden de manera no limitativa,  $-(CH_2)_n-$  en el que n es un número entero de 1 a 7, por ejemplo,  $-CH_2-$  (metileno),  $-CH_2CH_2-$  (etileno),  $-CH_2CH_2CH_2-$  (propileno) y  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  (butileno).

Ejemplos de grupos alquileo  $C_{1-7}$  saturados ramificados comprenden de manera no limitativa,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)-$ ,  $CH(CH_2CH_3)CH_2-$  y  $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ .

Ejemplos de grupos alquileo  $C_{1-7}$  lineales parcialmente insaturados comprenden de manera no limitativa,  $-CH=CH-$  (vinileno),  $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$  y  $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-$ .

Ejemplos de grupos alquileo  $C_{1-7}$  ramificados parcialmente insaturados comprenden de manera no limitativa,  $-C(CH_3)=CH-$ ,  $-C(CH_3)=CH-CH_2-$  y  $-CH=CH-CH(CH_3)-$ .

Ejemplos de grupos alquileo  $C_{1-7}$  alicíclicos saturados comprenden de manera no limitativa, ciclopentileno (por ejemplo, ciclopent-1,3-ileno) y ciclohexileno (por ejemplo, ciclohex-1,4-ileno).

Ejemplos de grupos alquileo  $C_{1-7}$  alicíclicos parcialmente insaturados comprenden de manera no limitativa, ciclopentenileno (por ejemplo, 4-ciclopent-1,3-ileno), ciclohexenileno (por ejemplo, 2-ciclohexen-1,4-ileno, 3-ciclohexen-1,2-ileno, 2,5-ciclohexadien-1,4-ileno).

Arileno  $C_{5-20}$ : La expresión "arileno  $C_{5-20}$ ", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un resto bidentado obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno, uno de cada uno de dos átomos diferentes del anillo de un compuesto aromático  $C_{5-20}$ , presentando dicho compuesto un anillo, o dos o más anillos (por ejemplo, condensado) y teniendo de 5 a 20 átomos en el anillo, y en el que por lo menos uno de dicho(s) anillo(s) es un anillo aromático. Preferentemente, cada anillo presenta de 5 a 7 átomos en el anillo.

Los átomos del anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en los "grupos carboarileno", en cuyo caso el grupo puede denominarse convenientemente grupo "carboarileno  $C_{5-20}$ ".

Alternativamente, los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, comprendiendo de manera no limitativa oxígeno, nitrógeno y azufre, como en los "grupos heteroarileno". En este caso, el grupo puede denominarse convenientemente grupo "heteroarileno  $C_{5-20}$ ", en el que " $C_{5-20}$ " indica los átomos del anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Preferentemente, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, de los cuales de 0 a 4 son heteroátomos del anillo.

Ejemplos de grupos arileno  $C_{5-20}$  que no presentan heteroátomos en el anillo (es decir, grupos carboarileno  $C_{5-20}$ ) comprenden de manera no limitativa, los derivados del benceno (es decir, fenilo) ( $C_6$ ), naftaleno ( $C_{10}$ ), antraceno ( $C_{14}$ ), fenantreno ( $C_{14}$ ) y pireno ( $C_{16}$ ).

Ejemplos de grupos heteroarileno  $C_{5-20}$  comprenden de manera no limitativa, grupos heteroarileno  $C_{5-20}$  derivados del furano (oxol), tiofeno (tiol), pirrol (azol), imidazol (1,3-diazol), pirazol (1,2-diazol), triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol y oxatriazol; y grupos heteroarileno  $C_6$  derivados de isoxazina, piridina (azina), piridazina (1,2-diazina), pirimidina (1,3-diazina; por ejemplo, citocina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina), triazina, tetrazol y oxadiazol (furazán).

Arileno C<sub>5-20</sub>-alquileo C<sub>1-7</sub>: La expresión “arileno C<sub>5-20</sub>-alquileo C<sub>1-7</sub>” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un resto bidentado que comprende un resto de arileno C<sub>5-20</sub>, -arileno-, unido a un resto de alquileo C<sub>1-7</sub>, -alquileo-, es decir, -arileno-alquileo-.

5 Ejemplos de grupos arileno C<sub>5-20</sub>-alquileo C<sub>1-7</sub> comprenden de manera no limitativa, fenileno-metileno, fenileno-etileno, fenileno-propileno, y fenileno-etileno (conocido también como fenileno-vinileno).

10 Alquileo C<sub>5-20</sub>-arileno C<sub>1-7</sub>: La expresión “alquileo C<sub>5-20</sub>-arileno C<sub>1-7</sub>” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un resto bidentado que comprende un resto de alquileo C<sub>5-20</sub>, -alquileo-, unido a un resto de arileno C<sub>1-7</sub>, -arileno-, es decir, -alquileo-arileno-.

15 Ejemplos de grupos alquileo C<sub>5-20</sub> arileno-C<sub>1-7</sub> comprenden de manera no limitativa, metileno-fenileno, etileno-fenileno, propileno-fenileno, y etileno-fenileno (conocido también como fenileno-vinileno).

20 Lo expuesto anteriormente comprende las formas iónicas, sales, solvatos (por ejemplo, hidrato) y formas protegidas bien conocidas de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia al ácido carboxílico (-COOH) incluye también carboxilato (-COO<sup>-</sup>). Asimismo, una referencia a un grupo amino incluye una sal, por ejemplo, una sal hidrocloreto, del grupo amino. Una referencia a un grupo hidroxilo incluye también formas protegidas convencionales de un grupo hidroxilo. Así mismo, una referencia a un grupo amino incluye también formas protegidas convencionales de un grupo amino.

#### Acrónimos

25 Por conveniencia, muchos restos químicos se representan en la presente memoria utilizando abreviaturas muy conocidas, comprendiendo de manera no limitativa, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (nPr), isopropilo (iPr), n-butilo (nBu), terc-butilo (tBu), n-hexilo (nHex), ciclohexilo (cHex), fenilo (Ph), bifenilo (biPh), bencilo (Bn), naftilo (naph), metoxi (MeO), etoxi (EtO), benzoílo (Bz) y acetilo (Ac).

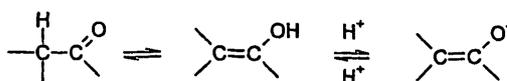
30 Por conveniencia, muchos compuestos químicos se representan en la presente memoria utilizando abreviaturas muy conocidas comprendiendo de manera no limitativa, metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol (i-PrOH), metil-etil-cetona (MEK), ácido acético (AcOH), diclorometano (cloruro de metileno, DCM), ácido trifluoroacético (TFA), dimetilformamida (DMF), y tetrahidrofurano (THF).

#### Formas protegidas de solvatos de sales isómeras

40 Un determinado compuesto puede existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, de configuración o anoméricas específicas, comprendiendo de manera no limitativa, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas sin y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas α y β; formas axial y ecuatorial; envoltura en barco, silla, torsión, sobre y sillín; y combinaciones de las mismas, en lo sucesivo denominadas en conjunto “isómeros” (o “formas isoméricas”).

45 Debe apreciarse que, excepto como se expone a continuación para las formas tautoméricas, específicamente excluidas del término “isómeros”, como se utiliza en la presente memoria, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que se diferencian en las conexiones entre los átomos más bien meramente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia al grupo metoxi, -OCH<sub>3</sub>, no debe considerarse como referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH<sub>2</sub>OH. Asimismo, una referencia a orto-clorofenilo no debe considerarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras puede bien incluir formas estructuralmente isoméricas que están comprendidas dentro de esta clase (por ejemplo, alquilo C<sub>1-7</sub> incluye n-propilo e isopropilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y terc-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

55 La exclusión anterior no se refiere a las formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como, por ejemplo, en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/iminoalcohol, amidina/amidina, nitroso-oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiazio y nitro/aci-nitro.



60 Debe apreciarse que específicamente incluidos en el término “isómero” están los compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D) y <sup>3</sup>H (T); se puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C; O puede estar en cualquier forma isotópica incluyendo <sup>16</sup>O y <sup>18</sup>O; y similares.

A menos que se especifique de otra manera, una referencia a un compuesto específico incluye la totalidad de dichas formas isoméricas, incluyendo el racémico y otras mezclas de las mismas. Los procedimientos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de dichas formas isoméricas son conocidas en la materia o se obtienen fácilmente adaptando los procedimientos dados a conocer en la presente memoria de manera conocida.

A menos que se especifique de otra manera, una referencia a un compuesto específico incluye también formas iónicas, de sales, solvatadas (por ejemplo, hidrato) y los profármacos de las mismas, por ejemplo, como se expone a continuación.

Puede ser conveniente o deseable purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se exponen en Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, págs. 1-19.

Por ejemplo si el compuesto es aniónico, o presenta un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO<sup>-</sup>) entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados comprenden de manera no limitativa, iones de metales alcalinos tales como Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, cationes alcalinotérricos tales como Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> y otros cationes tales como Al<sup>3+</sup>. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados comprenden de manera no limitativa, ion amonio (es decir, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>, NH<sub>2</sub>R<sub>2</sub><sup>+</sup>, NHR<sub>3</sub><sup>+</sup>, NR<sub>4</sub><sup>+</sup>). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina. Un ejemplo del ion amonio cuaternario corriente es N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH<sub>2</sub>, puede ser NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados comprenden de manera no limitativa, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso. Ejemplos de aniones orgánicos adecuados comprenden de manera no limitativa, los aniones procedentes de los siguientes ácidos orgánicos: acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetioxi-benzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico y valérico.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente al compuesto activo. El término "solvato" se utiliza en la presente memoria en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto activo, sal de compuesto activo) y disolvente. Si el disolvente es el agua, el solvato puede referirse convenientemente a un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular los compuestos activos en forma químicamente protegida. La expresión "químicamente protegida", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos de las reacciones químicas indeseables, es decir, están en forma de un grupo protegido o protector (conocido también como un grupo enmascarado o enmascarador). Al proteger un grupo funcional reactivo, pueden realizarse reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos desprotegidos, sin afectar al grupo protegido; el grupo protector puede ser retirado, normalmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente el resto de la molécula. Véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts, Wiley, 1991) y *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3ª edición; John Wiley and Sons, 1999).

Por ejemplo un grupo hidroxilo puede estar protegido como éter (-OR) o éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como un éter t-butílico; un éter bencilico, benzhidrílico (difenilmetilo) o tritílico (trifenilmetílico); un éter trimetilsilílico o t-butildimetilsilílico; o un éter acetílico (-OC(=O)CH<sub>3</sub>, -OAc).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede estar protegido como acetal o cetal, respectivamente, en el cual el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)<sub>2</sub>), mediante reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis utilizando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como metilamida (-NHCO-CH<sub>3</sub>); una benciloxi-amida (-NHCO-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Cbz); como una t-butoxi-amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-Boc); una 2-difenil-2-propoxi-amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi-amida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxi-amida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsiletiloxi-amida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi-amida (-NH-Troc), como una alloxí-amida (-NH-Alloc), como una 2(-fenilsulfonil)etiloxi-amida (-NH-Psec); o, en casos apropiados (por ejemplo, aminas cíclicas) como un radical nitróxido (>N-O-).

Por ejemplo, un grupo de ácido carboxílico puede estar protegido como un éster o una amida, por ejemplo, como: un

éster bencílico; un éster t-butílico; un éster metílico; o una metil-amida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un tioéter bencílico; un éter acetamidometílico (-S-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>).

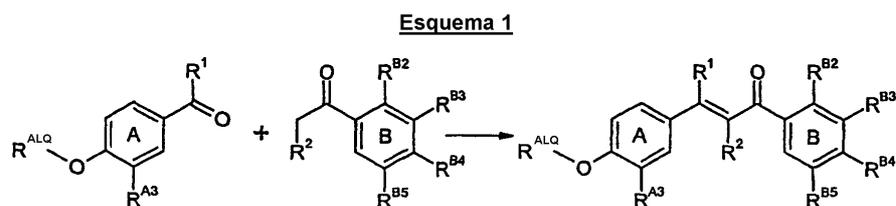
5

### Síntesis

Para la síntesis química de los compuestos de la presente invención se describen varios procedimientos en la presente memoria. Estos procedimientos pueden modificarse y/o adaptarse de formas conocidas con objeto de facilitar la síntesis de compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención.

10

Los compuestos de la presente invención, pueden prepararse, por ejemplo, por condensación aldólica de los correspondientes compuestos de carbonilo A y B, como se ilustra a continuación en el Esquema 1.



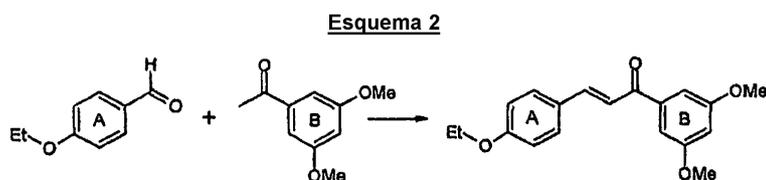
15

Cuando R<sup>1</sup> es -H, el primer compuesto es un 4-alcóxibenzaldehído. Cuando R<sup>2</sup> es -H, el segundo compuesto es una acetofenona.

Muchos reactivos de partida adecuados están disponibles en el mercado (por ejemplo, en Sigma-Aldrich). Reactivos adicionales pueden sintetizarse utilizando procedimientos conocidos o modificando procedimientos conocidos de maneras conocidas.

Por ejemplo, el compuesto DMU-174 puede prepararse agitando una mezcla de 4-etoxibenzaldehído (A) y 3,5-dimetoxiacetofenona (B) en un disolvente apropiado, por ejemplo, metanol, con catalizador básico añadido, por ejemplo, hidróxido sódico acuoso durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se ilustra a continuación en el Esquema 2.

25



30

Los compuestos para los que R<sup>A3</sup> es -OC(=O)R<sup>E</sup>, -OS(=O)<sub>2</sub>OH o -OP(=O)(OH)<sub>2</sub> pueden prepararse a partir de sus análogos de hidroxilo (en los que R<sup>A3</sup> es -OH) por reacción con un ácido orgánico (es decir, R<sup>E</sup>COOH) o un ácido inorgánico (es decir, ácido sulfúrico, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; ácido fosfórico H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).

Los grupos -OS(=O)<sub>2</sub>OH y -OP(=O)(OH)<sub>2</sub> pueden prepararse como tales, y su forma ácida libre, o pueden presentarse como una sal o éster de los mismos, como se expuso anteriormente. Por ejemplo, el grupo -OS(=O)<sub>2</sub>OH puede estar presente como -OS(=O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup> M<sup>+</sup>, en el que M<sup>+</sup> es un catión apropiado. Asimismo, el grupo -OP(=O)(OH)<sub>2</sub> puede estar presente como -OP(=O)(OH)O<sup>-</sup> M<sup>+</sup> u -OP(=O)(O)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub> en el que M<sup>+</sup> es un catión apropiado. Los ejemplos de cationes apropiados se expusieron anteriormente. En una forma de realización, el grupo -OP(=O)(OH)<sub>2</sub> está presente como sal disódica, -OP(=O)(O)<sub>2</sub>(Na<sup>+</sup>)<sub>2</sub>. Otras sales y ésteres se describen en Pettit *et al.*, 1995.

40

### Utilizaciones

La presente invención proporciona compuestos activos que pueden regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular, así como los procedimientos de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto activo *in vitro*.

45

El término "activo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a compuestos que pueden regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular, e incluye específicamente compuestos con actividad intrínseca (fármacos).

50

Un experto en la materia puede fácilmente determinar si un compuesto experimental es o no activo, es decir, capaz

de regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular. Por ejemplo, los ensayos que pueden utilizarse convenientemente para evaluar la regulación de la proliferación ofrecida por un compuesto específico se describen en los ejemplos a continuación.

5 Por ejemplo, una muestra de células (por ejemplo, de un tumor) puede cultivarse *in vitro* y un compuesto experimental ponerse en contacto con las células, y observar el efecto del compuesto sobre estas células. Como ejemplos de "efecto", puede determinarse el estado morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas).

10 En un aspecto la presente invención proporciona agentes antiproliferativos. La expresión "antiproliferativo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un compuesto que puede utilizarse en el tratamiento de una afección proliferativa (es decir, un compuesto que es útil en el tratamiento de una afección proliferativa).

15 Las expresiones "proliferación celular", "afección proliferativa", "trastorno proliferante", se utilizan indistintamente en la presente memoria, y se refieren a una proliferación celular indeseada e incontrolada de células excesivas o anormales que es indeseable, tales como crecimiento neoplásico o hiperplásico. Los ejemplos de afecciones proliferativas comprenden de manera no limitativa proliferación celular premaligna y maligna, comprendiendo de manera no limitativa, neoplasmas y tumores malignos, cánceres, leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferantes (por ejemplo, de tejido conectivo) y aterosclerosis. Cualquier tipo de célula puede ser dirigida, comprendiendo de manera no limitativa, de pulmón, colon, mama, ovario, próstata, hígado, páncreas, cerebro y piel.

20 En otra forma de realización, la afección proliferativa es un tumor sólido, y es un cáncer de pulmón, colon, mama, ovario, próstata, hígado, páncreas, cerebro o piel. En otra forma de realización, la afección proliferativa es un tumor sólido, y es un cáncer de mama.

25 Por lo tanto, en una forma de realización preferida, la afección proliferativa se caracteriza por células que expresan CYP1B1. En una forma de realización preferida, la afección proliferativa se caracteriza por células que expresan CYP1B1, en la que las correspondientes células normales no expresan CYP1B1. Por ejemplo, la afección proliferativa puede ser un tumor caracterizado por células tumorales que expresan CYP1B1, en la que las correspondientes células normales no.

30 Los compuestos antiproliferativos de la presente invención tienen aplicación en el tratamiento del cáncer, y por eso la presente invención proporciona además, agentes anticancerosos. La expresión "agente anticanceroso" tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un compuesto que trata un cáncer (es decir, un compuesto que es útil en el tratamiento de un cáncer). El efecto anticanceroso puede surgir por uno o más mecanismos, comprendiendo de manera no limitativa la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la angiogenia (la formación de nuevos vasos sanguíneos, la inhibición de la metástasis (la inhibición de un tumor desde su origen, la inhibición de la invasión (extensión de las células tumorales en las estructuras circundantes normales) o la activación de la apoptosis (muerte celular programada).

35 La presente invención, proporciona también compuestos activos que son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias. Por ejemplo, dichos compuestos tienen efectos reguladores del crecimiento por disminución en esplenocitos. Los ejemplos de afecciones inflamatorias comprenden de manera no limitativa, artritis reumatoide, fiebre reumática, osteoartritis, afección inflamatoria del intestino, psoriasis y asma bronquial.

40 El término "tratamiento", se utiliza en la presente memoria en el contexto de tratar una enfermedad. Está asimismo comprendido el tratamiento como medida profiláctica.

45 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o dosis que comprende un compuesto activo, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, proporcionado a una relación beneficio/riesgo razonable.

50 El término "tratamiento", incluye tratamientos de combinación, en los que dos o más tratamientos se combinan, por ejemplo, sucesiva o simultáneamente. Ejemplos de tratamientos comprenden de manera no limitativa, la quimioterapia (administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); intervención quirúrgica; terapia de radiación y terapia génica.

55 La invención proporciona además, la utilización de un compuesto activo para la preparación de un medicamento, por ejemplo, destinado al tratamiento de una afección proliferativa o una afección inflamatoria, como se expuso anteriormente.

60 La invención proporciona además un procedimiento para regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular, comprendiendo dicha célula una cantidad eficaz de un compuesto activo *in vitro*.

65 Los compuestos activos pueden utilizarse también, como se describió anteriormente, en multiterapias, es decir, junto

con otros agentes por ejemplo, agentes citotóxicos.

Los compuestos activos pueden utilizarse también como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, para determinar si un hospedador experimental es probable que se beneficie del tratamiento con un compuesto en cuestión.

5 Los compuestos activos pueden utilizarse también como patrón, por ejemplo, en un análisis, con objeto de identificar otros compuestos activos, otros agentes antiproliferativos, otros agentes antiinflamatorios, etc.

10 El compuesto activo o la composición farmacéutica que contiene el compuesto activo pueden formularse en una forma adecuada para la administración por cualquier vía conveniente, ya sea sistemática, periférica o tópicamente (es decir, en la zona de actuación deseada).

15 Las vías de administración incluyen pero no se limitan a, la oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplaste, etc.); a través de las mucosas (incluyendo, por ejemplo, por un parche, emplaste, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante atomización nasal); ocular (por ejemplo, mediante colirios); pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o terapia de insuflación utilizando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, por la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, mediante supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante óvulo vaginal); parenteral, por ejemplo por inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intrarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratecal, subcuticular, intrarticular, subaracnoidea y supraesternal; por implante de un medicamento de acción prolongada, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

#### El individuo

25 El compuesto activo o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo pueden utilizarse en el tratamiento o profilaxis de una afección proliferativa o en el tratamiento de una afección inflamatoria en un individuo.

El individuo puede ser un procariota (por ejemplo, bacterias) o un eucariota (por ejemplo, protistas, hongos, plantas, animales).

30 El individuo puede ser un protista, un alga o un protozoo.

El individuo puede ser una planta, una angiosperma, una dicotiledónea, una monocotiledónea, una gimnosperma, una conífera, un ginkgo, una cica, un helecho, una cola de caballo, un licopodio, una hepaticopsida o un musgo.

35 El individuo puede ser un animal.

40 El individuo puede ser un cordado, un invertebrado, un equinodermo (por ejemplo, estrella de mar, erizos de mar, estrellas de mar quebradizas), un artrópodo, un anélido (gusanos segmentados) (por ejemplo, lombrices de tierra, lombrices de arena, sanguijuelas), un molusco (cefalópodos (por ejemplo, calamares, pulpos), lamelibranquios (por ejemplo, ostras, mejillones, almejas), gasterópodos (por ejemplo, caracoles, babosas)), un nematodo (gusanos redondos), platelmintos (gusanos planos) (por ejemplo, planarias, trematodos, tenias), una cnidaria (por ejemplo, medusas, anémonas de mar, corales) o poríferos (por ejemplo, esponjas).

45 El individuo puede ser un artrópodo, un insecto (por ejemplo, escarabajos, mariposas, polillas), un quilípodo (ciempiés), diplópodos (milpiés), un crustáceo (por ejemplo, gambas, cangrejos, langostas) o un arácnido (por ejemplo, arañas, escorpiones, ácaros).

50 El individuo puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un ave, un reptil (por ejemplo, serpientes, lagartos, cocodrilos), un anfibio (por ejemplo, ranas, sapos), un pez óseo (por ejemplo, salmón, platija, anguila, pez dípneo), un pez cartilaginoso (por ejemplo, tiburones, rayas) o un ciclóstomo (por ejemplo, lampreas, mixinas).

55 El individuo puede ser un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, *wombat*), un monotrema (por ejemplo, ornitorrinco), un roedor (por ejemplo, un cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), aves (por ejemplo, un pájaro), caninos (por ejemplo, un perro), felinos (por ejemplo, un gato), equinos (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, un simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, tití, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un ser humano.

60 Además, el individuo puede estar en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, una espora, una semilla, un huevo, una larva, una crisálida o un feto.

En una forma de realización preferida, el individuo es un ser humano.

Formulaciones

- 5 Aunque es posible que el principio activo se utilice solo, resulta preferido presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) que comprende por lo menos un principio activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más vehículos, excipientes, tampones, adyuvantes, estabilizantes u otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia y opcionalmente otros agentes terapéuticos.
- 10 De este modo, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas como las definidas anteriormente, y procedimientos de elaboración de una composición farmacéutica que comprende mezclar por lo menos un principio activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más vehículos, excipientes, tampones, adyuvantes, estabilizantes u otros materiales farmacéuticamente aceptables, como se describió en la presente memoria.
- 15 La expresión “farmacéuticamente aceptable”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico responsable, adecuados para su utilización en contacto con los tejidos de un individuo (por ejemplo, un ser humano), sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcionado con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, excipiente, etc. debe ser también “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.
- 20 Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse por algunos procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Dichos procedimientos incluyen la etapa que consiste en reunir el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación si es necesario moldeando el producto.
- 25 Las formulaciones pueden estar en forma de líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, pastillas, gránulos, polvos, cápsulas, sello, píldoras, ampollas, supositorios, óvulos vaginales, pomadas, geles, pastas, cremas, atomizadores, espumas, lociones, aceites, inyecciones en emboladas, eclegmas o aerosoles.
- 30 Las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, por ingestión) pueden presentarse en forma de unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de principio activo; tal como un polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite; como inyección a emboladas; como eclegma; o como pasta.
- 35 Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma suelta tal como en polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante (por ejemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetil-celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón glicolato sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o hacer surcos opcionalmente y pueden formularse a fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo en éste, utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetil-celulosa en proporciones variables para proporcionar las características de liberación deseadas. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en otras partes del intestino aparte del estómago.
- 40 Las formulaciones adecuadas para administración tópica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual) pueden formularse en forma de pomada, crema, suspensión, loción, polvo, solución, pasta, gel, atomizador, aerosol o aceite. Alternativamente, una formulación puede comprender un parche o una venda tal como un vendaje o emplasto adhesivo impregnado con principios activos y opcionalmente uno o más diluyentes o excipientes.
- 45 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que contienen el principio activo en base aromatizada, normalmente sacarosa o goma acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en base inerte tales como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma acacia; y colutorios que contienen el principio activo en un vehículo líquido adecuado.
- 50 Formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen también colirios en los que el principio activo está disuelto o en suspensión en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo.
- 55 Formulaciones adecuadas para administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, comprendido en el intervalo desde aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micras que se administra de la manera en la que se toma la inhalación, es decir, por
- 60
- 65

inhalação rápida a través del paso nasal desde el recipiente del polvo mantenido cerrado hasta la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido para administración como, por ejemplo, atomización nasal, gotas nasales o por administración en aerosol por nebulizador, incluyen soluciones acuosas o aceitosas del principio activo.

5 Las formulaciones adecuadas para administración tópica a través de la piel incluyen pomadas, cremas y emulsiones. Cuando se formula en una pomada, el principio activo puede emplearse opcionalmente con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, por lo menos aproximadamente el 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejora la absorción o penetración del principio activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Ejemplos de potenciadores de penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

15 Cuando se formula como emulsión tópica, la fase aceitosa puede opcionalmente comprender meramente un emulsionante (conocido de otro modo como emulgente) o puede comprender una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizante. Se prefiere también incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) componen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o la grasa componen la denominada base de la pomada emulsionante que forma la fase aceitosa dispersada de las formulaciones de la crema.

25 Los emulgentes adecuados y los estabilizantes de la emulsión incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y lauril-sulfato sódico. La selección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites probablemente que van a utilizarse en las formulaciones de la emulsión farmacéutica pueden ser muy bajas. Por lo tanto la crema preferentemente sería un producto no graso, que no mancha y lavable con la consistencia apropiada para impedir la fuga de los tubos o de otros recipientes. Pueden utilizarse ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, prefiriéndose los últimos tres ésteres. Éstos pueden utilizarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden utilizarse lípidos de alto punto de fusión tales como la parafina blanda blanca y/o la parafina líquida u otros aceites minerales.

35 Las formulaciones adecuadas para administración rectal pueden presentarse en forma de supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

40 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para atomización que contienen además del principio activo, vehículos tales como los conocidos en la técnica que son apropiados.

45 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, incluyendo la cutánea, subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) incluyen soluciones isotónicas acuosas y no acuosas, sin pirógenos, inyectables estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes en suspensión y agentes espesantes, y liposomas u otros sistemas en micropartículas que se diseñan para dirigir el compuesto a los componentes de la sangre o a uno o más órganos. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su utilización en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro sódico, solución de Ringer o inyección de Ringer lacteada. Por lo general la concentración del principio activo en la solución está comprendida entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 10 ng/ml, por ejemplo desde aproximadamente 10 µg/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados con una sola dosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en estado seco por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyectables, inmediatamente antes de su utilización. Soluciones y suspensiones inyectables improvisadas pueden ser preparadas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos. Las formulaciones pueden estar en forma de liposomas o de otros sistemas de micropartículas que se diseñan para dirigir el compuesto activo a componentes de la sangre o a uno o más órganos.

## 60 Dosis

65 Se valorará qué dosis apropiadas de los compuestos activos, y composiciones que comprenden los compuestos activos puedan variar de un paciente a otro. La determinación de la dosis óptima generalmente implicará el equilibrio de nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo de efectos secundarios perjudiciales de los tratamientos de la presente invención. El nivel de dosis seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo, pero sin

limitarse a, la actividad del compuesto específico, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, de otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación, y de la edad, sexo, peso, enfermedad, salud general y antecedentes médicos del paciente. La cantidad del compuesto y la vía de administración estarán por último a discreción del médico, aunque generalmente la dosis será para conseguir concentraciones locales en el punto de acción que consiga el efecto deseado.

La administración *in vivo*, puede efectuarse en una dosis, en continuo o intermitentemente a lo largo del curso del tratamiento. Los métodos de determinación de los medios más eficaces y de la dosis de administración son bien conocidos por los expertos en la materia y variarán con la formulación utilizada para la terapia, la finalidad de la terapia, la célula diana que se está tratando, y el paciente que está siendo tratado. Las administraciones individuales o múltiples pueden realizarse con el nivel de dosis y el modelo que es seleccionado por el médico del tratamiento.

En general, una dosis adecuada del compuesto activo está comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal del paciente al día. Cuando el principio activo es una sal, un éster o similar, la cantidad que se debe administrar se calcula basándose en el compuesto original y de este modo el peso real que debe utilizarse aumenta proporcionalmente.

#### Diagnóstico y ensayos

En muchos casos, los compuestos hidroxilados, en los que R<sup>A3</sup> es -OH, presenta mucha más fluorescencia que el correspondiente compuesto no hidroxilado, en el que R<sup>A3</sup> es -H. Esta propiedad puede aprovecharse en diagnóstico, por ejemplo, de cáncer, al detectar y/o medir la formación del metabolito hidroxilado a través de las células del tumor que expresan la enzima CYP1 B1.

De este modo, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos activos, en los que R<sup>A3</sup> es -H, para su utilización en la detección de la presencia de células (por ejemplo, células tumorales) que expresan la enzima CYP1B1.

Otro aspecto de la presente invención, se refiere a la utilización de compuestos activos, en los que R<sup>A3</sup> es -H, para la preparación de una composición, por ejemplo, para la detección de la presencia de células (por ejemplo, células tumorales) que expresan la enzima CYP1B1, una afección proliferativa, una afección inflamatoria, etc., como se expuso anteriormente.

#### Kits

Los compuestos de la presente invención pueden presentarse en un kit que comprende (a) el principio activo, preferentemente proporcionado en un recipiente adecuado y/o con el envase adecuado; y (b) instrucciones para su utilización, por ejemplo, instrucciones escritas o cómo administrar el compuesto activo, cómo realizar un diagnóstico utilizando el compuesto activo, etc.

Las instrucciones escritas pueden incluir además una lista de indicaciones para las que se utiliza el principio activo.

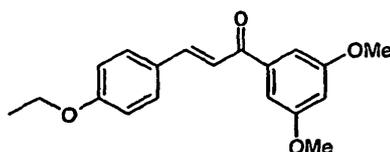
#### **Ejemplos**

##### Métodos analíticos

Se registraron espectros RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C en un espectrómetro Bruker AC250 superconductor de 250 MHz. Se registraron espectros infrarrojos en bromuro de potasio en un espectrofotómetro FTIR-8300 de Shimadzu. Se registraron espectros de masas en un espectrómetro VG 70 SEQ. Se determinaron los puntos de fusión en un aparato de punto de fusión electrotérmico y no se corrigieron. Se realizó la cromatografía en capa fina sobre láminas de gel de sílice (Merck TLC Aluminium sheet-Silica Gel 60F) y se hizo el seguimiento con luz UV. La cromatografía en columna se realizó utilizando gel de sílice 60 (220-440 mesh).

##### **Ejemplo 1**

(E)-1-(4-etoxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-174)

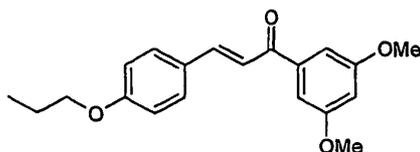


A una solución agitada de 4-etoxibenzaldehído (1,0 g, 6,6 mmoles) y 3,5-dimetoxiacetofenona (1,19 g, 6,6 mmoles) en metanol (10 ml) se le añadió 50% p/v de hidróxido sódico acuoso (5,3 ml, 0,06 moles). La mezcla de reacción se

agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se redujeron al vacío y el producto se recrystalizó en etanol para dar 1,12 g (74%) de cristales amarillos. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,65 (t, 1H), 4,0 (q, 2H), 3,8 (s, 6H), 1,4 (t, 3H), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 190,1, 161,1, 160,8, 140,6, 127,4, 63,6, Espectro de masas m/e (M + 1) 313.

### Ejemplo 2

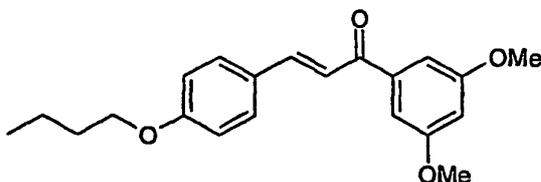
(E)-1-(4-propoxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-175)



A una solución agitada de 4-propoxibenzaldehído (0,5 g, 3,1 mmoles) y 3,5-dimetoxiacetofenona (0,55 g, 3,1 mmoles) en metanol (10 ml) se le añadió 50% p/v de hidróxido sódico acuoso (2,4 ml, 0,031 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se redujeron al vacío. El producto se recrystalizó en etanol para dar 0,978 g (93%) de cristales blancos desvaídos. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (d, 1H), 7,6(d, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,65 (t, 1H), 4,0 (t, 2H), 3,9 (s, 6H), 1,85 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 190,2, 161,3, 160,8, 144,9, 140,6, 130,2, 127,4, 119,6, 114,9, 106,3, 104,8, 69,7, 55,6, 22,5, 10,4, Espectro de masas m/e (M + 1) 327.

### Ejemplo 3

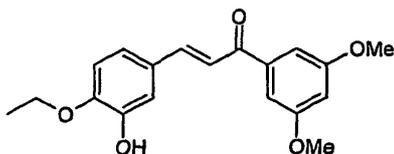
(E)-1-(4-butoxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-176)



A una solución agitada de 4-butoxibenzaldehído (0,5 g, 2,8 mmoles) y 3,5-dimetoxiacetofenona (0,5 g, 2,8 mmoles) en metanol (10 ml) se le añadió 50% p/v de hidróxido sódico acuoso (2,24 ml, 0,028 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se redujeron al vacío. El producto se recrystalizó en etanol para proporcionar 0,925 g (97%) de cristales blancos desvaídos. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,1 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,7 (t, 1H), 4,0 (t, 2H), 3,85 (s, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,0 (t, 3H), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 191,1, 161,4, 160,8, 144,9, 140,8, 130,2, 127,3, 119,6, 114,9, 106,3, 104,8, 67,9, 55,6, 31,2, 19,2, 13,8, Espectro de masas m/e(M+1)341.

### Ejemplo 4

(E)-1-(3-hidroxi-4-etoxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-184)

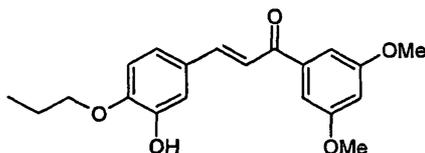


Se añadió carbonato potásico anhidro (2,25 g, 16,3 mmoles) a 3,4-dihidroxibenzaldehído (1,5 g, 10,8 mmoles) en butanona (30 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 10 min. tras lo cual se añadió gota a gota yoduro de etilo (0,872 ml, 10,8 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se redujeron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, petróleo:éter (40:60, v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo) proporcionó 0,78 g (43%) de 3-hidroxi-4-etoxibenzaldehído como un sólido blanco.

Una mezcla de 3-hidroxi-4-etoxibenzaldehído (0,413 g, 2,5 mmoles), 3,5-dimetoxiacetofenona (0,448 mg, 2,5 mmoles) y 50% p/v de hidróxido de sodio acuoso (3,98 ml, 0,049 moles) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido amarillo que precipitó se filtró y se lavó sucesivamente con metanol frío y éter y finalmente se secó en un secador al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, petróleo:éter (40:60 v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo proporcionó 0,29 g (36%) de un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7 (d, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (d, 3H), 6,8 (d, 1H), 6,5 (t, 1H), 5,7 (s, 1H), 4,1 (q, 2H), 3,9 (s, 6H), 1,4 (t, 3H), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 190,1, 160,9, 148,2, 146,1, 144,9, 140,6, 128,5, 122,7, 120,3, 113,1, 111,4, 106,3, 105,0, 64,7, 55,7, 14,8, Espectro de masas m/e (M + 1) 329, Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>,0,5 H<sub>2</sub>O: C, 69,5, H, 6,14. Encontrado C. 69,62, H. 6,16.

### Ejemplo 5

(E)-1-(3-hidroxi-4-propoxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-185)

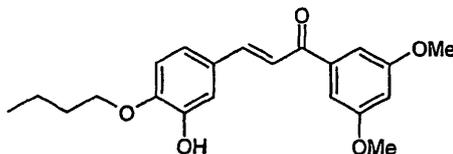


Se añadieron carbonato potásico anhidro (1,5 g, 10,8 mmoles) y yoduro sódico (0,108 g, 0,72 mmoles) a 3,4-dihidroxibenzaldehído (1,0 g, 7,2 mmoles) en butanona (50 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 10 min. tras lo cual se añadió gota a gota bromuro de propilo (0,657 ml, 7,2 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se redujeron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, petróleo:éter (40:60, v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo proporcionó 0,248 g (22%) de 3-hidroxi-4-propoxibenzaldehído como un sólido blanco desvaído.

Una mezcla de 3-hidroxi-4-propoxibenzaldehído (0,4 g, 2,1 mmoles), 3,5-dimetoxiacetofenona (0,371 mg, 2,1 mmoles) y 50% p/v de hidróxido de sodio acuoso (3,3 ml, 0,206 moles) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido amarillo que precipitó se filtró y se lavó sucesivamente con metanol frío y éter y finalmente se secó en un secador al vacío. La purificación se consiguió utilizando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, petróleo:éter (40:60 v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo) que proporcionó 0,95 g (19%) de un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7 (d, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (d, 3H), 6,8 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 5,7 (s, 1H), 4,1 (t, 2H), 3,9 (s, 6H), 1,9 (m, 2H), 1,0 (t, 3H), <sup>13</sup>CRMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 160,9, 146,0, 144,9, 128,4, 122,6, 120,2, 112,9, 106,2, 104,9, 70,6, 55,6, 22,4, 10,4, Espectro de masas m/e (M + 1) 343, Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: C, 70,16, H, 6,48. Encontrado C. 70,08, H. 6,38.

### Ejemplo 6

(E)-1-(3-hidroxi-4-butoxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-186)



Se añadieron carbonato potásico anhidro (1,5 g, 5,4 mmoles) y yoduro sódico (0,108 g, 0,36 mmoles) a 3,4-dihidroxibenzaldehído (0,5 g, 3,6 mmoles) en butanona (25 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 10 min. tras lo cual se añadió gota a gota bromuro de butilo (0,777 ml, 3,6 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se redujeron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, petróleo:éter (40:60, v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo) proporcionó 0,5 g (71%) de 3-hidroxi-4-butoxibenzaldehído como un sólido blanco desvaído.

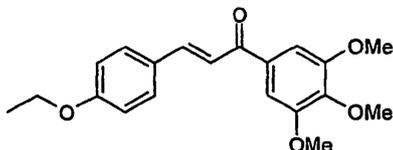
Una mezcla de 3-hidroxi-4-propoxibenzaldehído (0,4 g, 2,1 mmoles), 3,5-dimetoxiacetofenona (0,371 mg, 2,1 mmoles) y 50% p/v de hidróxido de sodio acuoso (3,3 ml, 0,206 moles) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido amarillo que precipitó se filtró y se lavó sucesivamente con metanol frío y éter y finalmente se secó en un secador al vacío. La purificación se consiguió utilizando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, petróleo:éter (40:60 v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo) que proporcionó 0,36 g (50%) de un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7 (d, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (d, 3H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (t, 1H), 5,7 (s, 1H), 4,1 (t, 2H), 3,9 (s, 6H), 1,8 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,0 (t, 3H), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 190,0, 160,9, 148,3, 146,0, 144,9, 140,5, 128,4,

122,6, 120,2, 112,9, 111,4, 106,2, 104,9, 68,8, 55,6, 31,1, 19,1, 13,7, Espectro de masas m/e (M + 1) 357, Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>: C. 70,77, H. 6,79. Encontrado C. 70,84, H. 6,81.

### Ejemplo 7

5

(E)-1-(4-etoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-190)

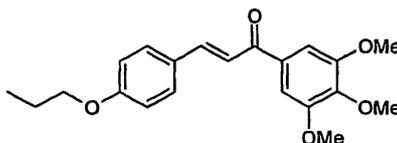


10 A una solución agitada de 4-etoxibenzaldehído (1,32 ml, 9,5 mmoles) y 3,4,5-dimetoxiacetofenona (2,0 g, 9,5 mmoles) en metanol (30 ml) se le añadió 50% p/v de hidróxido sódico acuoso (7,6 ml, 0,095 moles). La reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se aisló un precipitado por filtración, se lavó con petróleo:éter y se recristalizó a continuación en etanol. Se aislaron 1,8 g (55%) de un polvo amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,3 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 4,1 (q, 2H), 3,9 (s x 2, 9H), 1,4 (t, 3H), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 189,2, 161,1, 153,1, 142,3, 133,8, 127,4, 63,4, Espectro de masas m/e (M + 1) 343.

### Ejemplo 8

20

(E)-1-(4-propoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-191)

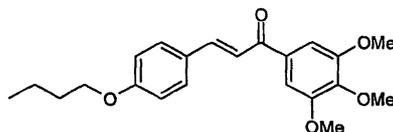


25 A una solución agitada de 4-propoxibenzaldehído (1,5 ml, 9,5 mmoles) y 3,4,5-dimetoxiacetofenona (2,0 g, 9,5 mmoles) en metanol (30 ml) se le añadió 50% p/v de hidróxido sódico acuoso (7,6 ml, 0,095 moles). La reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se aisló un precipitado por filtración, se lavó con petróleo:éter y se recristalizó a continuación en etanol. Se aislaron 0,9 g (27%) de un polvo amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,8 (d, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,9 (s x 2, 9H), 1,8 (t, 2H), 1,0 (t, 3H), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 189,3, 161,3, 156,9, 153,1, 144,7, 142,4, 133,8, 130,1, 127,4, 119,3, 114,9, 106,1, 69,7, 60,9, 56,3, 22,5, 10,4, Espectro de masas m/e (M + 1) 357.

30

### Ejemplo 9

(E)-1-(4-butoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-192)



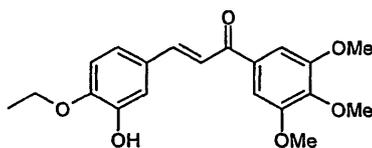
35

40 A una solución agitada de 4-butoxibenzaldehído (1,64 ml, 9,5 mmoles) y 3,4,5-dimetoxiacetofenona (2,0 g, 9,5 mmoles) en metanol (30 ml) se le añadió 50% p/v de hidróxido sódico acuoso (7,6 ml, 0,095 moles). La reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se aisló un precipitado por filtración, se lavó con petróleo:éter y se recristalizó a continuación en etanol para dar 3,0 g (85%) de un polvo amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,0 (s x 2, 9H), 1,8 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,0 (t, 3H), Espectro de masas m/e (M + 1) 370.

45

### Ejemplo 10

(E)-1-(3-hidroxi-4-etoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-187)

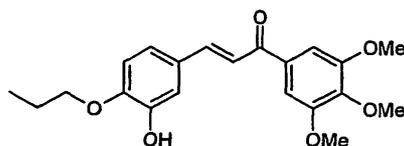


Se añadió carbonato potásico anhidro (2,25 g, 16,3 mmoles) a 3,4-dihidroxibenzaldehído (1,5 g, 10,8 mmoles) en butanona (30 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 10 min. tras lo cual se añadió gota a gota yoduro de etilo (0,872 ml, 10,8 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se redujeron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, petróleo:éter (40:60) con un gradiente creciente de acetato de etilo) proporcionó 0,78 g (43%) de 3-hidroxi-4-etoxibenzaldehído como un sólido blanco.

Una mezcla de 3-hidroxi-4-propoxibenzaldehído (0,350 g, 2,5 mmoles), 3,4,5-trimetoxiacetofenona (0,443 mg, 2,5 mmoles) y 50% p/v de hidróxido de sodio acuoso (3,37 ml, 0,042 moles) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Un sólido anaranjado aislado por filtración, se disolvió en acetato de etilo el cual se secó posteriormente sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, petróleo:éter (40:60 v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo) proporcionó 0,126 g (16,7%) de un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7 (d, 1H), 7,3 (m, 4H), 7,1 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,95 (s x 2, 9H), 1,5 (t, 3H), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 190,0, 153,1, 150,0, 146,0, 133,7, 128,4, Espectro de masas m/e (M + 1) 359, Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>: C. 67,03, H. 6,19. Encontrado C. 66,74, H. 6,33.

#### Ejemplo 11

(E)-1-(3-hidroxi-4-propoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-188)

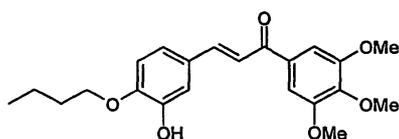


Se añadieron carbonato potásico anhidro (5,9 g, 0,043 mmoles) y yoduro sódico (0,434 g, 4,3 mmoles) a 3,4-dihidroxibenzaldehído (4,0 g, 28,9 mmoles) en butanona (100 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 10 min. tras lo cual se añadió gota a gota yoduro de etilo (2,628 ml, 28,9 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se redujeron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, petróleo:éter (40:60) con un gradiente creciente de acetato de etilo) proporcionó 1,21 g (23,3%) de 3-hidroxi-4-propoxibenzaldehído como un sólido blanco desvaído.

Una mezcla de 3-hidroxi-4-propoxibenzaldehído (0,8 g, 4,4 mmoles), 3,4,5-trimetoxiacetofenona (0,934 mg, 4,4 mmoles) y 50% p/v de hidróxido de sodio acuoso (7,0 ml, 0,089 moles) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido anaranjado aislado por filtración, se lavó sucesivamente con metanol frío y éter y por último se secó en un desecador a vacío. La purificación se consiguió utilizando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, petróleo:éter (40:60 v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo) proporcionó 0,995 g (60%) de un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7 (d, 1H), 7,2 (m, 4H), 7,1 (dd, 3H), 6,9 (d, 1H), 5,7 (s, 1H), 4,1 (t, 2H), 3,9 (s x 2, 9H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, 3H), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 189,1, 153,1, 148,3, 146,0, 144,7, 142,4, 133,7, 128,4, 122,9, 119,8, 112,7, 111,4, 106,1, 70,6, 60,9, 56,4, 22,4, 10,4, Espectro de masas m/e (M + 1) 373, Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>: C. 67,73, H. 6,5. Encontrado C. 68,01, H. 6,72.

#### Ejemplo 12

(E)-1-(3-hidroxi-4-butoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-189)



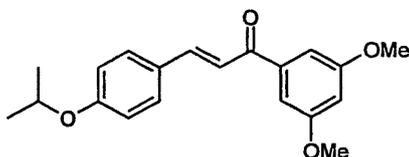
Se añadieron carbonato potásico anhidro (5,9 g, 0,0434 mmoles) y yoduro sódico (0,0434 g, 2,9 mmoles) a 3,4-dihidroxibenzaldehído (4,0 g, 28,9 mmoles) en butanona (100 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 10 min. tras lo cual se añadió gota a gota bromuro de butilo (3,11 ml, 28,9 mmoles) y la reacción se calentó

a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se redujeron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, petróleo:éter (40:60) con un gradiente creciente de acetato de etilo) proporcionó 2,25 g (58%) de 3-hidroxi-4-butoxibenzaldehído como un sólido blanco desvaído.

Una mezcla de 3-hidroxi-4-propoxibenzaldehído (1,0 g, 5,2 mmoles), 3,4,5-trimetoxiacetofenona (1,08 mg, 5,2 mmoles) y 50% p/v de hidróxido de sodio acuoso (8,25 ml, 0,103 moles) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se aisló un sólido anaranjado por filtración y se lavó sucesivamente con metanol frío y éter y por último se secó en un desecador a vacío. La purificación se consiguió utilizando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, petróleo:éter (40:60 v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo) proporcionó 0,224 g (11,3%) de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7 (d, 1H), 7,3 (m, 4H), 7,1 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 5,7 (t, 1H), 5,7 (s, 1H), 4,1 (t, 2H), 4,0 (s x 2, 9H), 1,8 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,0 (t, 3H), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 189,1, 157,6, 153,2, 146,1, 144,7, 133,8, 122,9, 119,9, 112,7, 111,4, 106,1, 68,9, 60,9, 56,4, 31,2, 19,2, 15,01, 13,8, Espectro de masas m/e (M + 1) 387, Anal. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>: C. 68,38, H. 6,78. Encontrado C. 68,57, H. 7,01.

### Ejemplo 13

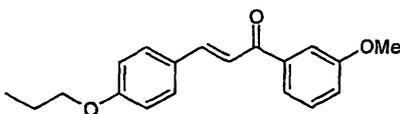
(E)-1-(4-isopropoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-401)



A una solución agitada de 4-isopropoxibenzaldehído (1,0 g, 6,09 mmoles) y 3,5-dimetoxiacetofenona (1,1 g, 6,09 mmoles) en metanol (30 ml) se le añadió una solución al 50% p/v de hidróxido sódico acuoso (11 ml, 0,138 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente; no se observó ningún precipitado. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se redujeron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, petróleo:éter (40:60 v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo) proporcionó un aceite amarillo que se disgregó con hexano para proporcionar un sólido amarillo pálido <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,1 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 6,5 (t, 1H) 4,6 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 1,35 (d, 6H), <sup>13</sup>CRMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 190,2, 160,8, 140,6, 129,0, 127,2, 117,2, 114,6, 107,5, 56,7, Espectro de masas m/e (M + 1) 327, Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>, 0,5 H<sub>2</sub>O: C. 73,59, H. 6,80. Encontrado C. 71,62, H. 6,91.

### Ejemplo 14

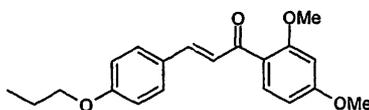
(E)-1-(4-propoxifenil)-3-(3-metoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-417)



A una solución agitada de 4-propoxibenzaldehído (1 g, 6,09 mmoles) y 3-metoxiacetofenona (0,91 g, 6,09 mmoles) en metanol (30 ml) se le añadió una solución al 50% p/v de hidróxido sódico acuoso (9,7 ml, 0,122 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se aisló un precipitado por filtración, se lavó con metanol frío y sucesivamente se recrystalizó en metanol para dar 0,38 g (21%) de cristales amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>) 1,6 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 3,9 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,1 (1H), 7,38 (m, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,8 (d, 1H), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 190,3, 161,3, 159,9, 139,9, 127,4, 69,6, 22,5, Espectro de masas m/e (M + 1) 297, Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>: C. 77,00; H. 6,80; Encontrado C. 76,86; H. 6,94.

### Ejemplo 15

(E)-1-(4-propoxifenil)-3-(2,4-dimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-408)

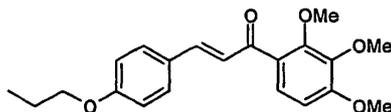


A una solución agitada de 4-propoxibenzaldehído (1,0 g, 6,1 mmoles) y 2',4'-dimetoxiacetofenona (1,1 g, 6,1 mmoles) en metanol (30 ml) se le añadió una solución al 50% p/v de hidróxido sódico acuoso (9,7 ml, 0,122

moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se aisló un precipitado por filtración y se se recristalizó sucesivamente en metanol para dar 0,31 g (16%) de cristales amarillo pálido.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,0 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,9 (t, 2H), 6,5 (dd, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,5 (d, 2H),  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190,6, 163,9, 160,7, 160,2, 127,9, 122,5, 69,6, 22,5, Espectro de masas m/e (M + 1) 327, Anal. Calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$ : C. 73,62; H. 6,75. Encontrado C. 73,48, H. 6,81.

### Ejemplo 16

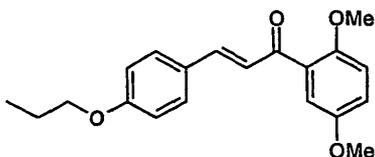
(E)-1-(4-propoxifenil)-3-(2,3,4-trimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-420)



A una solución agitada de 4-propoxibenzaldehído (0,781 g, 4,8 mmoles) y 2,3,4-trimetoxiacetofenona (1,0 g, 4,8 mmoles) en metanol (30 ml) se le añadió una solución al 50% p/v de NaOH acuoso (7,60 ml, 0,096 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se aisló un precipitado amarillo pálido y se secó al vacío durante la noche. Se aislaron 1,693 g (86%) de un polvo amarillo pálido.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 4,4 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,7 (d, 1H), 3,9 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,0 (t, 3H),  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191,0, Espectro de masas m/e (M + 1) 357, Anal. Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ : C. 67,44, H. 7,01. Encontrado: C. 67,49, H. 6,93.

### Ejemplo 17

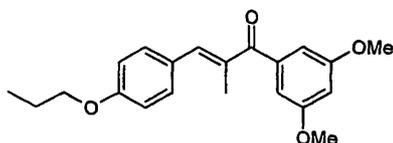
(E)-1-(4-propoxifenil)-3-(2,5-dimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-424)



A una solución agitada de 4-propoxibenzaldehído (1 g, 6,1 mmoles) y 2',5'-dimetoxiacetofenona (1,1 g, 6,1 mmoles) en metanol (15 ml) se le añadió una solución al 50% p/v de hidróxido sódico acuoso (9,7 ml, 0,122 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se aisló un precipitado por filtración y se se recristalizó posteriormente en metanol para dar 0,97 g (49%) de cristales amarillo pálido.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,0 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (t, 2H), 6,9 (m, 3H), 6,9 (d, 1H) 7,15 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,5 (m, 3H),  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192,59, 160,86, 161,11, 153,59, 152,34, 130,07, 127,56, 22,47, Espectro de masas m/e (M + 1) 327, Anal. Calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$ : C. 73,62, H. 6,75. Encontrado C. 73,55, H. 6,88.

### Ejemplo 18

(E)-1-(4-propoxifenil)-2-metil-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-432)



Se añadió 3,5-dimetoxibenzaldehído (4,0 g, 0,024 moles), en tetrahidrofurano anhidro (100 ml), durante 15 min. a bromuro de etilmagnesio (28,9 ml (solución 1,0 M en tetrahidrofurano) 0,029 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a  $0^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno. Después de calentar a reflujo la muestra durante 18 h se obtuvo una solución gris. La reacción se enfrió a continuación añadiendo hielo y ácido clorhídrico 1 M (100 ml) gota a gota y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se redujeron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , petróleo:éter (40:60 v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo (0-20%)) dio 3,53 g (74,8%) del alcohol como un aceite amarillo.

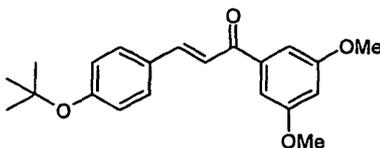
A una solución agitada de sulfóxido de dimetilo (2,86 ml, 0,040 moles) en diclorometano anhidro (30 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió, durante 15 min. cloruro de oxalilo (1,75 ml, 0,020 moles) bajo nitrógeno. La solución se agitó durante 15 min. a  $-78^\circ\text{C}$  hasta que la evolución del gas se interrumpió, a continuación se le añadió durante 15 min. una solución del alcohol (3,5 g, 0,018 moles) en diclorometano (30 ml). Se agitó la mezcla a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 min. más antes de

añadir la trietilamina (12,47 ml, 0,09 moles) durante 10 min., esto se agitó durante 5 min. más a  $-78^{\circ}\text{C}$  y a continuación se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se dejó durante 2 h. La mezcla se diluyó a continuación con diclorometano (30 ml) y la capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 M (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se redujo al vacío. La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , petróleo:éter (40:60 v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo) dio 2,85 g (81%) de la cetona como sólido amarillo.

Una mezcla de la cetona (1,55 g, 7,9 mmoles), 4-propoxibenzaldehído (1,24 ml, 7,8 mmoles), piperidina (1,76 ml, 17,8 mmoles) y ácido acético glacial (0,883 ml, 15 mmoles) en etanol anhidro (100 ml) se calentaron a reflujo y se eliminó el agua de la reacción mediante la extracción en soxhlet sobre tamices moleculares de 4 Å durante 50 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , petróleo:éter (40:60 v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo) para dar 0,20 g (7%) de un aceite amarillo.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,3 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,7 (d, 2H), 6,5 (t, 1H), 3,8 (t, 2H), 3,7 (s, 6H), 2,2 (t, 3H), 1,7 (q, 2H), 0,9 (t, 3H),  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198,9, 160,5, 159,6, 142,9, 140,9, 134,4, 131,6, 128,0, 126,9, 114,5, 107,2, 103,5, 69,5, 55,4, 42,9, 38,7, 31,6, 22,5, 19,7, 14,3, 10,5.

### Ejemplo 1 (comparativo: alquil terciario)

(E)-1-(4-terbutoxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-1-en-3-ona (DMU-402)



A una solución agitada de 3,5-dimetoxiacetofenona (1,0 g, 5,55 mmoles) y 4-t-butoxibenzaldehído (0,99 g, 5,55 mmoles) en metanol (30 ml) se le añadió una solución al 50% p/v de hidróxido sódico acuoso (8,8 ml, 0,11 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente; no se observó ningún precipitado. Se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro y se redujeron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , petróleo:éter (40:60, v/v) con un gradiente creciente de acetato de etilo) proporcionó 1,19 g (63%) de un aceite amarillo.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,7 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (m, 2H), 6,6 (t, 1H), 3,8 (s, 6H), 1,4 (s, 9H),  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190,0, 160,9, 158,2, 140,4, 130,7, 129,5, 128,2, 124,9, 122,3, 119,4, 107,5, 104,9, 79,4, 56,7, 54,4, 29,9, 27,9, Espectro de masas m/e (M + 1) 341, Anal. Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4$ , 0,5  $\text{H}_2\text{O}$ : C. 74,09, H. 7,10. Encontrado C. 72,18, H. 7,21.

### Actividad biológica

#### Ensayo de citotoxicidad de la estirpe celular MCF-7 provocada por TCDD frente a la estirpe celular MCF-7

La actividad enzimática de CYP1A1 y de CYP1B1 es inducida por TCDD (tetraclorodibenzodioxina (Dioxina)) en las células MCF-7 de tumor de mama (véase, por ejemplo, Sutter *et al.*, 1994). CYP1B1 se expresa en una variedad de tumores humanos, y puede ser inducible por TCDD en numerosos tipos de células que incluyen las de mama, hígado, pulmón y riñón (véase, por ejemplo, Murray *et al.*, 1997). La CYP1B1 es conocida porque cataliza el metabolismo de la 4-hidroxilación del estradiol. En el cultivo sin tratar, la proporción constitutiva del metabolismo del estradiol  $\text{E}_2$  en células MCF-7 es mínima. Sin embargo, el tratamiento con TCDD produce un aumento notable en la proporción del metabolismo de  $\text{E}_2$  (véase, por ejemplo, Spink *et al.*, 1994). Por lo tanto las células MCF-7 en el cultivo que no están inducidas son metabólicamente análogas a las células normales que no expresan CYP1B1, mientras que las células MCF-7 inducidas por TCDD expresan la enzima CYP1B1 en la medida que está presente en los tumores humanos recientes. Por consiguiente la citotoxicidad de los compuestos en células MCF-7 no inducidas se correlaciona con la citotoxicidad de los compuestos contra células normales, mientras que la citotoxicidad de los compuestos contra células MCF-7 inducidas por TCDD se correlaciona con la citotoxicidad de los compuestos contra los tumores actuales que expresan CYP1B1. En este ensayo, un factor de selectividad del tumor superior a 1 (y preferentemente superior a 1,5) es muy significativo y demuestra que el compuesto presenta actividad citotóxica selectiva en el tumor.

La estirpe celular MCF-7 no inducida es enzimáticamente análoga a las células normales que no expresan las enzimas de la familia CYP1 catalíticamente activas. La citotoxicidad de los compuestos en las células MCF-7 no inducidas se correlaciona con la citotoxicidad de los compuestos frente a las células normales, mientras que la citotoxicidad de los compuestos contra las células MCF-7 inducidas por TCDD se correlaciona con la citotoxicidad de los compuestos contra tumores actuales que expresan CYP1B1.

Se mantuvieron las células en RPMI 1640 con Glutamax 1 (Life Technologies) con 10% (v/v) de suero de ternero fetal inactivado térmicamente (Hybrimax, Sigma), a  $37^{\circ}\text{C}$ , 5% de  $\text{CO}_2$ /95% de aire con 100% de humedad y

atenuada utilizando tripsina/EDTA. Se colocaron en placas 1x10<sup>3</sup> células en 100 µl de medio por pocillo de placas de fondo plano de 96 pocillos (Fisher). Después de 4 horas para permitir la adherencia, se añadió a cada pocillo 100 µl de medio que contenía TCDD (British Greyhound Chromatography; solución madre 10 µM en DMSO (sulfóxido de dimetilo)) o medio con 0,2% (v/v) de DMSO como referencia para dar una concentración final de TCDD 10 nM, DMSO al 0,1% (v/v), durante 24 horas para permitir la expresión máxima de CYP. Se aspiró el medio a continuación con cuidado y se añadieron 100 µl de medio fresco. En 30 minutos se añadió el compuesto de ensayo por cuadruplicado en 100 µl de medio (con o sin inhibidores) al doble de la concentración final de la solución madre 100 mM en DMSO, para dar una concentración final no superior al 0,1% (v/v) de DMSO, o de disolvente DMSO solo al 0,1% (v/v) como referencia. Las células se dejaron crecer a continuación durante 96 horas para proporcionar 80 a 90% de confluencia en los pocillos de referencia. 50 µl de MTT (azul de tiazol, Sigma) en 2 mg/ml en solución salina-A tamponada con fosfato de Dulbecco se añadió a continuación a cada pocillo durante 3 horas. Se aspiró todo el medio, a continuación el producto formazán generado por las células viables se disolvió con 150 µl de DMSO. Se agitaron intensamente las placas y se determinó la absorbancia a 540 nm utilizando una placa lectora. Los resultados se expresaron como porcentaje de 100% (referencia) de proliferación y la IC50 se calculó utilizando la línea de mejor ajuste para una curva sigmoidea de respuesta a la dosis con pendiente variable utilizando un programa informático Graphpad Prism. Todas las determinaciones se realizaron por lo menos por triplicado.

El factor diferencial de selectividad (TSDf) se calcula dividiendo la IC50 obtenida a partir de los datos MCF-10A por la IC50 obtenida de los datos de MDA-468. Un factor de selectividad superior a 1 (y preferentemente superior a 1,5) es muy significativo y demuestra que el compuesto tiene actividad citotóxica selectiva del tumor.

Los resultados del siguiente ensayo se resumen en la tabla a continuación. El compuesto DMU-175 es 30 veces más tóxico para las células del "tumor" que para las células "normales".

El compuesto DMU-186 es 46 veces más tóxico. El compuesto DMU-191 es 24 veces más tóxico. El compuesto DMU-103 (véase el compuesto 1 en Ikeda Shunichi *et al.*, 1996) es 2 veces más tóxico para las células normales que para las células cancerosas.

Tabla 1			
Compuesto	Citotoxicidad		Factor diferencial de selectividad del tumor
	IC50 de células MCF-7 (µM)	IC50 de células MCF-7 inducida por TCDD (µM)	
DMU-174	2,0	0,6	3
DMU-175	15,0	0,5	30
DMU-176	20,0	1,1	18
DMU-185	8,0	0,66	12
DMU-186	30,0	0,65	46
DMU-190	0,75	0,39	2
DMU-191	10,0	0,42	24
DMU-192	20,0	1,6	12
DMU-188	4,5	0,6	8
DMU-189	8,3	2,5	3
DMU-401	6,8	0,8	9
DMU-417	28	10	3
DMU-408	10	1,3	8
DMU-420	20	3,7	5
DMU-424	12	2	6
DMU-432	0,7	0,08	9
DMU-103	0,04	0,08	0,5
DMU-402	6,2	6,2	1

La figura 1 es un gráfico de la supervivencia celular (%) frente a la concentración (µM) del compuesto DMU-175, para (A) la estirpe celular MCF-7 inducida por TCDD (■) y (B) la estirpe celular MCF-7 (▼).

Este gráfico demuestra que el compuesto DMU-175 tiene una IC50 de 15 µM en células MCF-7 no inducidas, pero tiene una IC50 de 0,54 µM en células MCF-7 inducidas por TCDD. Esto ilustra un sorprendente e inesperado aumento de 28 veces en la actividad citotóxica de DMU-175 por inducción de CYP1B1. Por consiguiente, DMU-175 tiene un gran intervalo terapéutico, es activo a dosis mucho menores; y se dirigirá específicamente a las células del tumor que expresan CYP1B1, mientras que las células normales se reservarán preferentemente.

Ensayo de la estirpe de las células del tumor MDA-468 frente a la estirpe de células normales MCF-10A

Este ensayo basado en el cultivo celular se realiza utilizando las dos estirpes celulares MDA-468 y MCF-10A. La estirpe celular MDA-468 es una estirpe celular de cáncer de mama avanzado, mientras que la estirpe celular MCF-10A es una estirpe de células de mama normales.

Este ensayo se realizó utilizando las dos estirpes celulares MDA-468 y MCF-10A según el procedimiento descrito anteriormente para el ensayo MCF-7, pero sin adición de TCDD.

5 El factor diferencial de selectividad del tumor (FDST) se calcula dividiendo la IC50 obtenida a partir de los datos de MCF-10A por la IC50 obtenida a partir de los datos de MDA-468. En este ensayo, un factor de selectividad del tumor mayor de 1 (y preferentemente mayor de 1,5) es muy significativo y demuestra que el compuesto presenta actividad citotóxica selectiva del tumor.

10 Los resultados de este ensayo en el compuesto DMU-175 junto con los agentes anticancerosos tamoxifeno, metotrexato y doxorrubicina (adriamicina) clínicamente utilizados por comparación, se resumen en la tabla siguiente. Sorprendentemente el compuesto DMU-175 es 11 veces más tóxico para las células cancerosas que para las células normales. En cambio, el agente anticanceroso doxorrubicina clínicamente utilizado se observa realmente que es 10 veces más tóxico para las células normales que para las células cancerosas.

15

Compuesto	Citotoxicidad		Factor diferencial de selectividad del tumor
	IC50 (µM) de MDA-468 (Tumor de mama)	IC50 (µM) de MCF-10A (mama normal)	
DMU-175	1,4	16	11
Tamoxifeno	4,0	6,3	1,6
Metotrexato	0,04	0,06	1,5
Doxorrubicina	0,003	0,0003	0,1

La figura 2 es un gráfico de supervivencia celular (%) frente a la concentración (µM) del compuesto DMU-175, (A) para la estirpe de células de mama normales MCF-10A (o), y (B) para la estirpe de células de cáncer de mama DMA-468 (•).

20

Este gráfico demuestra que el compuesto DMU-175 presenta un valor bajo de IC50 de toxicidad de 16 µM frente a la estirpe de células normales, pero un muy potente valor de IC50 de 1,4 µM frente a la estirpe de células del tumor avanzado. Esto ilustra una sorprendente e inesperada selectividad del tumor de 11 veces en la actividad citotóxica de DMU-175.

25

#### Ensayo contra la proliferación de esplenocitos

El ensayo contra la proliferación de esplenocitos se ha desarrollado para identificar compuestos que tienen propiedades antiinflamatorias útiles para el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias tal como la artritis reumatoide. Véase, por ejemplo, Yamashita *et al.*, 1994. Este ensayo bien conocido se describe con detalle, por ejemplo, en Mosmann, 1983. En este ensayo, la proliferación de esplenocitos es estimulada por el inductor de la respuesta inflamatoria concanavalina A (Con A). Se realiza hace el seguimiento de la proliferación celular detectando la radiación (cuentas por minuto, cpm) de una (timidina tritiada) radiomarcada que se incorpora solamente en las células proliferantes.

35

Por ejemplo, los compuestos pueden analizarse en forma de una solución en sulfóxido de dimetilo (DMSO) como disolvente. Una referencia de disolvente puede también analizarse para comparación. Pueden utilizarse otras referencias. Los compuestos que presentan efectos antiinflamatorios a una concentración inferior a 10 µM se consideran que son útiles como agentes terapéuticos.

40

Los compuestos de la presente invención presentan además efectos reguladores por disminución del crecimiento en los esplenocitos. Como los esplenocitos están implicados en la inflamación, estos compuestos son también útiles como agentes antiinflamatorios.

#### **Referencias**

Numerosas patentes y publicaciones se citaron anteriormente con el fin de describir con mayor detalle y de dar a conocer la invención y el estado de la técnica a la que se refiere la invención. Todas las citas para estas referencias se proporcionan a continuación.

50

Barrie, S.E., *et al.*, 1989, "Inhibition of 17-hydroxylase/C17-C20 Lyase by Bifluranol and Its Analogues" J. Steroid Biochem., Vol. 33, nº 6, pp. 1191-1195.

Berryman *et al.*, 1995, número de solicitud de patente internacional publicada (PCT) WO95/05376, publicada 23 febrero 1995.

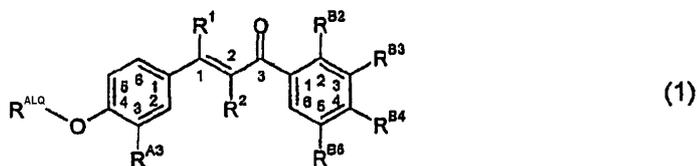
55

Berryman *et al.*, 1997, patente US nº 5.691.373, concedida 25 noviembre 1997.

- Carmichael, J., et al., 1987, "Evaluation of a Tetrazolium-based Semiautomated Colorimetric Assay: Assessment of Chemosensitivity Testing" *Cancer Research*, Vol. 47, p. 936-942.
- 5 Cushman et al., 1995, patente US nº 5.430.062, concedida 04 julio 1995.
- Ducki, S., et al., 1998, "Potent Antimitotic and Cell growth Inhibitory Properties of Substituted Chalcones" *BioMed. Chem. Lett.*, Vol. 8, pp. 1051-1056.
- 10 Eda Shoei et al., 1986, número de publicación de patente japonesa JP-61-076433A (número de solicitud JP-59-199262) publicada 18 abril 1986.
- Hall et al., 1981, patente US nº 4.279.930, concedida 21 julio 1981.
- 15 Ikeda Shunichi et al., 1996, número de publicación de patente japonesa JP-08-188546A (número de solicitud JP-07-000002) publicada 23 julio 1996.
- Kharazmi et al., 1999, número de solicitud de patente internacional publicada (PCT) WO99/00114, publicada 07 enero 1999.
- 20 Melvin et al., 1997, número de solicitud de patente internacional publicada (PCT) WO97/12246, publicada 03 abril 1997.
- Mosmann, T., 1983, "Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays" *Journal of Immunological Methods*, Vol. 65, pp. 55-63.
- 25 Murray, G.I., et al., 1997, "Tumour-specific Expression of Cytochrome P450 CYP1B1" *Cancer Research*, Vol. 57, pp. 3026-3031.
- 30 Pettit, G.R., et al., 1995, "Antineoplastic agents 322. Synthesis of Combretastatin A-4 Prodrugs" *Anticancer Drug Design*, Vol. 10, pp. 299-309.
- Potter et al., 1999, número de solicitud de patente internacional publicada (PCT) WO99/40056, publicada 12 agosto 1999.
- 35 Potter et al., 2001 a, patente US nº 6.214.886, concedida 10 abril 2001.
- Potter et al., 2001 b, número de solicitud de patente internacional publicada (PCT) WO 01/72680, publicada 04 octubre 2001.
- 40 Spink, D.C., et al., 1994, "The Effects of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin on Estrogen Metabolism in MCF-7 Breast Cancer Cells: Evidence for Induction of a Novel 17 $\beta$ -Estradiol 4-hydroxylase" *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, Vol. 51, nº 5/6, pp. 251-258.
- 45 Sutter, T.R., et al, 1994, "Complete cDNA sequence of a human dioxin-inducible mRNA identifies a new gene subfamily of cytochrome P450 that maps onto chromosome 2" *J. Biol. Chem.*, Vol. 269, nº 18, pp. 13092-13099.
- 50 Yamashita, D.S., et al, 1994, "Design, Synthesis and Evaluation of Dual Domain FKBP Ligands" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 4, nº 2, pp. 325-328.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula siguiente:



5

en la que:

10  $R^{ALK}$  es alquilo  $C_{2-6}$  saturado alifático primario o secundario;  
 dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  son -OMe;  
 y los otros son independientemente -H u -OH;  
 o:

15 tres de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  son -OMe;  
 y el otro es independientemente -H u -OH;  
 cada  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente:

20 -H,  
 alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, o  
 arilo  $C_{5-20}$  opcionalmente sustituido;

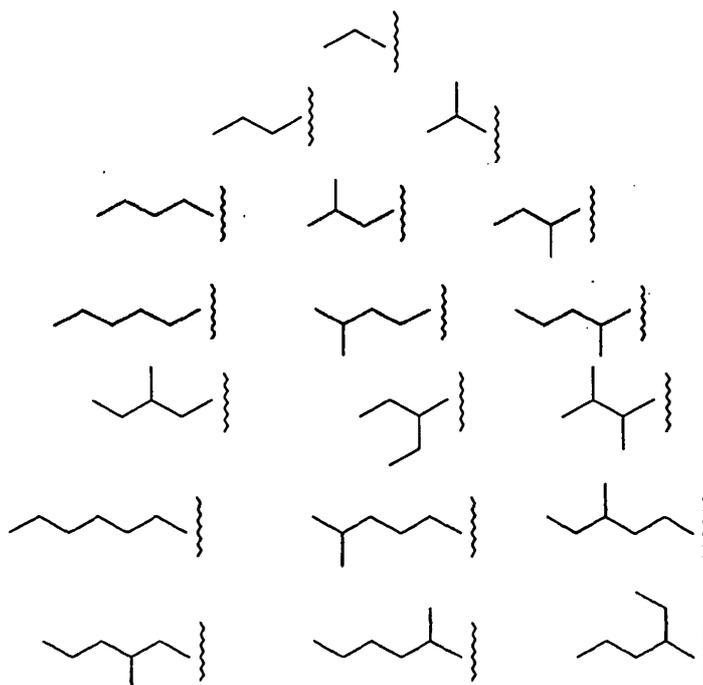
$R^{A3}$  es -H, -OH,  $-OC(=O)R^E$ ,  $-OS(=O)_2OH$ , o  $-OP(=O)(OH)_2$ ;  
 $R^E$  es:

25 -H,  
 alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido,  
 heterociclilo  $C_{3-20}$  opcionalmente sustituido, o  
 arilo  $C_{5-20}$  opcionalmente sustituido;

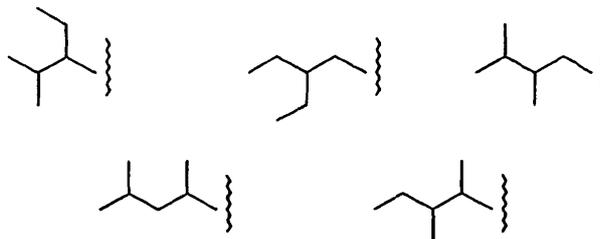
30 y sus sales, solvatos, ésteres y éteres farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^{ALK}$  se selecciona de entre:

35



40



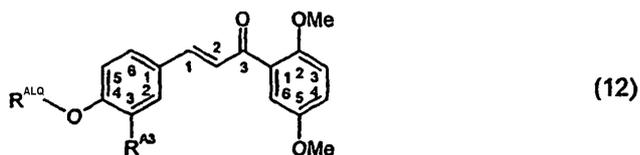
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^{ALK}$  se selecciona de entre:  
 5 -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -nPe, y -nHex.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^{ALK}$  se selecciona de entre:  
 10 -Et, -nPr, -nBu, -nPe, y -nHex.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 15 dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  son -OMe; y  
 los otros son independientemente -H u -OH.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 20 dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  son -OMe;  
 los otros son independientemente -H u -OH; y  
 los dos grupos -OMe no son adyacentes entre sí.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 25 dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  son -OMe;  
 uno de los otros es -OH; y  
 el último es -H.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 30 dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  son -OMe;  
 uno de los otros es -OH;  
 el último es -H; y  
 los dos grupos -OMe no son adyacentes entre sí.  
 35
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 40 tres de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  son -OMe; y  
 los otros son independientemente -H u -OH.
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 45 dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  son -OMe; y  
 los otros son -H.
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 50 dos de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  son -OMe;  
 los otros son -H; y  
 los dos grupos -OMe no son adyacentes entre sí.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 55 tres de entre  $R^{B2}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{B4}$  y  $R^{B5}$  son -OMe; y  
 el otro es -H.
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que:

cada  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente -H o -Me.

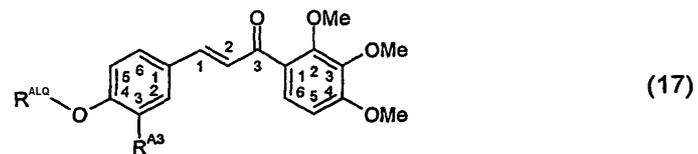
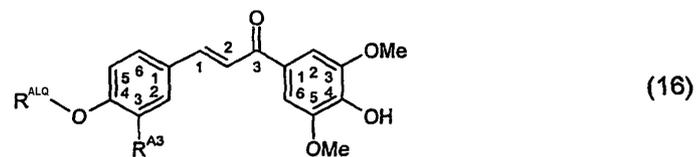
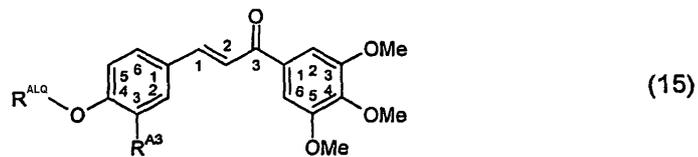
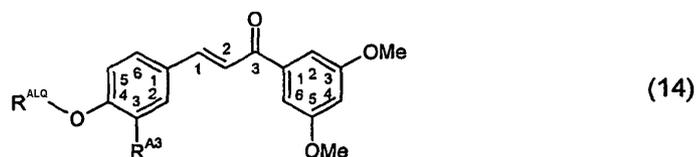
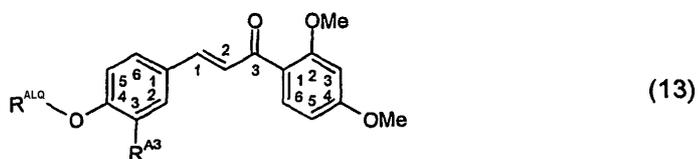
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que:

5  $R^1$  y  $R^2$  son ambos -H.

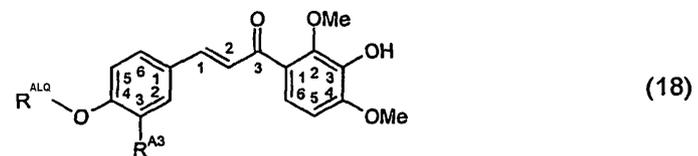
15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, seleccionado de entre los compuestos de las fórmulas siguientes, y sus sales, solvatos, ésteres y éteres farmacéuticamente aceptables:



10



15



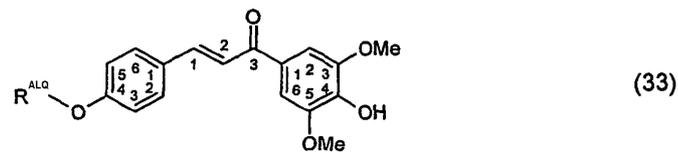
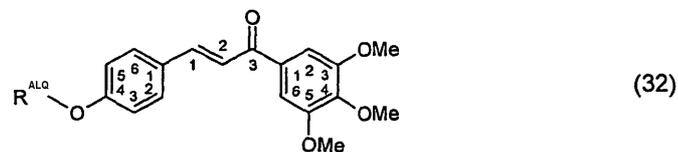
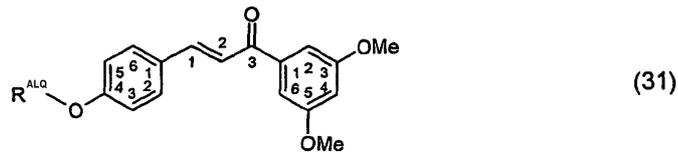
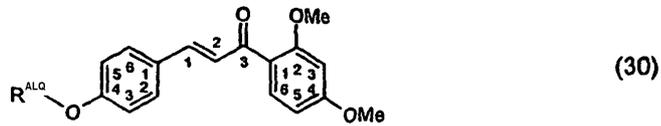
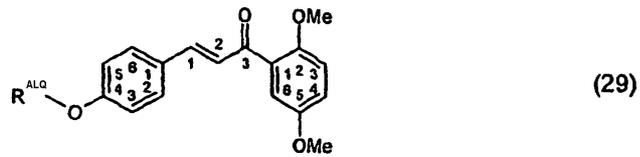
16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que:

20  $R^E$  es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o -Ph.

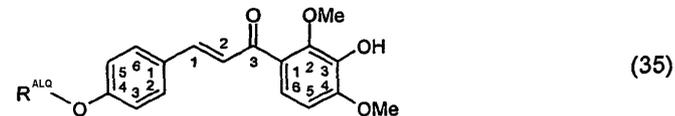
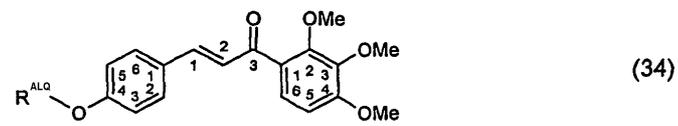
17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que:

25  $R^{A3}$  es -H.

18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, seleccionado de entre los compuestos de las fórmulas siguientes, y sus sales, solvatos, ésteres y éteres farmacéuticamente aceptables:



5



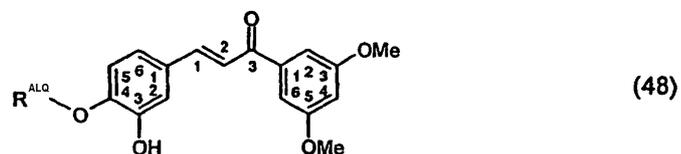
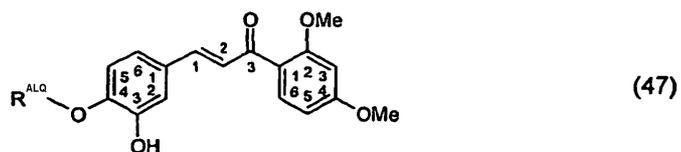
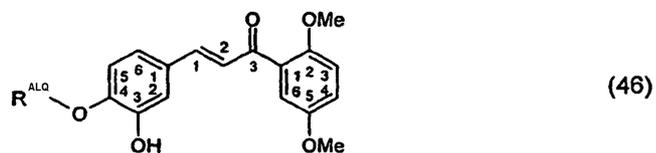
19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que:

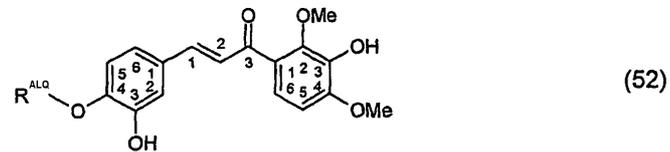
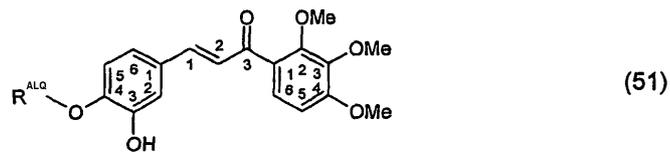
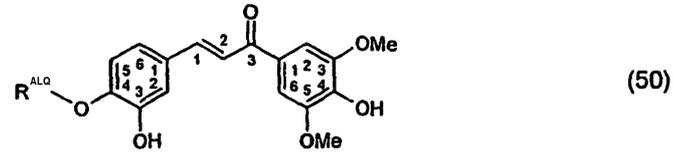
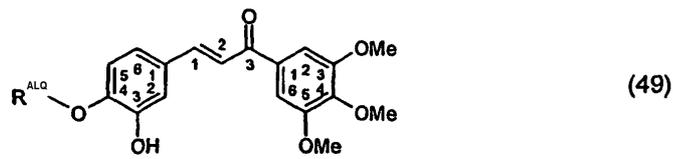
10

$R^{A3}$  es -OH.

20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, seleccionado de entre los compuestos de las fórmulas siguientes, y sus sales, solvatos, ésteres y éteres farmacéuticamente aceptables:

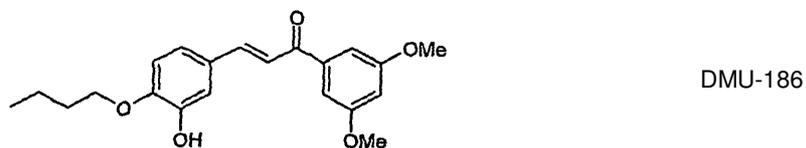
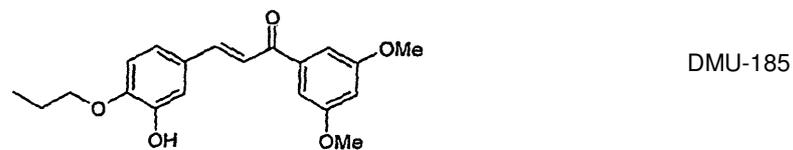
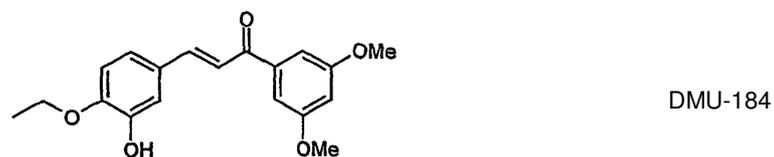
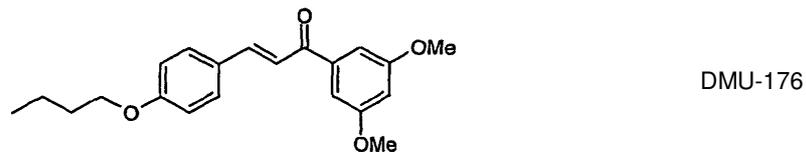
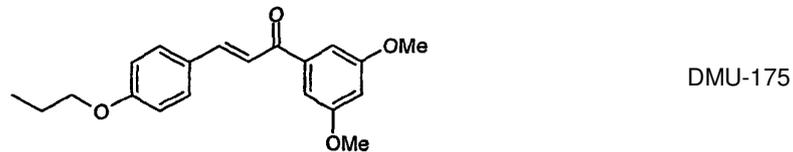
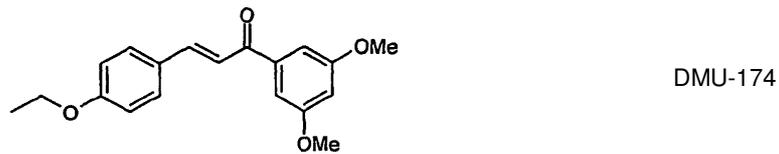
15

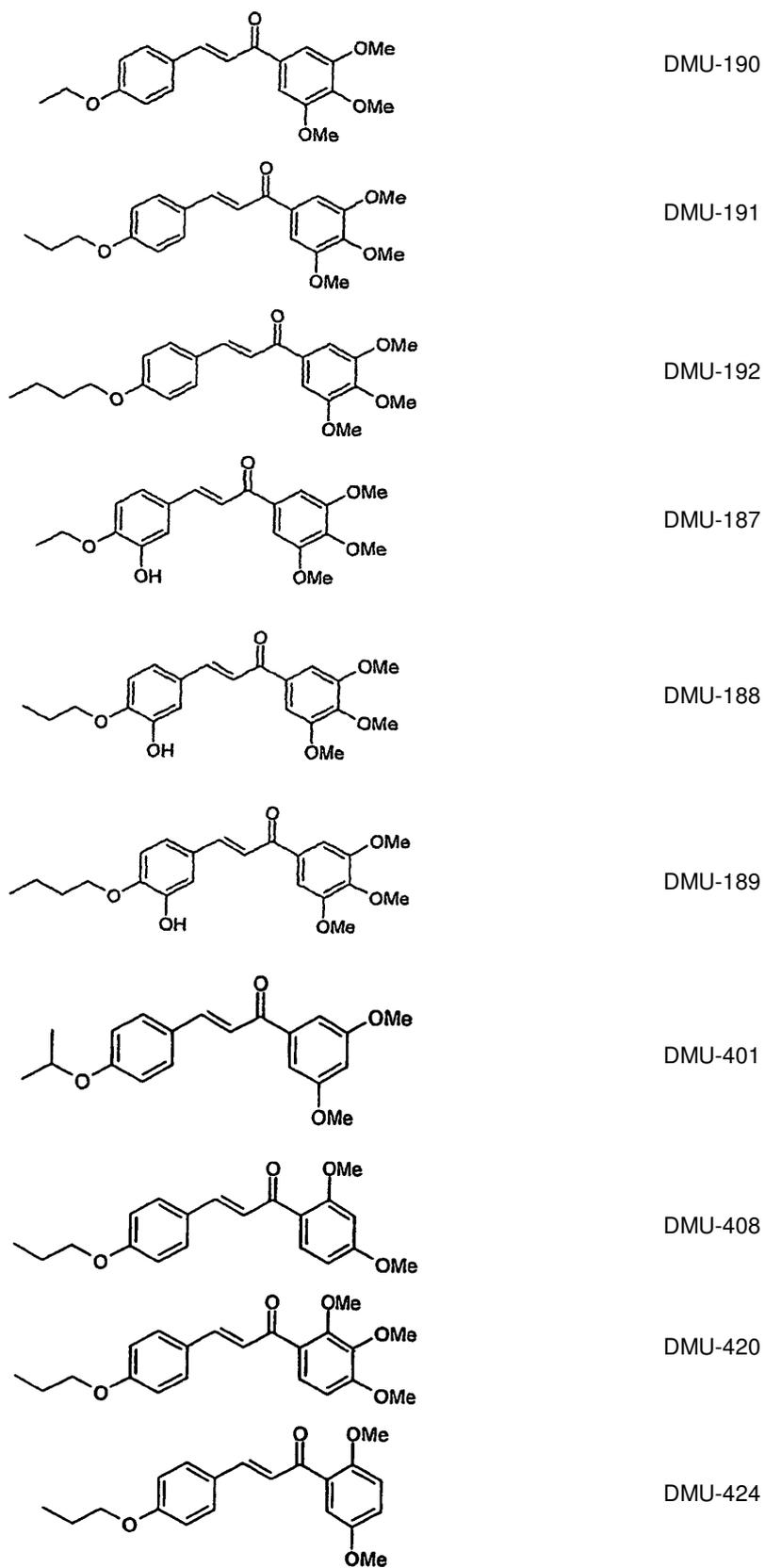


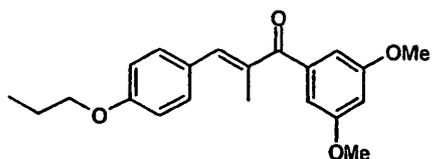


5

21. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre los compuestos de las fórmulas siguientes, y sus sales, solvatos, ésteres y éteres farmacéuticamente aceptables:



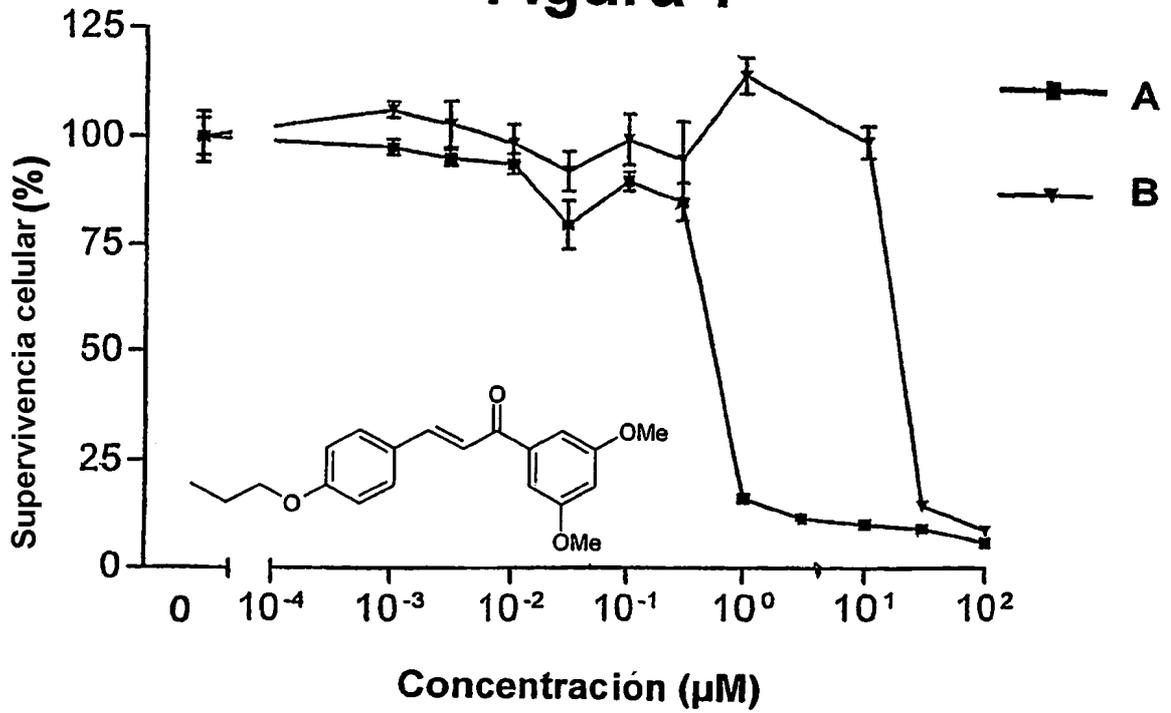




DMU-432

22. Composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para su utilización en el tratamiento de una afección proliferativa, en el que la afección proliferativa es el cáncer.
24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para su utilización en el tratamiento profiláctico de una afección proliferativa, en el que la afección proliferativa es el cáncer.
- 10 25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para su utilización en el tratamiento de una afección inflamatoria.
- 15 26. Compuesto según la reivindicación 25, en el que la afección inflamatoria es la artritis reumatoide, la fiebre reumática, la osteoartritis, la afección inflamatoria del intestino, la psoriasis o el asma bronquial.
27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, 17, 18 y 21, en el que  $R^{A3}$  es -H para su utilización en la detección de la presencia de células tumorales que expresan la enzima CYP1B1.

**Figura 1**



**Figura 2**

