

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 945**

51 Int. Cl.:
A61K 31/136 (2006.01)
C07C 217/54 (2006.01)
C07C 251/08 (2006.01)
C07C 251/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03711347 .9**
96 Fecha de presentación: **28.02.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1487428**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2004**

54 Título: **BENCILSULFONAS DE (E)-2,6-DIALCOXIESTIRILO AMINO SUSTITUIDO SUSTITUIDAS EN 4 PARA TRATAR TRASTORNOS PROLIFERATIVOS.**

30 Prioridad:
28.02.2002 US 360697 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.02.2012

73 Titular/es:
**Temple University - Of The Commonwealth System of Higher Education
Broad Street and Montgomery Avenue
Philadelphia, PA 19122, US y
Onconova Therapeutics, Inc.**

72 Inventor/es:
**REDDY, Premkumar, E.;
REDDY, Ramana, M., V. y
BELL, Stanley, C.**

74 Agente: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 373 945 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

Bencilsulfonas de (E)-2,6-dialcoxiestirilo amino sustituido sustituidas en 4 para tratar trastornos proliferativos.

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con composiciones y procedimientos para el tratamiento del cáncer y otros trastornos proliferativos.

Antecedentes de la invención

10 Las señales extracelulares recibidas en los receptores transmembrana se transmiten a las células mediante rutas de transducción de señales (Pelech et al., *Science* 257:1335 (1992)) que se han relacionado con un amplio conjunto de procesos fisiológicos, como la inducción de la proliferación, la diferenciación o la apoptosis celular (Davis et al., *J. Biol. Chem* 268:14553 (1993)). La cascada de Proteínas Quinasas Activadas por Mitógeno (MAPK) es uno de los principales sistemas de señalización mediante el cual las células transducen señales extracelulares en respuestas intracelulares (Nishida et al., *Trends Biochem. Sci.* 18:128 (1993); Blumer et al., *Trends Biochem. Sci.* 19:236 (1994)). Se conservan muchas de las etapas de esta cascada y se han descubierto péptidos con una considerable homología con las MAP quinasas en distintas especies.

15 En las células de los mamíferos, las Quinasas Reguladas por Señales Extracelulares (ERK), ERK-1 y ERK-2, son los arquetipos mejor estudiados de la familia de las MAPK y tienen la característica única de ser activadas mediante fosforilación en residuos de treonina y tirosina por una quinasa de especificidad dual secuencia arriba (Posada et al., *Science* 255:212 (1992); Biggs III et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:6295 (1992); Garner et al., *Genes Dev.* 6:1280 (1992)).

20 Las últimas investigaciones han identificado un subgrupo adicional de MAPK, conocidas como quinasas 1 y 2 con terminal NH2 c-Jun (JNK-1 y JNK-2), que tienen distintas especificidades de sustrato y son reguladas por estímulos diferentes (Hibi et al., *Genes Dev.* 7:2135 (1993)). Las JNK son miembros de la clase de proteínas quinasas activadas por estrés (SPK). Se ha demostrado que las JNK se activan por el tratamiento de las células con radiaciones UV, citocinas proinflamatorias y estrés ambiental (Derijard et al., *Cell* 1025 (1994)). La JNK activada se une al terminal amino de la proteína c-Jun y aumenta la actividad transcripcional de la proteína fosforilándola en ser63 y ser73 (Adler et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:5341 (1992); Kwok et al., *Nature* 370:223 (1994)).

25 El análisis de la secuencia primaria deducida de las JNK indica que están lejanamente emparentadas con las ERK (Davis, *Trends Biochem. Sci.* 19:470 (1994)). Tanto las ERK como las JNK se fosforilan en Tyr y Thr como respuesta a los estímulos externos que resultan en su activación (Davis, *Trends Biochem. Sci.* 19:470 (1994)). Los sitios de fosforilación (Thr y Tyr), que tienen un papel crítico en su activación, se conservan entre las ERK y las JNK (Davis, *Trends Biochem. Sci.* 19:470 (1994)). Sin embargo, estos sitios de fosforilación están ubicados dentro de diferentes motivos de fosforilación dual: Thr-Pro-Tyr (JNK) y Thr-Glu-Tyr (ERK). La fosforilación de las MAPK y las JNK por una señal externa suele incluir la activación de proteínas tirosina quinasas (PTK) (Gille et al., *Nature* 358:414 (1992)), que constituyen una amplia familia de proteínas que abarca varios receptores de factores de crecimiento y otras moléculas de transducción de señal.

30 Las proteínas tirosina quinasas son enzimas que catalizan una reacción química bien definida: la fosforilación de un residuo de tirosina (Hunter et al., *Annu Rev Biochem* 54:897 (1985)). Las tirosina quinasas receptoras, en especial, son objetivos atractivos para el diseño de fármacos, dado que es probable que los bloqueantes del dominio de sustrato de estas quinasas generen un agente antiproliferativo efectivo y selectivo. El posible uso de bloqueantes de proteínas tirosina quinasas como agentes antiproliferativos fue reconocido a principios de 1981, cuando se sugirió el uso de la quercetina como bloqueante de PTK (Graziani et al., *Eur. J. Biochem.* 135:583-589 (1983)).

35 La ruta MAPK más comprendida incluye quinasas reguladas por señales extracelulares que constituyen la cascada de quinasas Ras/Raf/MEK/ERK (Boudewijn et al., *Trends Biochem. Sci.* 20, 18 (1995)). Una vez que esta vía se activa mediante diferentes estímulos, la MAPK fosforila una variedad de proteínas, incluidos varios factores de transcripción que se trasladan al núcleo y activan la transcripción genética. La regulación negativa de esta vía podría detener esta cascada.

40 Se necesitan nuevos agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer que se focalicen en tirosina quinasas receptoras y detengan la cascada Ras/Raf/MEK/ERK. Las oncoproteínas, en general, y las proteínas transductoras de señales en particular, suelen ser objetivos más selectivos para la quimioterapia porque representan una subclase de proteínas cuyas actividades son fundamentales para la proliferación celular y porque sus actividades son altamente amplificadas en las enfermedades proliferativas.

45 También se necesitan nuevos agentes antiproliferativos celulares, y terapias para el tratamiento del cáncer en particular, que sean altamente selectivas para detener la proliferación de células, como las células tumorales, pero no las células normales.

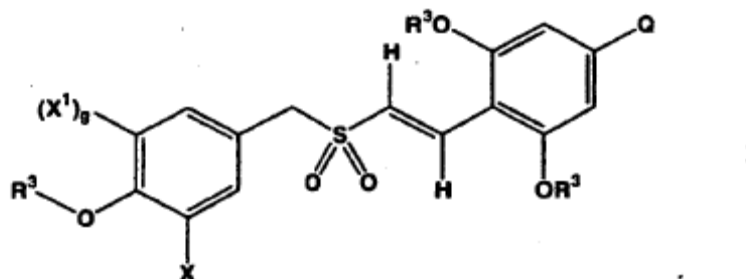
La publicación WO 01/78712 describe bencilsulfonas de estirilo sustituidas para el tratamiento de trastornos proliferativos, como, por ejemplo, agentes anticancerígenos. Se identifican una fórmula genérica y varios compuestos específicos. Los compuestos descritos inhiben la proliferación de células tumorales mediante la inducción de muerte celular y se considera que los compuestos son efectivos para una amplia gama de tumores. También se considera que los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos no cancerosos.

Sumario de la invención

Uno de los objetivos de la invención es proporcionar compuestos, composiciones y procedimientos para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas. Los compuestos biológicamente activos se presentan en forma de bencilsulfonas de estirilo sustituidas.

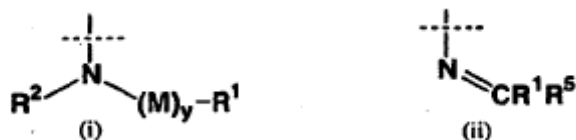
Otro de los objetivos de la invención es proporcionar compuestos que sean selectivos en la eliminación de células tumorales, pero no de células normales.

De conformidad con una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula I

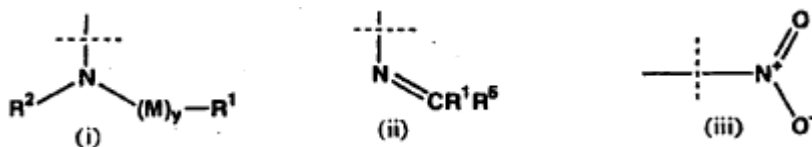


donde

X se selecciona del siguiente grupo que consiste en (i) y (ii):



X¹ se selecciona del siguiente grupo que consiste en (i), (ii) y (iii):



g es 0 o 1;

cada M es un grupo de unión bivalente que se selecciona independientemente del grupo que consiste en —alquileo(C₁-C₆)—, —(CH₂)_a—V—(CH₂)_b—, —(CH₂)_d—W—(CH₂)_e— y —Z—;

cada y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0 y 1;

cada V se selecciona independientemente del grupo que consiste en arileno, heteroarileno, —C(=O)—, —C(=S)—, —S(=O)—, —SO₂—, —C(=O)O—; —C(=O) perfluoroalquileo(C₁-C₆)—, —C(=O)NR⁴—, —C(=S)NR⁴— y —SO₂NR⁴—;

cada W se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{NR}^4-$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$;

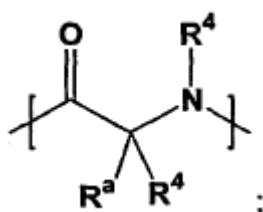
cada a se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

cada b se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

cada d se selecciona independientemente del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

5 cada e se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

-Z- es



10

donde la estereoquímica absoluta de -Z- es D o L o una mezcla de D y L;

15 cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)(=\text{NH})$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-(2-\text{imidazolilo})$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_3$, fenilo, CH_2 -fenilo, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-(3-\text{indolilo})$, $-\text{CH}_2-(4-\text{hidroxifenilo})$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$; e incluye compuestos donde R^a y R^1 se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros;

20 cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, arilo no sustituido, arilo sustituido, heterocíclico sustituido, heterocíclico no sustituido, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4_2$, $-\text{CR}^4\text{R}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NR}^4_2$, $-\text{perfluoroalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{CF}_2\text{Cl}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^4)_2$ y una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000; siempre que cuando y es 0 y R^1 es $-\text{CO}_2\text{R}^5$, R^5 no es $-\text{H}$;

25 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ y arilalquilo(C_1-C_3), donde $-\text{R}^2$ y $-(\text{M})_y-\text{R}^1$ opcionalmente pueden estar unidos en forma covalente para formar un heterociclo sustituido o no sustituido de 5, 6 o 7 miembros;

25 cada R^3 se selecciona independientemente de $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$ y $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$;

donde:

cuando R^4 y R^1 están unidos al mismo átomo de nitrógeno, R^1 y R^4 se pueden combinar para formar un heterociclo; y

30 cuando dos grupos R^4 están unidos de manera geminal al mismo nitrógeno, los dos grupos R^4 pueden combinarse para formar un heterociclo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ y $-\text{acilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OR}^5$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{SR}^4$, guanidino, $-\text{NR}^4_2$, $-\text{N}^+\text{R}^4_3$, $-\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3$, fenilo, fenilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido y halógeno;

35 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{R}^a$, halógeno, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{NR}^4_2$ y heterociclos que contienen dos átomos de nitrógeno; y

Q se selecciona del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{alcoxi}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, halógeno, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ y $-\text{NR}^4_2$;

40 donde los sustituyentes para los grupos arilo sustituido y heterocíclico sustituido que comprenden o están incluidos en R^1 , R^a , R^2 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alcoxi}(\text{C}_1-\text{C}_8)$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{OR}^5$, $-\text{alquilen}(\text{C}_2-\text{C}_6)-\text{OH}$, fosfonato, $-\text{NR}^4_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, sulfamilo, $-\text{OC}(=\text{O})\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{Oalquilen}(\text{C}_2-\text{C}_6)-\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))_2$ y $-\text{CF}_3$;

siempre que

(1) cuando R^1 es una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000 y V es $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ o $-\text{SO}_2-$, y b es 0;

dicha porción de peptidilo se acopla a M a través del terminal amino de la porción de peptidilo o a través de un grupo amino de cadena lateral para formar una amida, tioamida, sulfnamida o sulfonamida, respectivamente;

(2) cuando R¹ es una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000 y V es —C(=O)NR⁴— o —SO₂NR⁴—, y b es 0,

5 dicha porción de peptidilo se acopla a M a través del terminal carboxi de la porción de peptidilo o a través de un grupo carboxilo de cadena lateral para formar una imida o sulfonimida, respectivamente; y

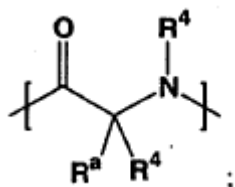
(3) cuando R¹ es una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000 y W es —NR⁴—, —S— o —O—, y e es 0,

10 dicha porción de peptidilo se acopla a M a través del terminal carboxi de la porción de peptidilo o a través de un grupo carboxilo de cadena lateral para formar carboxamida, un éster de ácido carbotioico o el éster carboxílico, respectivamente; o una sal de dicho compuesto.

De conformidad con una subrealización, se proporcionan compuestos de fórmula I, donde:

cada V se selecciona independientemente del grupo que consiste en —C(=O)—, —C(=S)—, S(=O)—, —SO₂—; —C(=O)NR⁴—, —C(=S)NR⁴— y —SO₂NR⁴—;

15 -Z- es



20

donde la estereoquímica absoluta de -Z- es D o L

25 cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H, —CH₃, —(CH₂)₃—NH—C(NH₂)(=NH), —CH₂C(=O)NH₂, —CH₂COOH, —CH₂SH, —(CH₂)₂C(=O)—NH₂, —(CH₂)₂COOH, —CH₂—(2-imidazolilo), —CH(CH₃)—CH₂—CH₃, —CH₂CH(CH₃)₂, —(CH₂)₄—NH₂, —(CH₂)₂—S—CH₃, fenilo, —CH₂—fenilo, —CH₂—OH, —CH(OH)—CH₃, —CH₂—(3-indolilo), —CH₂—(4-hidroxifenilo), —CH(CH₃)₂ y —CH₂—CH₃; e incluye compuestos donde R^a y R¹ se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros;

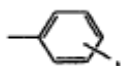
30 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H, arilo no sustituido, arilo sustituido, heterocíclico sustituido, heterocíclico no sustituido, —CO₂R⁵, —C(=O)NR⁴₂, —CHR⁶R⁷, —C(=NH)—NR⁴₂ y una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000; siempre que cuando y es 0 y R¹ es —CO₂R⁵, R⁵ no es —H;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H, —alquilo(C₁-C₆), —CO₂R⁵, —C(=O)R⁷, —OH, —SR⁴, —alcoxi(C₁-C₃), —alquil(C₁-C₃)tio, guanidino, —NR⁴₂, fenilo, fenilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido y halógeno; y

35 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H, halógeno, —alquilo(C₁-C₆), —NR⁴₂ y heterociclos que contienen dos átomos de nitrógeno;

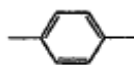
donde los sustituyentes para los grupos arilo sustituido y heterocíclico sustituido que comprenden o están incluidos en R¹, R^a, R², R⁵ y R⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), —NO₂, —C≡N, —CO₂R⁵, —C(=O)Oalquilo(C₁-C₃), —OH, —alquilen(C₂-C₆)—OH, fosfonato, —NR⁴₂, —NHC(=O)alquilo(C₁-C₆), sulfamilo, —OC(=O)alquilo(C₁-C₃), —Oalquilen(C₂-C₆)—N (alquilo(C₁-C₆))₂ y —CF₃.

40 De conformidad con una subrealización preferida, se proporcionan compuestos de fórmula I, donde cada V se selecciona independientemente del grupo que consiste en



45 —C(=O)—, —C(=S)—, S(=O)—, —SO₂—, —C(=O)O—; —C(=O)NR⁴—, —C(=S)NR⁴— y —SO₂NR⁴—.

De conformidad con una subrealización más preferida, se proporcionan compuestos de fórmula I, donde cada V se selecciona independientemente del grupo que consiste en



5

—C(=O)—, —C(=S)—, —S(=O)—, —SO₂—, —C(=O)O—; —C(=O)NR⁴—, —C(=S)NR⁴— y —SO₂NR⁴—.

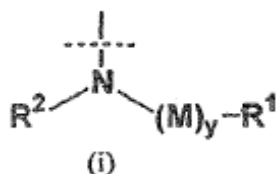
De conformidad con otra subrealización, se proporcionan compuestos de fórmula I, donde Z tiene una configuración de L absoluta.

Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen, por ejemplo, los siguientes compuestos y sus sales:

- 10 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)]benzamido-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(acetoxiacetamido)-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(trietilamonioacetamido)-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[tri-(2-hidroxiethylamonio)acetamido]-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-metil-2-hidroxiopropionamido)-4-metoxibencilsulfona;
 15 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-metil-2-acetoxopropionamida)-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-acetoxipropionamido)-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(trifluoroacetamido)-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(trifluorometanosulfonamido)-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[3-(3-carboxipropanoiloxi)acetamido]-4-metoxibencilsulfona;
 20 Sal disódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(fosfonatoacetamido)-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(metoxicarbonilamino)-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,2-difluoromalonomido)-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(pentafluoropropionamido)-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(metil-2,2-difluoromalonomido)-4-metoxibencilsulfona;
 25 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,2-difluoromalonomido)-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(dimetilamino- α,α -difluoroacetamido)-4-metoxibencilsulfona; y
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,2,3,3-tetrafluorosuccinamido)-4-metoxibencilsulfona.

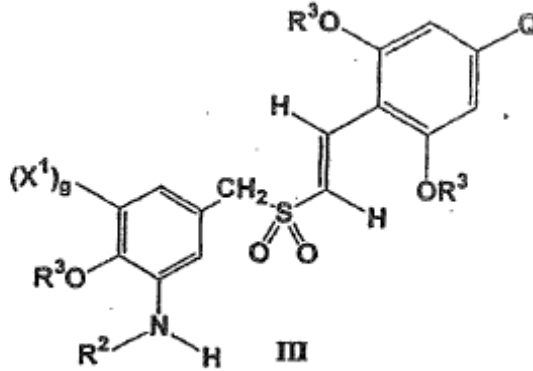
De conformidad con una primera realización de la invención de fórmula I,

30 X es



35 e y es 0; y R² es —H.

De conformidad con una subrealización, a continuación se proporcionan compuestos de fórmula III:



donde:

5 g es 0 o 1;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-alquilo(C_1-C_6)$ y $arilalquilo(C_1-C_3)$, donde $-R^2$ y $-(M)_y-R^1$ opcionalmente pueden estar unidos en forma covalente para formar un heterociclo sustituido o no sustituido de 5, 6 o 7 miembros;

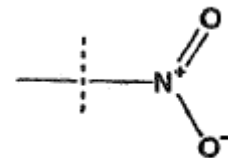
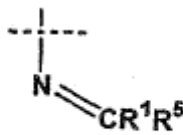
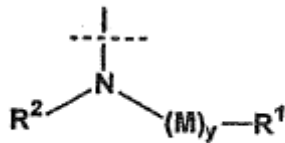
cada R^3 se selecciona independientemente de $-alquilo(C_1-C_6)$;

10 cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$ y $-alquilo(C_1-C_6)$;

Q se selecciona del grupo que consiste en $-H$, $-alcoxi(C_1-C_6)$, halógeno, $-alquilo(C_1-C_6)$ y $-NR^4_2$; y

X^1 se selecciona del siguiente grupo que consiste en (i), (ii) y (iii):

15

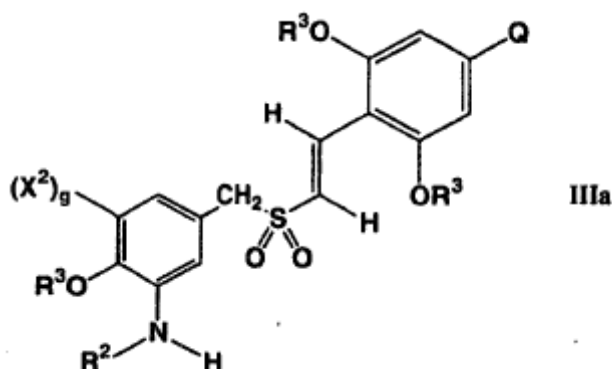


20

X^1 puede estar opcionalmente protegido con uno o más grupos protectores químicos durante la síntesis de los compuestos.

Los grupos protectores apropiados serán estables en las reacciones diseñadas para derivar el grupo 3-amino de fórmula III. Posteriormente, dichos grupos protectores podrán retirarse opcionalmente para regenerar el X^1 .

En otra subrealización, se proporcionan compuestos de fórmula IIIa:



donde X^2 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{NO}_2$ y $-\text{NH}_2$, donde dicho $-\text{NH}_2$ está opcionalmente protegido por un grupo protector químico.

5 La estrategia para sintetizar compuestos de fórmula I implica la derivación de un grupo amino primario o secundario en la posición 3 de la fórmula IIIa. Dichas derivaciones del grupo 3-amino incluyen, por ejemplo, reacciones para formar carboxamidas, sulfonamidas, alquilaminas, heterociclos que contienen nitrógeno, iminas, guanidinas, ureas, amidinas y aminocetonas.

10 El intermediario de fórmula IIIa también incorpora un grupo nitro o un grupo amino protegido en la posición 5. En la estrategia sintética, este sustituyente de posición 5 funciona como un segundo grupo amino latente. El uso de esta estrategia de grupo protector permite la derivación diferencial de estos dos grupos amino, es decir, el grupo 3-amino de fórmula IIIa y la porción en la posición 5 que es inerte a las condiciones de derivación del grupo 3-amino. Por lo tanto, la ruta sintética primero implica la derivación del grupo 3-amino, seguida de la conversión del sustituyente en posición 5 en un grupo amino, ya sea a través de (a) la desprotección, si X^2 es una amina protegida, o (b) la reducción química, si X^2 es un grupo nitro. Por lo tanto, desde un punto de vista retrosintético, la ruta sintética permite una derivación diferencial de dos grupos amino, uno en la posición 5 que está protegido (ya sea por un grupo protector químico o por estar en un estado de oxidación del nitrógeno) y, por ende, es inerte a las condiciones de derivación del grupo 3-amino. Los grupos protectores químicos adecuados para la amina protegida en la posición 5 incluyen, por ejemplo, bencilo, 2,4-dimetoxibencilo y benciloxicarbonilo (CBZ). De forma similar, cuando X^2 es $-\text{NO}_2$, el grupo 3-amino puede ser derivado de la manera indicada. Posteriormente, el grupo $-\text{NO}_2$ puede de manera opcional reducirse químicamente para formar el correspondiente grupo 5-amino mediante varios procesos conocidos por los entendidos en la técnica.

25 Posteriormente, el grupo 5-amino, generado por reducción de un grupo 5-nitro o por eliminación de un grupo protector de un compuesto 5-amino protegido, se deriva opcionalmente. La derivación del grupo 5-amino puede ser igual o diferente a la derivación del grupo 3-amino.

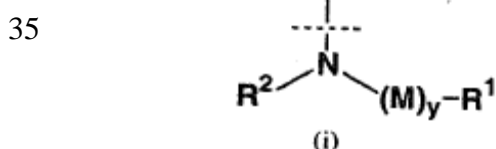
De conformidad con una subrealización de los compuestos de fórmula IIIa previamente mencionados, se proporcionan compuestos donde Q es $-\text{alcoxi}(\text{C}_1\text{-C}_6)$.

De conformidad con otra subrealización de fórmula IIIa, Q es $-\text{OCH}_3$.

30 De conformidad con otra subrealización de fórmula IIIa, R^3 es $-\text{CH}_3$. Uno de estos compuestos es (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-aminobencilsulfona.

De conformidad con una segunda realización de la invención de fórmula I,

X es

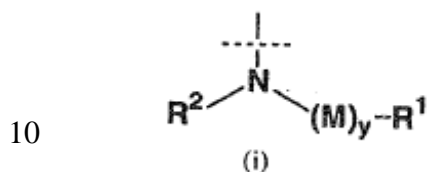


y R² es —H, y es 0; y

R¹ se selecciona de un grupo que consiste en arilo no sustituido, arilo sustituido, heterocíclico sustituido, heterocíclico no sustituido, —CO₂R⁵, —C(=O)NR⁴₂, —CHR⁶R⁷₁, —C(=NH)—NR⁴₂ y una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000.

5 De conformidad con una tercera realización de la invención de fórmula I,

X es

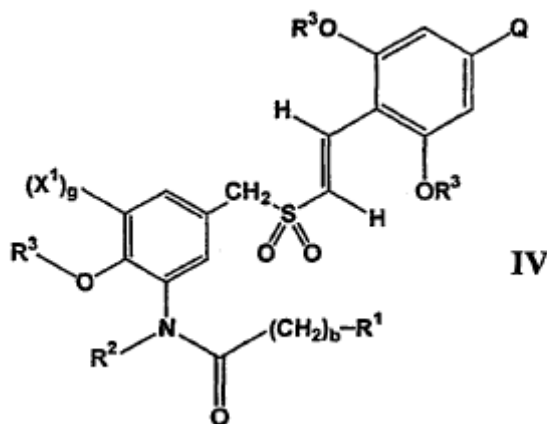


e y es 1; M es —(CH₂)_a—V—(CH₂)_b—; y V es —C(=O)—.

De conformidad con una subrealización, se proporcionan los compuestos de la fórmula IV que se muestra a continuación y sus sales:

15

20



25

Los compuestos preferidos de fórmula IV incluyen, por ejemplo, los siguientes compuestos y sus sales:

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboxiacetamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3,5-dinitrobenzamido)-4-metoxibencilsulfona;

30 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3,5-diaminobenzamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(cloroacetamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(4-metilpiperacil)acetamido]-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(benzamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-nitrobenzamido)-4-metoxibencilsulfona;

35 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-aminobenzamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(acetamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(dimetilaminoacetamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(hidroxiacetamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-hidroxiopropionamido)-4-metoxibencilsulfona

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(piridinio-1-il)acetamido-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(etilmalonamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(glutaramido)-4-metoxibencilsulfona

5 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(metilsuccinamido)-4-metoxibencilsulfona;

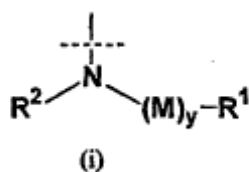
(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(succinamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3-clorosuccinamido)-4-metoxibencilsulfona; y

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(aminoacetamido)-4-metoxibencilsulfona;

o una sal de ese compuesto.

10 De conformidad con una cuarta realización de la invención de fórmula I; X es

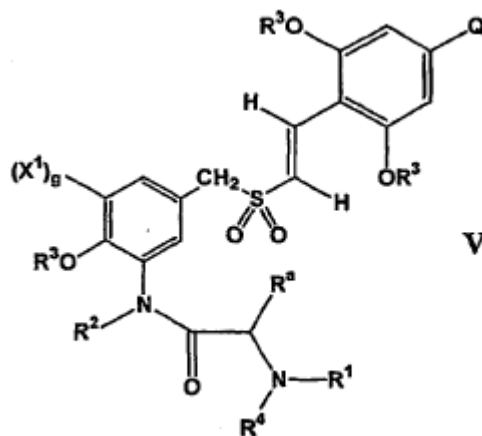


15

e y es 1; y M es -Z-

De conformidad con una subrealización, se proporcionan los compuestos de fórmula V y sus sales:

20



25

30

donde:

35 cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -CH₃, -(CH₂)₃-NH-C(NH₂)(=NH), -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂COOH, -CH₂SH, -(CH₂)₂C(=O)-NH₂, -(CH₂)₂COOH, -CH₂-(2-imidazolilo), -CH(CH₃)-CH₂-CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂-S-CH₃, fenilo, CH₂-fenilo, -CH₂-OH, -CH(OH)-CH₃, -CH₂-(3-indolilo), -CH₂-(4-hidroxifenilo), -CH(CH₃)₂ y -CH₂-CH₃; e incluye compuestos donde R^a y R¹ se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros;

Los anillos heterocíclicos formados por la combinación de R^a y R¹ incluyen por ejemplo: pirrolidina, hidroxipirrolidina, piperidina, homopiperidina y tiazolidina.

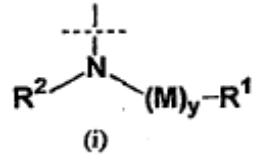
Los compuestos preferidos de fórmula V incluyen, por ejemplo, los siguientes compuestos y sus sales:

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-L-lisinamida;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-L-serinamida; y
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-D-serinamida.

De conformidad con una quinta realización de la invención de fórmula I:

5

X es

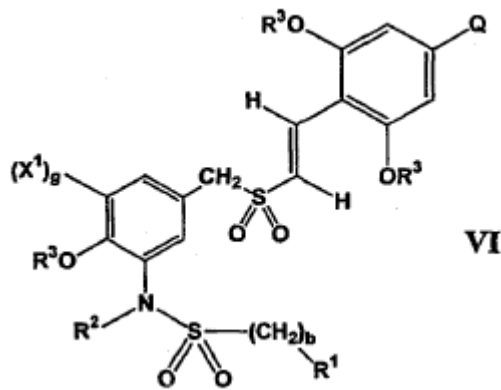


10

e y es 1; M es $-(CH_2)_a-V-(CH_2)_b-$; y V es $-SO_2-$.

De conformidad con una subrealización, se proporcionan los compuestos de fórmula VI y sus sales:

15



20

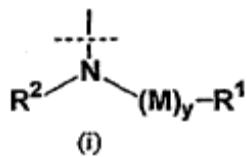
Los compuestos de fórmula VI incluyen, por ejemplo, los siguientes compuestos y sus sales:

25

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-carboximetilsulfamil-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-metoxibencenosulfamil)-4-metoxibencilsulfona;
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,4-dinitrobencenosulfamil)-4-metoxibencilsulfona; y
 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,4-diaminobencenosulfamil)-4-metoxibencilsulfona.

De conformidad con la sexta realización de la invención de fórmula I, X es:

30

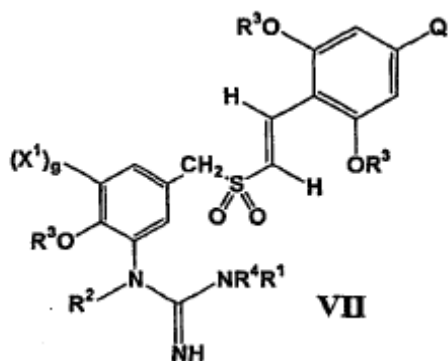


35

e y es 0 y R¹ es $-C(=NH)-NR^4_2$.

De conformidad con una subrealización, se proporcionan los compuestos de fórmula VII y sus sales:

5

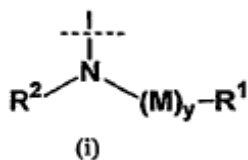


10

Uno de dichos compuestos es (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-guanidino-4-metoxibencilsulfona o una de sus sales.

De conformidad con una séptima realización de la invención de fórmula I, X es:

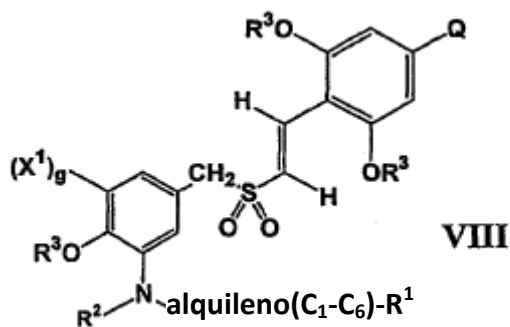
15



e y es 1; y M es —alquileo(C₁-C₆)—.

De conformidad con una subrealización, se proporcionan los compuestos de fórmula VIII y sus sales:

20



25

Los compuestos ejemplares de fórmula VII incluyen, por ejemplo:

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(N-metilamino)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(1-carboxietil)amino-4-metoxibencilsulfona racémica;

30

D-(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(1-carboxietil)amino-4-metoxibencilsulfona;

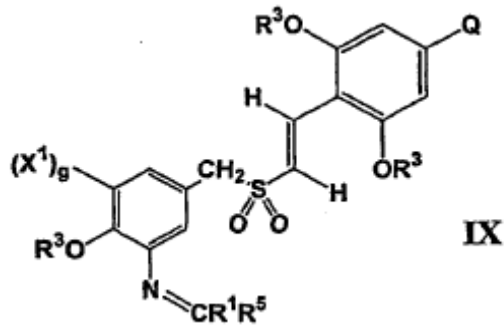
L-(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(1-carboxietil)amino-4-metoxibencilsulfona; y

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboximetilamino)-4-metoxibencilsulfona y sus sales.

De conformidad con una octava realización de la invención de fórmula I, se proporcionan compuestos de fórmula IX y sus sales:

35

5

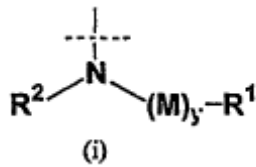


10

Uno de dichos compuesto es (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-nitrofenilimino)-4-metoxibencilsulfona o una de sus sales.

De conformidad con una novena realización de la invención de fórmula I, X es

15

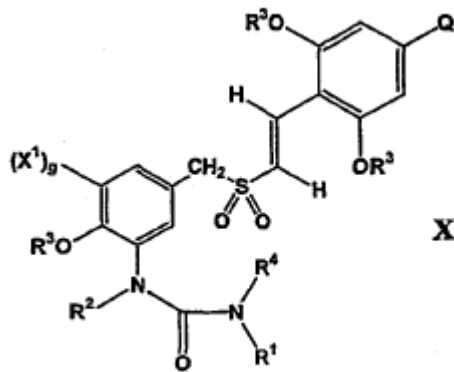


e y es 1; M es $-(CH_2)_a-V-(CH_2)_b-$; y V es $-C(=O)NR^4-$.

20

De conformidad con una subrealización, se proporcionan los compuestos de fórmula X y sus sales:

25

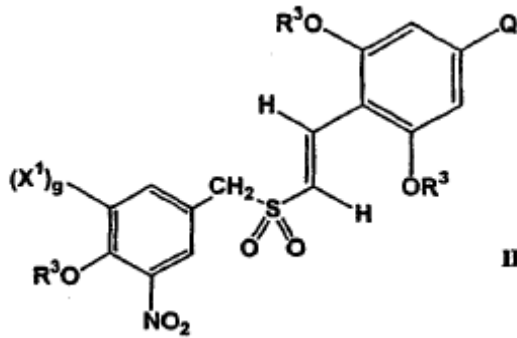


30

Un compuesto ejemplar de fórmula X es (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-ureido-4-metoxibencilsulfona o una de sus sales.

De conformidad con una décima realización de la invención de fórmula I, se proporcionan compuestos de fórmula II y sus sales:

35



donde:

g es 0 o 1;

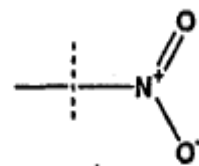
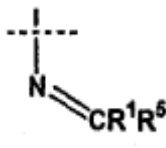
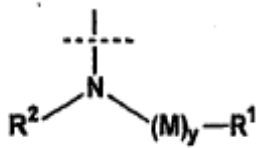
5 cada R^3 se selecciona independientemente de —alquilo(C₁-C₆);

cada R^4 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en —H y —alquilo(C₁-C₆);

Q se selecciona de un grupo que consiste en —H, —alcoxi(C₁-C₆), halógeno, —alquilo(C₁-C₆) y —NR₂⁴; y

X¹ se selecciona del siguiente grupo que consiste en (i), (ii) y (iii):

10



15

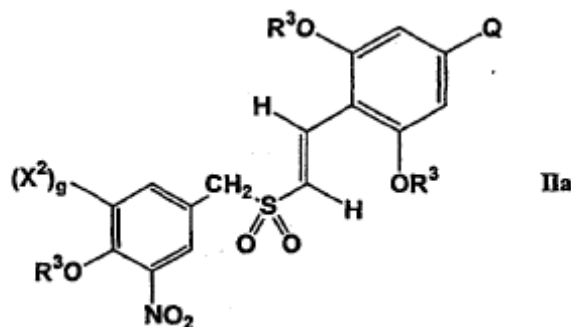
X¹ puede estar opcionalmente protegido con uno o más grupos protectores químicos durante la síntesis de los compuestos.

Los grupos protectores apropiados serán estables para las reacciones diseñadas para derivar el grupo 3-amino de fórmula III. Posteriormente, dichos grupos protectores se eliminan opcionalmente para regenerar el X¹.

20

En otra subrealización, se proporcionan los siguientes compuestos de fórmula IIa:

25



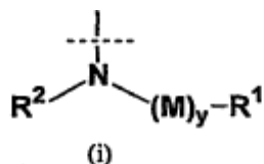
30

donde X² se selecciona del grupo que consiste en —NO₂ y —NH₂, protegidos opcionalmente por un grupo protector químico.

Un compuesto de fórmula IIa es (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-nitrobencilsulfona o una de sus sales.

De conformidad con una undécima realización de la invención de fórmula I, X es

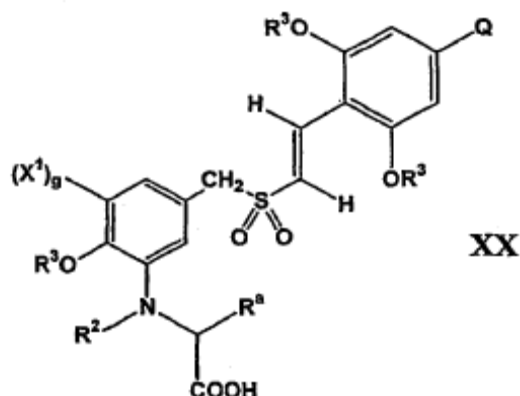
5



10 e y es 0; R¹ es —CHR⁶R⁷; R⁶ es CO₂R⁵ y R⁷ es R^a;

De conformidad con una subrealización, se proporcionan compuestos de fórmula XX y sus sales:

15



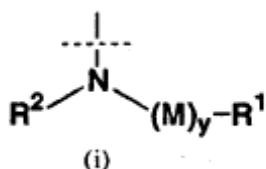
20

Los compuestos ejemplares de fórmula XX son (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(1-carboxietil)amino-4-metoxibencilsulfona y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-carboximetilamino-4-metoxibencilsulfona, o sus sales.

25 Los compuestos preferidos son las sales sódicas y de potasio de (E)-2,4,6- trimetoxiestiril-3-carboximetilamino-4-metoxibencilsulfona, especialmente la sal sódica.

De conformidad con una duodécima invención de fórmula I, X es

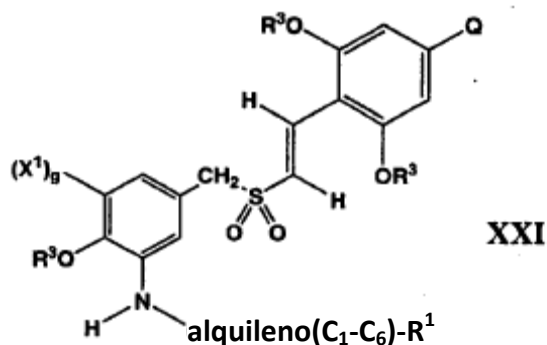
30



e y es 1; y M es —alquileo(C₁-C₆)—;

De conformidad con una subrealización, se proporcionan los compuestos de fórmula XXI y sus sales:

35



Los compuestos ejemplares de fórmula XXI son:

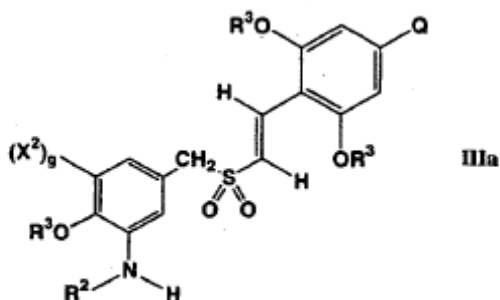
(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3-carboxipropilamino)-4-metoxibencilsulfona;

5 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-carboximetilamino)-4-metoxibencilsulfona;

o una sal de dicho compuesto.

De conformidad con otras realizaciones de la invención, se proporcionan procesos para preparar compuestos de conformidad con la fórmula I. En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I que incluya

10 (1) acoplamiento de un compuesto de fórmula IIIa o una de sus sales:



20 donde X² se selecciona de un grupo que consiste en —NO₂ y —NH₂, opcionalmente protegido con un grupo protector químico,

con un compuesto de fórmula XI:

R¹—A XI

25 donde uno o más grupos funcionales que abarcan R¹ están opcionalmente protegidos por grupos protectores químicos; y

donde A es una porción que contiene un centro reactivo electrófilo y dicha porción se selecciona de un grupo que consiste en:

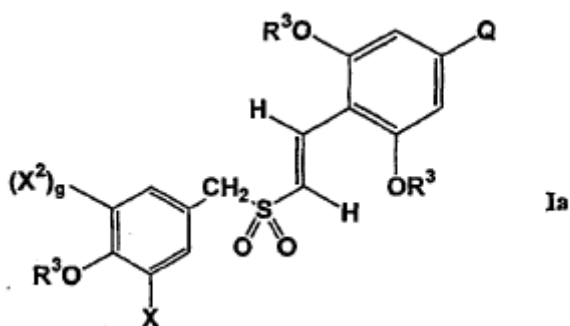
30 (a) una porción de alquilo con un grupo saliente, por ejemplo, una porción como haluro, mesilato o tosilato;

(b) una porción de haluro de arilo o una porción de pseudo haluro de arilo;

(c) una porción de ácido carboxílico activado con un grupo saliente, por ejemplo, una porción de cloruro de ácido carboxílico o una porción de anhídrido de ácido carboxílico;

- (d) una porción de ácido sulfónico activado con un grupo saliente, por ejemplo, una porción de cloruro de sulfonilo;
- (e) una porción de ácido carbámico activado con un grupo saliente, por ejemplo, una porción de cloruro de carbamilo;
- (f) una porción de cianato, por ejemplo, cianato de potasio:
- 5 (g) una porción de aldehído o cetona, o un hidrato de estos, o un cetal o acetal de estos;
- (h) una porción de ácido carboxílico o una porción de aminoácido, donde se emplea un agente de acoplamiento de amida en la reacción,
- 10 (i) una porción que es el producto de reacción de la reacción de una porción de tiourea sustituida y una sal de 1-metil- o 1-fenil-2-halopiridinio, preferentemente yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, donde el yoduro también se conoce como reactivo de Mukaiyama;

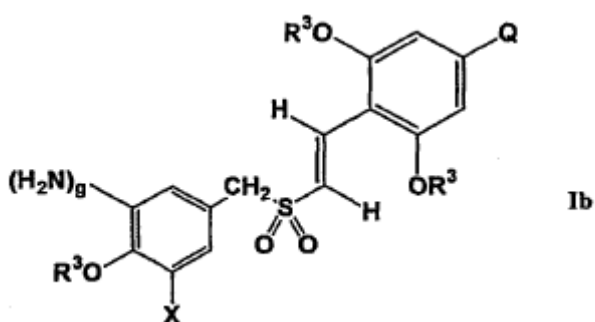
para formar un compuesto de fórmula Ia:



(2) opcionalmente:

- (a) cuando $-X^2$ está $-NH_2$ protegido con un grupo protector, eliminar dicho grupo protector de $-X^2$ para proporcionar un compuesto de fórmula Ib; o
- 25 (b) cuando $-X^2$ es $-NO_2$, reducir químicamente dicho $-NO_2$;

para formar un compuesto de fórmula Ib:



(3) opcionalmente acoplar dicho compuesto de fórmula Ib o una de sus sales con un compuesto de fórmula XI:

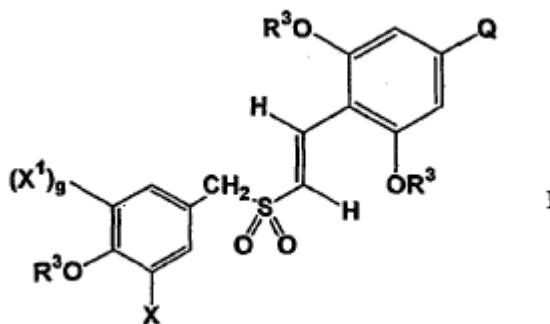
$R^1-A XI$

donde uno o más grupos funcionales que comprenden R^1 están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y A es como se definió anteriormente; y

(4) opcionalmente eliminar dichas funcionalidades de protección de los grupos protectores que comprenden R^1 para formar un compuesto de fórmula I:

5

10



o una de sus sales.

15

En el proceso anterior de acoplamiento de compuestos de fórmula IIIa con compuestos de fórmula XI, y acoplamiento de compuestos de fórmula Ib con compuestos de fórmula XI, el electrófilo XI en el segundo acoplamiento puede ser igual o diferente al del primer acoplamiento. Los haluros que pueden incluir un componente de grupo saliente de la funcionalidad electrófila A son preferentemente cloro, bromo o yodo. El término "pseudo haluro" se refiere a una porción que se comporta como un haluro en reacciones de aminación catalizadas por paladio o níquel. Las porciones de pseudo haluro incluyen, por ejemplo, triflatos y mesilatos.

20

Las porciones de ácido carboxílico (h) incluyen, por ejemplo, aminoácidos portadores de grupos protectores opcionales en cualquier funcionalidad de alfa-aminoácido, funcionalidad amino de cadena lateral, funcionalidad de ácido carboxílico alfa, funcionalidad de ácido carboxílico de cadena lateral u otra funcionalidad de cadena lateral que requiere un grupo protector. Dichos aminoácidos pueden ser aminoácidos naturales o aminoácidos sintéticos, incluidos aminoácidos de configuración absoluta S o R.

25

Asimismo, en el proceso mencionado de acoplamiento de compuestos de fórmula IIIa con compuestos de fórmula XI, y acoplamiento de compuestos de fórmula Ib con compuestos de fórmula XI, el término "grupo protector" o "grupo protector químico" se refiere a un derivado de un grupo funcional químico que se utiliza para derivar las funcionalidades químicas que de lo contrario serían incompatibles con las condiciones de una reacción deseada. El grupo protector vuelve esta funcionalidad estable a las condiciones de reacción deseadas y puede eliminarse posteriormente para regenerar la funcionalidad desprotegida. Un ejemplo del uso de grupos protectores puede verse en una reacción común del grupo amino de un primer aminoácido con el grupo carboxilo de un segundo aminoácido para formar un enlace amida. Sin embargo, dado que cada reactivo contiene tanto un grupo funcional amino como un grupo funcional carboxilato, la reacción entre ambos (1) es inespecífica respecto de qué grupo amino reaccionará con qué grupo carboxilo y (2) está sujeta a polimerización dado que el producto de la reacción aún contiene ambas porciones reactivas. Un grupo protector en el carboxilato del primer aminoácido y un ácido de grupo protector en el grupo amino del segundo aminoácido servirán para limitar los reactivos a la única reacción deseada del grupo amino del primer aminoácido con el ácido carboxílico del segundo aminoácido y generarán un producto que no seguirá reaccionando porque ambas porciones reactivas restantes están bloqueadas por grupos protectores que pueden eliminarse posteriormente.

40

Toda funcionalidad química que comprende R^1 puede estar opcionalmente protegida con un grupo protector químico si dicho grupo protector es útil en la síntesis de los compuestos de fórmula I. Los grupos protectores apropiados para las funcionalidades que comprenden R^1 incluyen, por ejemplo, porciones como *tert*-butoxi carbonilo (t-Boc) o 9-fluorenil-metoxicarbonilo (Fmoc).

45

Asimismo, en el proceso anterior de acoplamiento de compuestos de fórmula IIIa con compuestos de fórmula XI, y acoplamiento opcional de compuestos de fórmula Ib con compuestos de fórmula XI, los reactivos de acoplamiento de amida (h) son compuestos utilizados para acoplar ácidos carboxílicos no activados con grupos amino, como la porción de anilino de un compuesto de fórmula I donde $-X$ es NH_2 (es decir, donde X es fórmula (i), y es O, R^1 es $-H$ y R^2 es $-H$). Dichos reactivos de acoplamiento de amida incluyen, por ejemplo, reactivos como diisopropilcarbodiimida y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU).

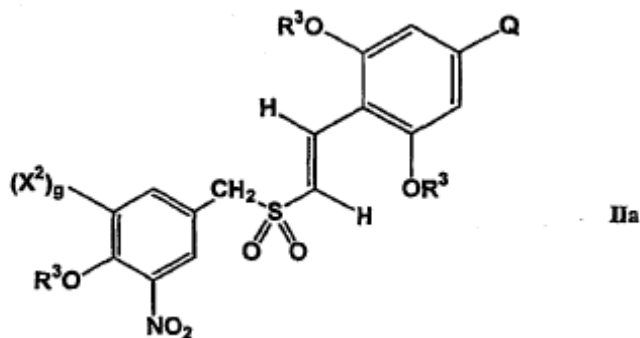
50

Siguiendo el proceso anterior de acoplamiento de compuestos de fórmula IIIa con compuestos de fórmula XI, y acoplamiento opcional de compuestos de fórmula Ib con compuestos de fórmula XI, opcionalmente se elimina todo grupo protector utilizado en la síntesis de un compuesto de fórmula I.

De conformidad con otra realización de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de conformidad con la fórmula IIIa que comprende:

(1) reducir químicamente un compuesto de conformidad con fórmula IIa; y

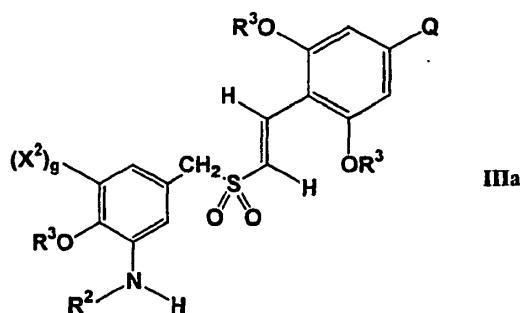
5



10

(2) alquilar opcionalmente la anilina resultante mediante cualquier alquilación de aminas apropiada;

15 para formar un compuesto de fórmula IIIa;



donde:

g es 0 o 1;

20 cada R³ se selecciona independientemente de —alquilo(C₁-C₆);

cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H y —alquilo(C₁-C₆);

Q se selecciona del grupo que consiste en —H, —alcoxi(C₁-C₆), halógeno, —alquilo(C₁-C₆) y —NR⁴₂; y

X² se selecciona del grupo que consiste en NO₂ y —NH₂, protegido opcionalmente con un grupo protector químico, o una sal de dicho compuesto.

25 El término “se reduce químicamente” o “reducción química” se refiere a una reacción química donde el reactivo que se reduce tiene una ganancia neta de electrones. En el proceso mencionado, una funcionalidad —NO₂ se reduce a una funcionalidad—NH₂. Esta reacción de reducción puede llevarse a cabo mediante diversos procedimientos conocidos por un entendido en química sintética. Dichos procedimientos incluyen, por ejemplo, la hidrogenación catalítica que utiliza un catalizador, como paladio o platino, y una fuente de hidrógeno, que puede ser, por ejemplo, la introducción de gas de H₂ o puede ser mediante un generador químico de hidrógeno como hidrazina. Otros procedimientos incluyen, por ejemplo, reactivos de metal y sales metálicas, como Sn⁰, Zn⁰, Fe⁰ y SnCl₂. Otros reactivos que cumplen con este tipo de reducción química incluyen, por ejemplo, reactivos de sulfito como el hidrosulfito de sodio.

30

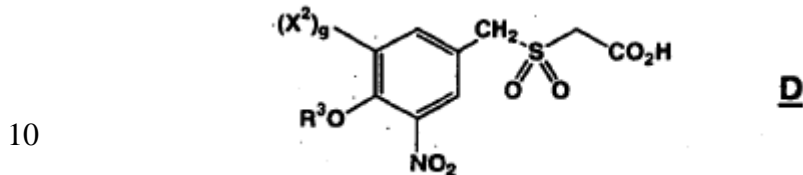
Las alquilaciones apropiadas de un nitrógeno de anilina incluyen:

35

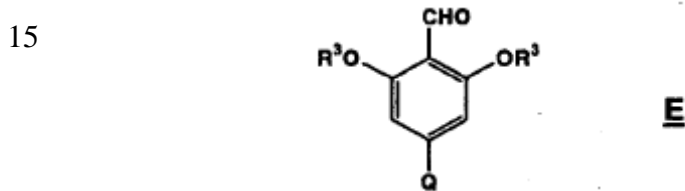
(a) alquilación con una porción de alquilo que contiene un grupo saliente como, por ejemplo, un haluro de alquilo o un mesilato de alquilo; o

(b) aminación reductiva, es decir, una reacción con un aldehído o una cetona en presencia de un agente reductor como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

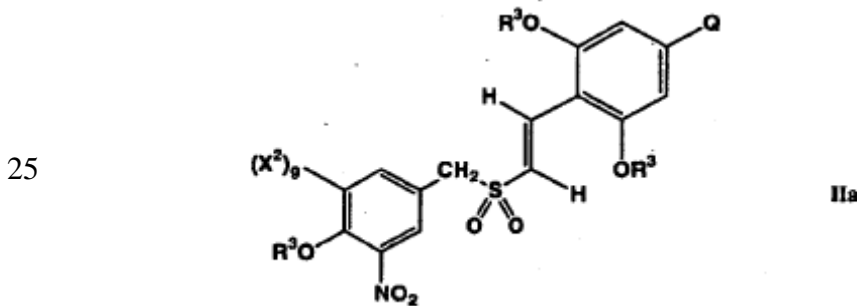
5 Los compuestos de fórmula IIa se pueden preparar mediante un proceso que consiste en la condensación de un compuesto de fórmula D.



con un compuesto de fórmula E



20 para formar un compuesto de fórmula IIa:



30 donde:

g es 0 o 1;

cada R³ se selecciona independientemente de —alquilo(C₁-C₆);

cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H y —alquilo(C₁-C₆);

35 Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H, —alcoxi(C₁-C₆), halógeno, —alquilo(C₁-C₆) y —NR⁴₂; o una sal de dicho compuesto; y

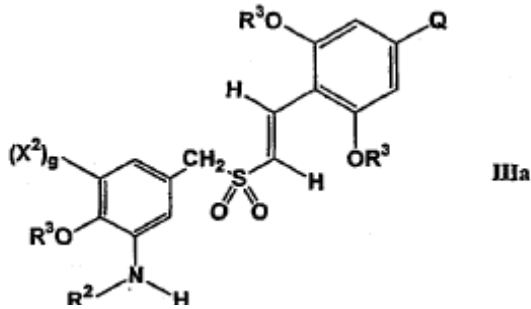
X² se selecciona independientemente del grupo que consiste en NO₂ y —NH₂, protegido opcionalmente con un grupo protector químico.

En otra realización, se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula IV. El proceso consiste en:

40

(1) acoplar un compuesto de fórmula IIIa

5



10 con un compuesto de fórmula XII

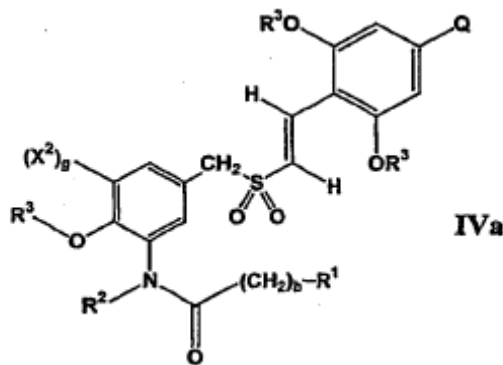


15 donde uno o más grupos funcionales que comprenden R¹ están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

donde A¹ es una porción de ácido carboxílico con un grupo saliente;

para dar un compuesto de fórmula IVa:

20



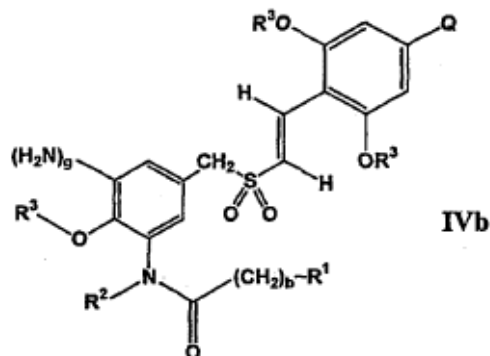
25

(2) opcionalmente:

(a) cuando —X² está —NH₂ protegido con un grupo protector, eliminar dicho grupo protector de —X² para proporcionar un compuesto de fórmula IVb; o

30 (b) cuando —X² es —NO₂, reducir químicamente dicho —NO₂ a —NH₂, para formar un compuesto de fórmula IVb:

35



(3) opcionalmente acoplar dicho compuesto de fórmula IVb o una de sus sales con un compuesto de fórmula XI:

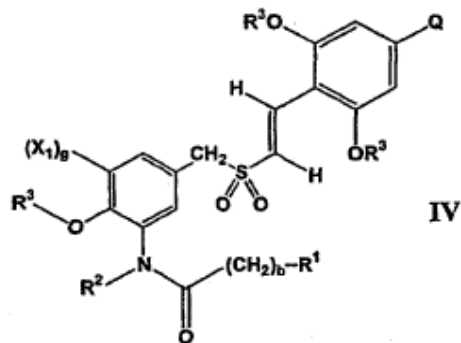
R¹—A XI

5 donde uno o más grupos funcionales que comprenden R¹ están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

donde A es una porción que contiene un centro reactivo electrófilo como se definió anteriormente; y

(4) opcionalmente eliminar dichas funcionalidades de protección de los grupos protectores que comprenden R¹ para formar un compuesto de fórmula IV o una de sus sales:

10



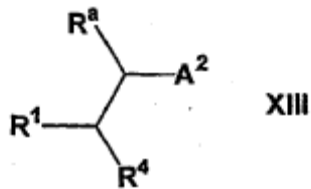
15

De conformidad con otra realización de la invención, se proporciona un proceso para producir un compuesto de conformidad con la fórmula V. El proceso comprende:

20

(1) acoplar un compuesto de fórmula IIIa con

(a) un compuesto de fórmula XIII



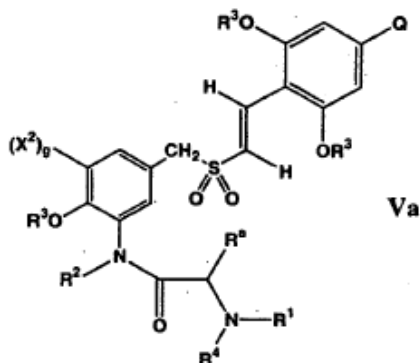
25

donde uno o más grupos funcionales que comprenden R¹ están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

donde A² es una porción de ácido carboxílico; y

(b) un reactivo de acoplamiento como diisopropilcarbodiimida, para formar un compuesto de fórmula Va:

30



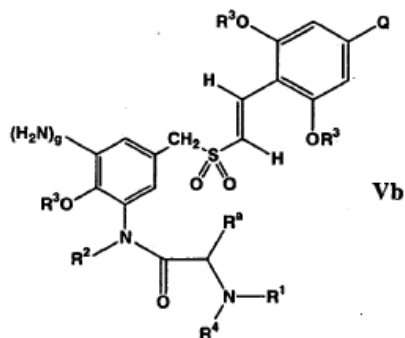
35

(2) opcionalmente:

(a) cuando $-X^2$ está $-NH_2$ protegido con un grupo protector, eliminar dicho grupo protector de $-X^2$ para proporcionar un compuesto de fórmula Vb; o

(b) cuando $-X^2$ es $-NO_2$, reducir químicamente dicho $-NO_2$ a $-NH_2$ para formar un compuesto de fórmula Vb:

5



10

(3) opcionalmente acoplar dicho compuesto de fórmula Vb o una de sus sales con un compuesto de fórmula XI:

15

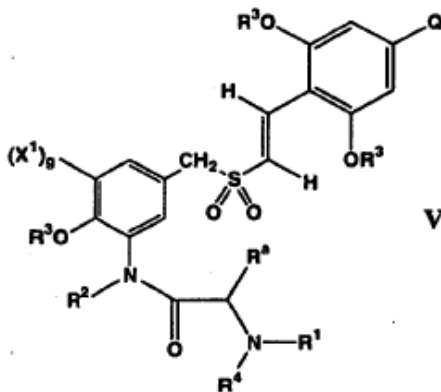
R^1-A XI

donde uno o más grupos funcionales que comprenden R^1 están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

20

donde A es una porción que contiene un centro reactivo electrófilo como se definió anteriormente; y

(4) opcionalmente eliminar dichos grupos protectores usados en la síntesis, como *terc*-butoxicarbonilo (t-Boc) o 9-fluorenil-metoxicarbonilo (Fmoc) para formar un compuesto de fórmula V, o una de sus sales:



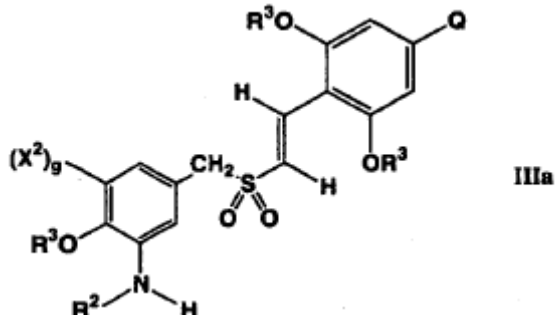
25

Los reactivos de acoplamiento de amida utilizados para acoplar porciones de ácido carboxílico no activado con grupos amino aromáticos, como el grupo 3-amino de compuestos de fórmula I, y los grupos amino asociados con sustituyentes de péptido de R^1 incluyen, por ejemplo, reactivos como diisopropilcarbodiimida (DIC) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU).

30

En otra realización de la invención, se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de conformidad con la fórmula VI, que comprende:

(1) acoplar un compuesto de fórmula IIIa:



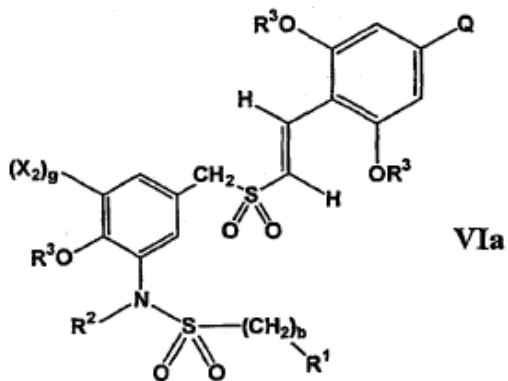
con un compuesto de fórmula XIV:



donde uno o más grupos funcionales que comprenden R^1 están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

15 donde A^3 es una porción de cloruro de sulfonilo;

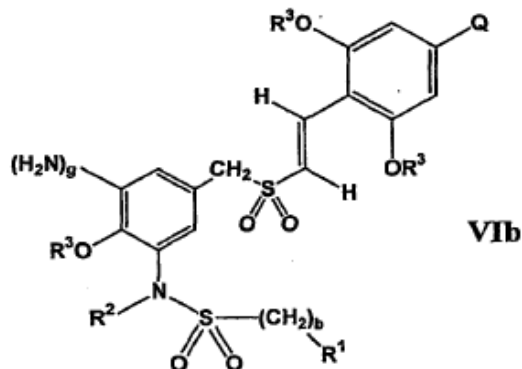
para dar un compuesto de fórmula VIa:



(2) opcionalmente:

20 (a) cuando $-X^2$ está $-NH_2$ protegido con un grupo protector, eliminar dicho grupo protector de $-X^2$ para proporcionar un compuesto de fórmula VIb; o

(b) cuando $-X^2$ es $-NO_2$, reducir químicamente dicho $-NO_2$ a $-NH_2$, para formar un compuesto de fórmula VIb:



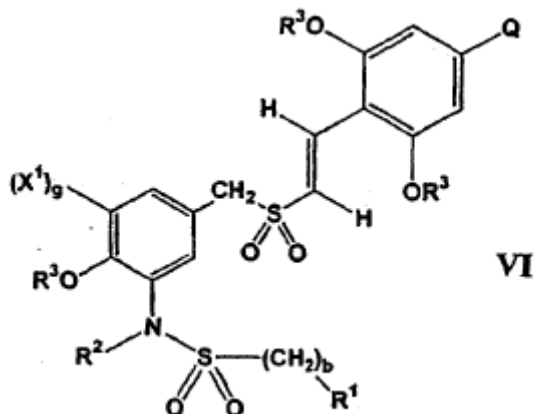
- (3) opcionalmente acoplar dicho compuesto de fórmula VIb o una de sus sales con un compuesto de fórmula XI:

R^1-A XI

5 donde uno o más grupos funcionales que comprenden R^1 están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

donde A comprende una porción que contiene un centro reactivo electrófilo como se definió anteriormente; y

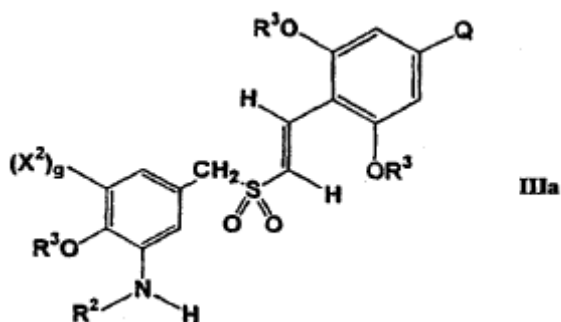
- (4) opcionalmente eliminar dichos grupos protectores para formar un compuesto de fórmula VI o una de sus sales:



10 En otra realización de la invención, se proporciona un proceso para producir un compuesto de conformidad con la fórmula VII que comprende:

- (1) acoplar un compuesto de fórmula IIIa

15



20

con un compuesto de fórmula XV:

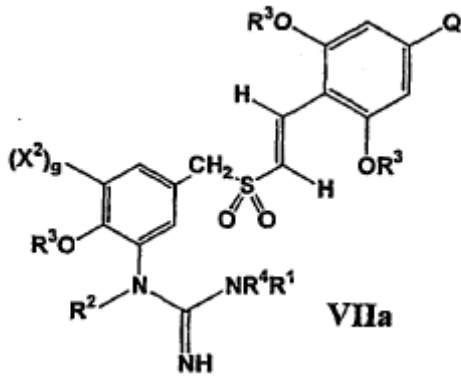
R^1-A^4 XV

25 donde uno o más grupos funcionales que comprenden R^1 están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

donde A^4 es una porción que es un producto intermedio reactivo de una tiourea sustituida, como N,N'-bis-(*terc*-butoxicarbonil)tiourea y una sal de 1-metil- o 1-fenil-2-halopiridinio, preferentemente yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio;

para dar un compuesto de fórmula VIIa:

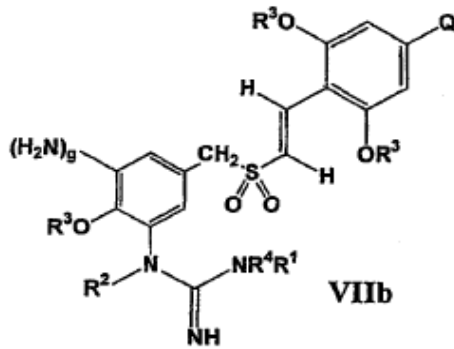
30



(2) opcionalmente:

(a) cuando $-X^2$ está $-NH_2$ protegido con un grupo protector, eliminar dicho grupo protector de $-X^2$ para proporcionar un compuesto de fórmula VIIb; o

5 (b) cuando $-X^2$ es $-NO_2$, reducir químicamente dicho $-NO_2$ a $-NH_2$ para formar un compuesto de fórmula VIIb:



10

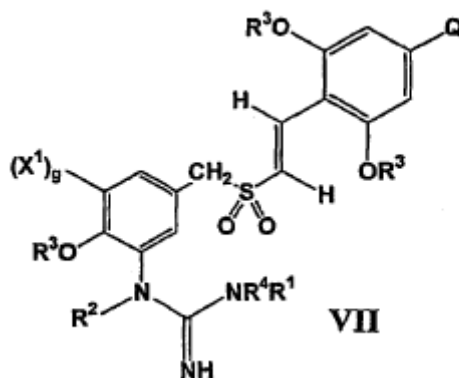
(3) opcionalmente acoplar dicho compuesto de fórmula VIIb o una de sus sales con un compuesto de fórmula XI:

15 **R¹-A XI**

donde uno o más grupos funcionales que comprenden R¹ están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

donde A comprende una porción que contiene un centro reactivo electrófilo, como se definió anteriormente; y

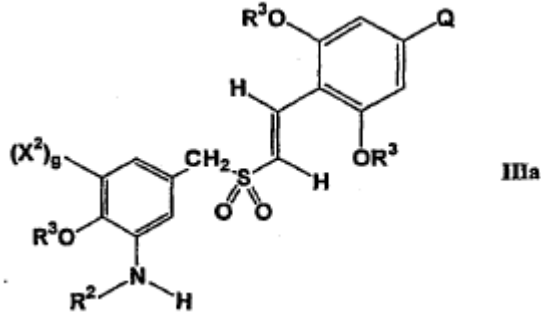
(4) opcionalmente eliminar dichos grupos protectores para formar un compuesto de fórmula VII o una de sus sales:



20

En otra realización de la invención, se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de conformidad con la fórmula VIII que comprende:

- (1) acoplar un compuesto de fórmula IIIa:



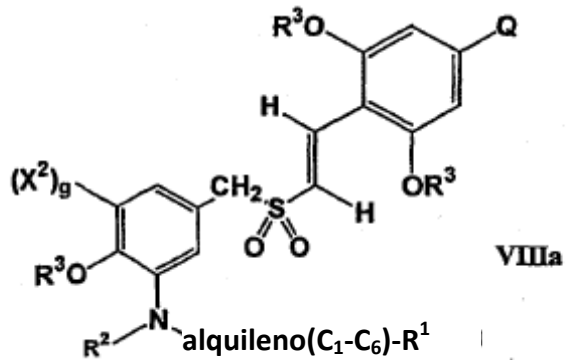
con un compuesto de fórmula XVI



- 15 donde uno o más grupos funcionales que comprenden R^1 están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

donde A^5 es una porción de alquilo con un grupo saliente;

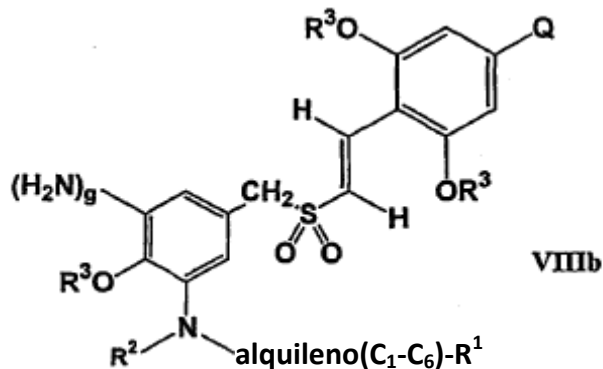
para dar un compuesto de fórmula VIIIa:



- (2) opcionalmente

(a) cuando $-X^2$ está $-NH_2$ protegido con un grupo protector, eliminar dicho grupo protector de $-X^2$ para proporcionar un compuesto de fórmula VIIIb; o

(b) cuando $-X^2$ es $-NO_2$, reducir químicamente dicho $-NO_2$ a $-NH_2$, para formar un compuesto de fórmula VIIIb:



(3) opcionalmente acoplar dicho compuesto de fórmula VIIIb o una de sus sales con un compuesto de fórmula XI:

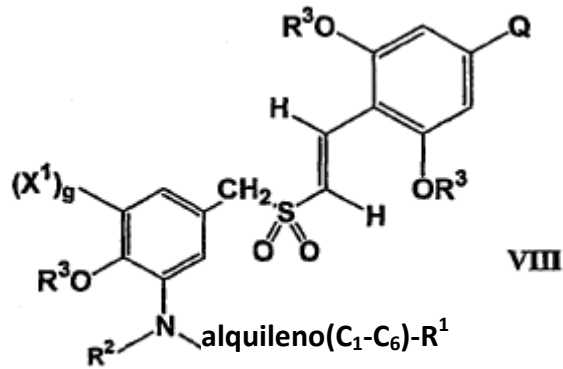
R¹—A XI

5 donde uno o más grupos funcionales que comprenden R¹ están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

donde A comprende una porción que contiene un centro reactivo electrófilo como se definió anteriormente; y

(4) opcionalmente eliminar dichos grupos protectores para formar un compuesto de fórmula VIII, o una de sus sales:

10



15

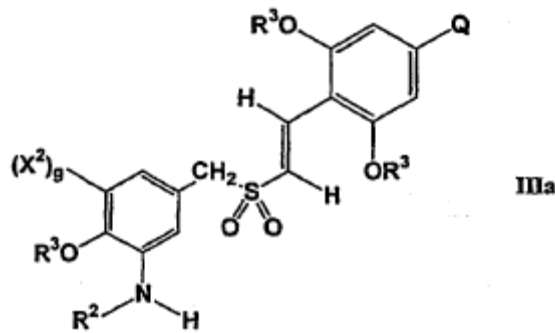
20

Los grupos salientes apropiados para porciones de alquilo incluyen, por ejemplo, grupos como haluros, mesilatos o tosilatos.

En otra realización de la invención, se proporciona un proceso un proceso para la producción de un compuesto de fórmula IX que comprende:

(1) acoplar un compuesto de fórmula IIIa

25



donde R² es —H;

con un compuesto de fórmula XVII

R¹—A⁶ XVII

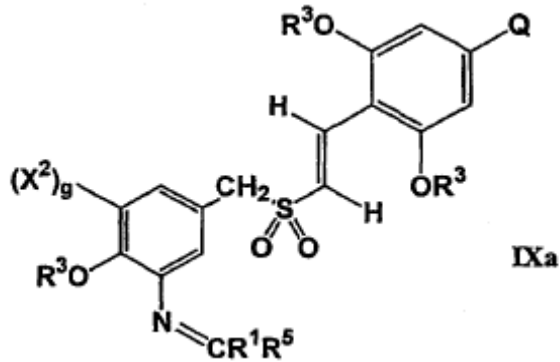
30

donde uno o más grupos funcionales que comprenden R¹ están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

donde A⁶ es una porción que contiene una porción de aldehído o cetona, un hidrato de estos, o un cetal o acetal de estos;

para dar un compuesto de fórmula IXa:

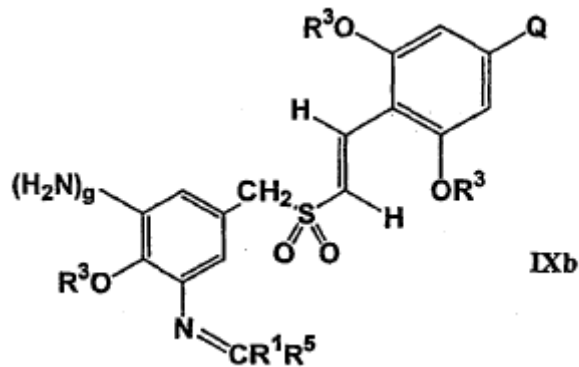
5



10 (2) opcionalmente

(a) donde $-X^2$ está $-NH_2$ protegido con un grupo protector, eliminar dicho grupo protector de $-X^2$ para proporcionar un compuesto de fórmula IXb; o

(b) cuando $-X^2$ es $-NO_2$, reducir químicamente dicho $-NO_2$ a $-NH_2$, para formar un compuesto de fórmula IXb:



15

(3) opcionalmente acoplar dicho compuesto de fórmula IXb o una de sus sales con un compuesto de fórmula XI:

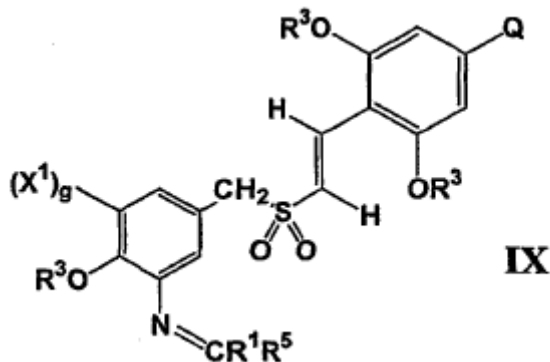
R^1-A XI

donde uno o más grupos funcionales que comprenden R^1 están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

20 donde A comprende una porción que contiene un centro reactivo electrófilo como se definió anteriormente; y

(4) opcionalmente eliminar dichos grupos protectores para formar un compuesto de fórmula IX, o una de sus sales:

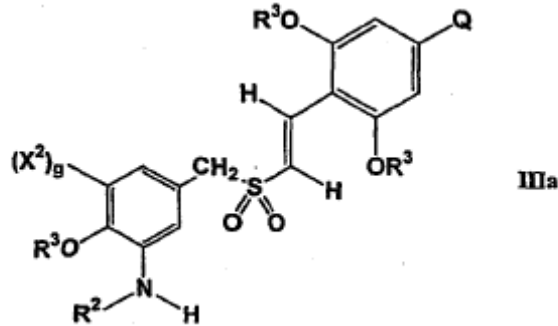
25



30

En otra realización de la invención, se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula X que comprende:

- (1) acoplar un compuesto de fórmula IIIa:



- 5 con un compuesto de fórmula XVIII

R¹—A⁷ XVIII

- 10 donde uno o más grupos funcionales que comprenden R¹ están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

donde

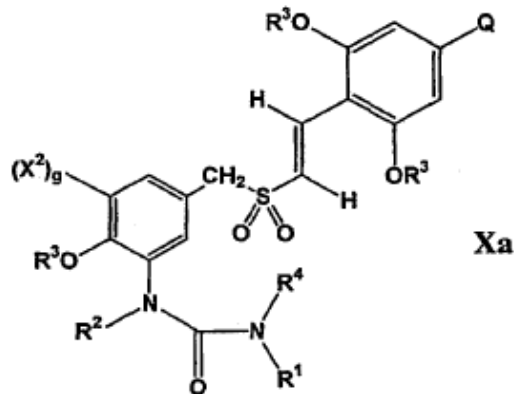
- (a) si A es una porción de cianato, entonces

R¹ se selecciona de un grupo que consiste en —H, alquilo(C₁ – C₆) y arilo; y

R⁴ es —H; y

- 15 (b) si A es una porción de ácido carbámico activado con un grupo saliente, entonces R¹ y R⁴ de la fórmula X son como se definió anteriormente;

para dar un compuesto de la fórmula Xa:

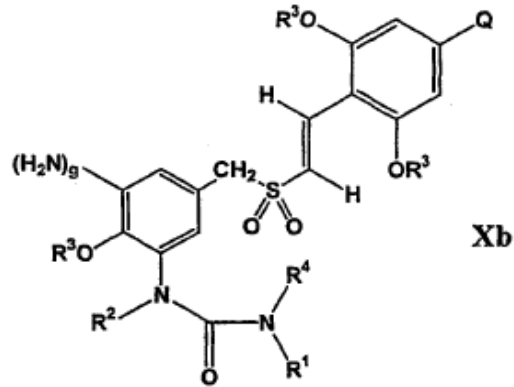


- (2) opcionalmente:

- 20 (a) donde —X² está —NH₂ protegido con un grupo protector, eliminar dicho grupo protector de —X² para proporcionar un compuesto de fórmula Xb; o

(b) cuando —X² es —NO₂, reducir químicamente dicho —NO₂ a —NH₂, para formar un compuesto de fórmula Xb:

5



10

(3) opcionalmente acoplar dicho compuesto 5-NH₂ de fórmula Xb o una de sus sales con un compuesto de fórmula XI:

R¹-A XI

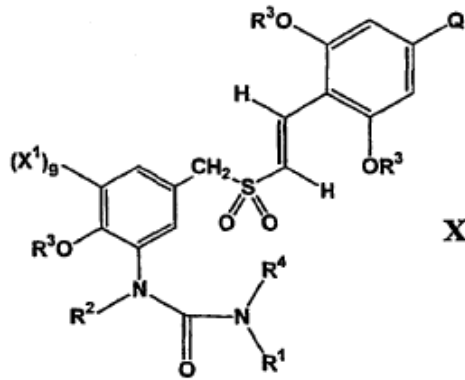
15

donde uno o más grupos funcionales que comprenden R¹ están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

donde A es una porción que contiene un centro reactivo electrófilo como se definió anteriormente; y

(4) opcionalmente eliminar dichos grupos protectores para formar un compuesto de fórmula X o una de sus sales:

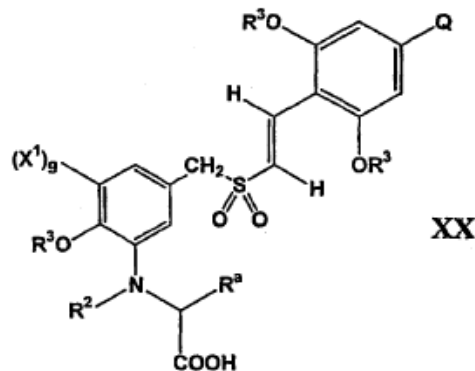
20



25

En otra realización, se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula XX:

30

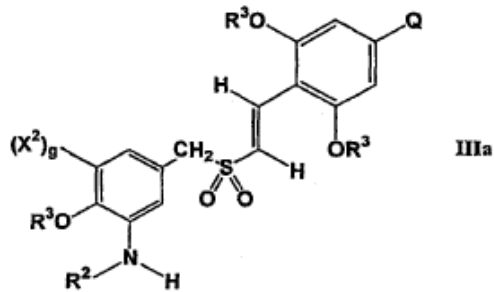


35

El proceso comprende:

(1) acoplar un compuesto de fórmula IIIa:

5



10

donde:

g es 0 o 1;

cada R³ se selecciona independientemente de —alquilo(C₁-C₆);

15 cada R⁴ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en —H y —alquilo(C₁-C₆);

Q se selecciona del grupo que consiste en —H, —alcoxi(C₁-C₆), halógeno, —alquilo(C₁-C₆) y —NR⁴₂; y

X² se selecciona del grupo que consiste en —NO₂ y —NH₂, protegido opcionalmente con un grupo protector químico;

o una sal de dicho compuesto;

con un compuesto de fórmula XIX:

20 **R¹—A⁸ XIX**

donde:

R¹ es —CHR⁶R⁷;

R⁶ es —CO₂alquilo(C₁-C₆);

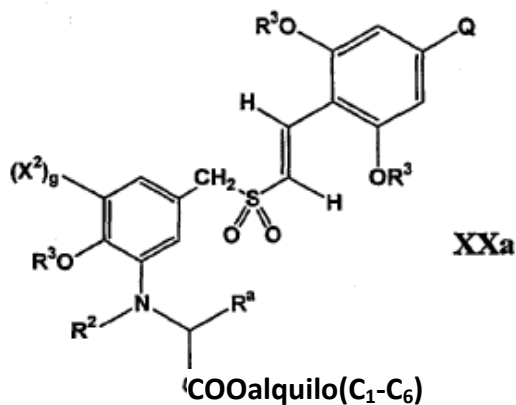
R⁷ es R^a; y

25 A⁸ es un grupo saliente;

donde uno o más grupos funcionales que comprenden R¹ están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos

para formar un compuesto de fórmula XXa:

30



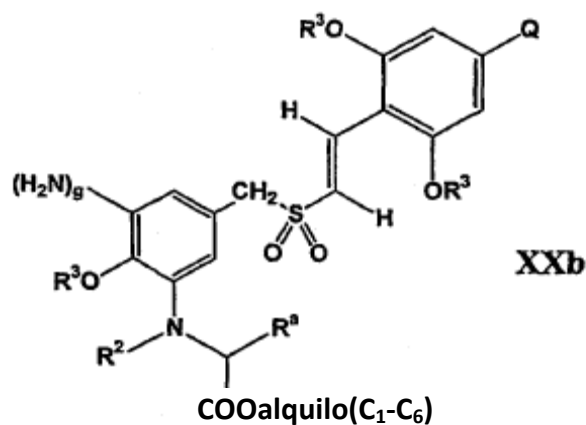
35

(2) opcionalmente:

(a) cuando $-X^2$ está $-NH_2$ protegido con un grupo protector, eliminar dicho grupo protector de $-X^2$ para proporcionar un compuesto de fórmula XXb; o

(b) cuando $-X^2$ es $-NO_2$, reducir químicamente dicho $-NO_2$ a $-NH_2$;

5 para formar un compuesto de fórmula XXb:



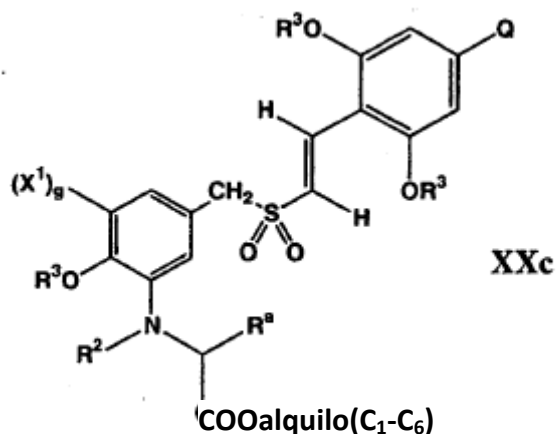
(3) opcionalmente acoplar dicho compuesto de fórmula XXb o una de sus sales con un compuesto de fórmula XI:

10 R^1-A XI

donde uno o más grupos funcionales que comprenden R^1 están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

donde A es una porción que contiene un centro reactivo electrófilo como se describió anteriormente; y

15 (4) opcionalmente eliminar dichas funcionalidades de protección de los grupos protectores que comprenden R^1 para formar un compuesto de fórmula XXc;



20
25
30 (5) reaccionar XXc con una base acuosa, preferentemente hidróxido de sodio, para proporcionar un compuesto de fórmula XX como la sal del ácido carboxílico, preferentemente sal sódica. El ácido libre de un compuesto de fórmula XX puede producirse por regeneración del ácido libre de la sal de

carboxilato mediante la reacción con un equivalente de un ácido como HCl acuoso o por ejecución de la hidrólisis del paso (5) mediante la reacción de un intermedio de XXc con un ácido acuoso.

Los grupos salientes apropiados para las porciones de alquilo, como los de los intermedios de XIX, incluyen, por ejemplo, grupos como haluros, mesilatos y tosilatos.

- 5 Aún en otra realización de la invención, se proporcionan los compuestos de esta invención o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso medicinal.

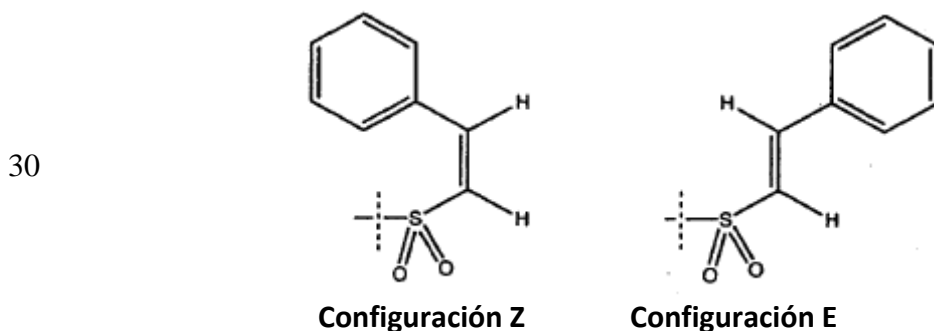
Se proporciona también una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de la fórmula I mencionada anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

- 10 De conformidad con otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un fármaco para el tratamiento de trastornos proliferativos, especialmente cáncer. El compuesto de conformidad con la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse solos o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un fármaco para tratar la apoptosis inducida de células tumorales en una persona con cáncer.

El compuesto de conformidad con la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse solos o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 Las bencilsulfonas de estirilo se caracterizan por la isomería cis-trans que resulta de la presencia de un doble enlace. Los compuestos se nombran de conformidad con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog, las Recomendaciones de la IUPAC de 1974, Sección E: Estereoquímica en *Nomenclature of Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, N.Y., 4ª ed., 1992, p. 127-138. Al utilizar este sistema de nomenclatura, los cuatro grupos con doble enlace se priorizan de conformidad con una serie de reglas. Luego, el isómero con los dos grupos de mayor prioridad del mismo lado del doble enlace se designa Z (por la palabra alemana "zusammen", que significa juntos). El otro isómero, donde los dos grupos de mayor prioridad están en lados opuestos del doble enlace, se designa E (por la palabra alemana "entgegen", que significa "opuestos"). Los compuestos de esta invención tienen la siguiente configuración E.



- 35 El término "acilo" se refiere a un radical de la fórmula general —C(=O)—R , donde —R es hidrógeno, hidrocarbilo, amino o alcoxi. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, acetilo (—C(=O)CH_3), propionilo ($\text{—C(=O)CH}_2\text{CH}_3$), benzoilo ($\text{—C(=O)C}_6\text{H}_5$), fenilacetilo ($\text{—C(=O)CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), carboetoxi ($\text{—CO}_2\text{Et}$) y dimetilcarbamoilo ($\text{—C(=O)N(CH}_3)_2$).

- 40 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia, salvo indicación en contrario, a un radical de hidrocarburo de cadena cíclica, ramificada o recta, incluso radicales múltiples o dobles, con un número designado de átomos de carbono (es decir, $\text{C}_1\text{—C}_6$ significa de uno a seis carbonos) y también incluye grupos cíclicos o de cadena recta o ramificada. Los ejemplos incluyen: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, ciclohexilo, y ciclopropilmetilo. El compuesto preferido es alquilo ($\text{C}_1\text{—C}_3$), especialmente etilo, metilo e isopropilo.

- 45 El término "alquilenno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia, salvo indicación en contrario, a un radical de hidrocarburo divalente cíclico, ramificado o recto.

- 50 El término "alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, hace referencia, salvo indicación en contrario, a un grupo alquilo con un número designado de átomos de carbono, como se definió anteriormente, conectado al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, como, por ejemplo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi (isopropoxi) y los mayores homólogos e isómeros. El compuesto preferido es alcoxi ($\text{C}_1\text{—C}_3$), especialmente etoxi y metoxi.

- 5 El término "alqueno", utilizado por sí solo o en combinación con otros términos, hace referencia, salvo indicación en contrario, a un grupo hidrocarburo cíclico, de cadena ramificada o de cadena recta con radical de hidrocarburo monoinsaturado o diinsaturado estable, con un número determinado de átomos de carbono. Los ejemplos incluyen vinilo, propenilo (alilo), crotilo, isopentenilo, butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y los mayores homólogos e isómeros. Un radical divalente derivado de un alqueno se ejemplifica con $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$.
- 10 El término "amina" o "amino" se refiere a los radicales de la fórmula general $-\text{NRR}'$, donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o de un radical hidrocarbilo, o donde R y R' se combinan para formar un heterociclo. Los ejemplos de grupos amino incluyen: $-\text{NH}_2$, metilamino, dietilamino, anilino, benzilamino, piperidina, piperazina e indolina.
- El término "carbamilo" se refiere al grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$, donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o de un radical hidrocarbilo, o donde R y R' se combinan para formar un heterociclo. Los ejemplos del grupo carbamilo incluyen: $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
- 15 El término "carboxialcoxi(C₁-C₃)" se refiere a un radical en donde el grupo carboxi $-\text{COOH}$ se adjunta a un carbono de un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene entre uno y tres átomos de carbono. Por lo tanto, el radical contiene hasta cuatro átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ y $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$.
- El término "cicloalquilo" se refiere a radicales alquilo que contienen anillos;
- 20 El término "heteroalquilo", por sí solo o en combinación con otro término, hace referencia, salvo indicación en contrario, a un radical de cadena recta o ramificada estable que consiste en el número indicado de átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por O, N y S, y donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El o los heteroátomos pueden ubicarse en cualquier posición dentro del grupo heteroalquilo, incluso entre el resto del grupo heteroalquilo y el fragmento al que están incorporados, así como incorporarse al átomo de carbono más distal del grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen: $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.
- 25 El término "heteroalqueno", por sí solo o en combinación con otro término, hace referencia, salvo indicación en contrario, a un radical hidrocarburo monoinsaturado o diinsaturado estable de cadena recta o ramificada que consiste en el número determinado de átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por O, N y S, y donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Pueden situarse hasta dos heteroátomos en forma consecutiva. Los ejemplos incluyen: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH}$.
- 30 El término "hidroxialquilo" se refiere a un radical alquilo donde uno o más átomos de carbono son sustituidos por hidroxilo. Los ejemplos incluyen: $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.
- 35 Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren, salvo indicación en contrario, a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.
- 40 El término "dialquilo(C₁-C₆)aminoalcoxi(C₂-C₆)" se refiere a $(\text{alquil})_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ donde las dos cadenas de alquilo conectadas al átomo de nitrógeno contienen, en forma independiente, entre uno y seis átomos de carbono, preferentemente entre uno y tres átomos de carbono, y n es un número entero entre 2 y 6. Preferentemente, n es 2 o 3. Más preferentemente, n es 2, y los grupos alquilo son metilo, es decir, el grupo es el grupo dimetilaminoetoxi, $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$.
- El término "fosfonato" se refiere al grupo $-\text{PO}(\text{OH})_2$.
- 45 El término "sulfamilo" se refiere al grupo $-\text{SO}_2\text{NRR}'$, donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o de un radical hidrocarbilo, o donde R y R' se combinan para formar un heterociclo. Los ejemplos de grupos sulfamilos incluyen: $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_6\text{H}_5)$.
- El término "aromático" se refiere a carbociclos o heterociclos con uno o más anillos poliinsaturados con $(4n+2)$ electrones π (π) deslocalizados con carácter aromático.
- 50 El término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, hace referencia, salvo indicación en contrario, a un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o más anillos (generalmente, uno, dos o tres anillos), donde dichos anillos pueden unirse en forma colgante, como un bifenilo, o pueden fusionarse, como naftalina. Los ejemplos incluyen fenilo, antracilo y naftilo.
- El término "aril-alquilo(C₁-C₃)" se refiere a un radical donde una cadena de alquilo con entre uno y tres carbonos se incorpora a un grupo arilo, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{H}_2-$ fenilo. De manera similar, el término "heteroaril-alquilo(C₁-C₃)"

se refiere a un radical donde una cadena de alquileo con entre uno y tres carbonos se une a un grupo heteroarilo, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ piridilo. El término "aril-alquilo(C₁-C₃) sustituido" se refiere a un radical aril-(alquiloC₁-C₃) donde se sustituye el grupo arilo. El término "heteroaril-alquilo(C₁-C₃) sustituido" se refiere a un radical heteroaril-alquilo(C₁-C₃) donde se sustituye el grupo heteroarilo.

- 5 El término "arileno", por sí solo o como parte de otro sustituyente, hace referencia, salvo indicación en contrario, a un radical arilo divalente. Los preferidos son los radicales fenilo divalentes, especialmente radicales fenilo divalentes 1,4.

- 10 El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", por sí solo o como parte de otro sustituyente, hace referencia, salvo indicación en contrario, a un sistema de anillos heterocíclico, multicíclico o monocíclico estable sustituido o no sustituido que contiene átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por N, O y S, y donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El sistema heterocíclico puede unirse a un heteroátomo o a un átomo de carbono que proporciona una estructura estable, salvo indicación en contrario.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a un heterociclo con carácter aromático.

- 15 Los ejemplos de heterociclos no aromáticos incluyen grupos monocíclicos, como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, pirazolidina, dioxolano, sulfolano, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4-dihidropiridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, homopiperazina, homopiperidina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-doxepina y hexametileneóxido.

- 20 Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen: piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, especialmente 2- y 4-pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, especialmente 2-pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, especialmente 3- y 5-pirazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

- 25 Los ejemplos de heterociclos policíclicos incluyen: indolilo, especialmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-indolilo, indolinilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, isoquinolilo, especialmente 1- y 5-isoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, especialmente 2- y 5-quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarina, dihidrocumarina, benzofurilo, especialmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-benzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzotienilo, especialmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, especialmente 2-benzotiazolilo y 5-benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, especialmente 2-bencimidazolilo, benzotiazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirrolizidinilo y quinolizidinilo.

- 30 Esta lista de porciones de heterociclilo y heteroarilo es a mero título enunciativo.

- 35 El término "heteroarileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia, salvo indicación en contrario, a un radical heteroarilo divalente. El compuesto preferido es heteroarileno monocíclico de cinco o seis miembros. Más preferentes aún son las porciones de heteroarileno que incluyen anillos heteroarilos divalentes seleccionados de piridina, piperazina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, tiazol, imidazol y oxazol.

El término "hidrocarbilo" se refiere a toda porción que incluye átomos de hidrógeno y de carbono únicamente.

- 40 El término "sustituido" significa que un átomo o un grupo de átomos han reemplazado al hidrógeno como sustituyente incorporado a otro grupo. Para los grupos arilo y heteroarilo, el término "sustituido" se refiere a cualquier nivel de sustitución, ya sea monosustitución, disustitución, trisustitución, tetrasustitución o pentasustitución, donde dicha sustitución está permitida. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible.

Donde un sustituyente es un grupo alquilo o alcoxi, la cadena de carbono puede ser recta, ramificada o cíclica. Se prefiere recta.

- 45 El término "anticuerpo" no solo abarca moléculas intactas de inmunoglobulina que se unen a antígenos, sino que incluye también fragmentos de unión a antígenos de estas, como fragmentos Fab, Fab' y F(ab')₂ o cualquier otro fragmento que retiene la capacidad de unión a antígenos de un anticuerpo intacto.

El término "anticuerpo humanizado" se refiere a un anticuerpo cuyas regiones determinantes de complementariedad (CDR) se derivan de una inmunoglobulina de especies no humanas y el resto de la molécula de anticuerpo se deriva de una inmunoglobulina humana.

- 50 El término "anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo que incluye una región variable y una región constante que se derivan de diferentes especies.

El término "anticuerpo quimérico humanizado" se refiere a un anticuerpo quimérico en donde al menos la región constante se deriva del ser humano.

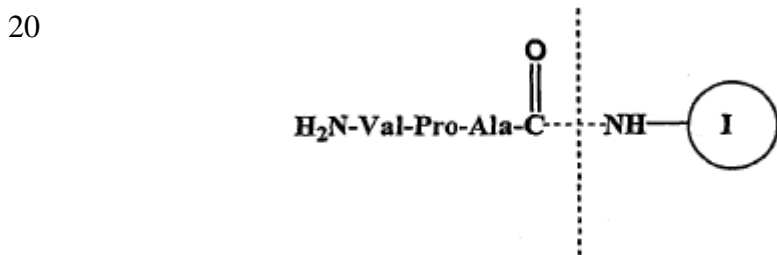
El término "anticuerpo policlonal mono específico" se refiere a la preparación de un anticuerpo que consiste en múltiples especies de anticuerpos con especificidad para un único antígeno.

5 El término "cantidad efectiva" hace referencia, en este contexto, a la cantidad de un compuesto de fórmula I que inhibe el crecimiento de células tumorales o, alternativamente, induce la apoptosis de células cancerígenas, preferentemente células tumorales, lo que deriva en un efecto citotóxico terapéuticamente útil y selectivo en las células proliferativas cuando se administra a un paciente que sufre de cáncer u otro trastorno que manifiesta una proliferación celular anormal.

10 El término "porción de péptido monovalente" se refiere a un radical péptido como sustituyente en una molécula de fórmula I. Dicho radical tiene una estructura química que se diferencia de la estructura del péptido correspondiente en que el componente estructural del péptido, es decir, un grupo amino alfa, un grupo amino de cadena lateral, un grupo carboxilo alfa o un grupo carboxilo de cadena lateral, formarán una funcionalidad diferente cuando se unan a la molécula que sustituirán. Por ejemplo, cuando un péptido como el que se muestra a continuación:

$\text{H}_2\text{N-Val-Pro-Ala-COOH}$

15 es un sustituyente de un compuesto de fórmula I y dicho péptido se acopla con un compuesto de fórmula I de forma que la porción de carboxilo de dicho péptido se acopla con una porción libre de amina en fórmula I, se produce una eliminación funcional de H_2O que deriva en la formación de un enlace amina. Como resultado práctico, el sustituyente de péptido monovalente correspondiente será como se muestra a la izquierda de la línea de puntos en la siguiente descripción del mencionado péptido enlazado a un compuesto de fórmula I:



25

Descripción de la figura

30 La figura 1 muestra el efecto de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboximetilamino)-4-metoxi-bencilsulfona en el crecimiento de células de las líneas celulares tumorales indicadas. Los valores se expresan como el porcentaje de células tratadas con fármacos que permanecen viables en comparación con células del mismo tipo tratadas con DMSO.

Descripción detallada de la invención

De conformidad con la presente invención, ciertos derivados de bencilsulfona de estirilo sustituida eliminan selectivamente varios tipos de células tumorales sin eliminar células normales.

35 Sin querer basarse en teoría alguna, se cree que los compuestos afectan la ruta de transducción de señales MAPK y por lo tanto afectan el crecimiento y la viabilidad de las células tumorales. La inhibición del crecimiento celular se asocia con la regulación de los tipos ERK y JNK de las MAPK. Sin querer basarse en teoría alguna, las sulfonas de estirilo de esta invención pueden bloquear la capacidad de fosforilación de las ERK-2.

Los compuestos de la invención inhiben la proliferación de células tumorales al inducir la muerte celular.

40 Se considera que los compuestos de la invención son efectivos contra un amplio espectro de tipos de cáncer de origen y subtipo histológico diverso. Los tipos de cáncer que estos compuestos pueden tratar incluyen, por ejemplo, los tipos de cáncer enumerados y descritos en el sitio web del Instituto Nacional del Cáncer "CancerNet": http://cancer.net.nci.nih.gov/pdq/pdq_treatment.shtml.

45 Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden utilizarse para eliminar células tumorales o neoplásicas metastásicas o primarias en cánceres con al menos los siguientes subtipos histológicos: sarcoma (cáncer del tejido conectivo y de otros tejidos de origen mesodérmico); melanoma (cáncer que deriva de melanocitos pigmentados); carcinoma (cáncer de origen epitelial); adenocarcinoma (cáncer de origen epitelial glandular); cáncer de origen neuronal (glioma/glioblastoma y astrocitoma) y neoplasias hematológicas, como las leucemias y los linfomas (por ejemplo, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfocítica crónica y la leucemia mielocítica crónica).

5 Estos compuestos también pueden utilizarse para eliminar células tumorales o neoplásicas metastásicas o primarias en cánceres que se originan en al menos los siguientes órganos o tejidos, independientemente del subtipo histológico: mama; tejidos del sistema urogenital masculino y femenino (por ejemplo, uretra, vejiga, próstata, testículos, ovarios, cuello del útero y vagina); pulmón; tejidos del sistema gastrointestinal (por ejemplo, estómago, intestino grueso y delgado, colon y recto); glándulas exócrinas, como el páncreas y la glándula suprarrenal; tejidos de la boca y el esófago; cerebro y médula espinal; riñón (renal); páncreas; sistema hepatobiliar (por ejemplo, hígado y vesícula biliar); sistema linfático; musculatura lisa y estriada; huesos y médula ósea; piel; y tejidos de los ojos.

10 Asimismo, se considera que estos compuestos son efectivos en el tratamiento de cánceres o tumores en cualquier estadio de desarrollo pronosticado, como lo miden, por ejemplo, los sistemas de estadificación "Overall Stage Groupings" (también llamado "Numeración romana") o TNM (tumor, nódulos y metástasis). Los sistemas de estadificación de pronóstico y las descripciones del estadio para un determinado cáncer son conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describen en el mencionado sitio web http://cancernet.nci.nih.gov/pdq/pdq_treatment.shtml. Los compuestos no eliminan células normales en concentraciones en que se eliminan células tumorales.

15 También se considera que los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos no cancerígenos. Los trastornos proliferativos no cancerígenos se caracterizan por un crecimiento descontrolado de células con un fenotipo benigno, lo que significa que las células únicamente evaden los controles normales en el crecimiento pero no pueden hacer metástasis. Los trastornos proliferativos no cancerígenos que pueden tratarse con estos compuestos incluyen, a mero título enunciativo: hemangiomatosis neonatal; esclerosis múltiple secundaria progresiva; enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica; neurofibromatosis; ganglioneuromatosis; formación de queloides; enfermedad ósea de Paget; enfermedad fibroquística (por ejemplo, de la mama o del útero); sarcoidosis; enfermedad de Peyronie; enfermedad de Dupuytren; cirrosis; aterosclerosis; y restenosis vascular.

20 El tratamiento de esta amplia gama de células tumorales con compuestos de bencilsulfona de estirilo de la invención deriva en la inhibición de la proliferación celular y la inducción de la muerte celular apoptótica.

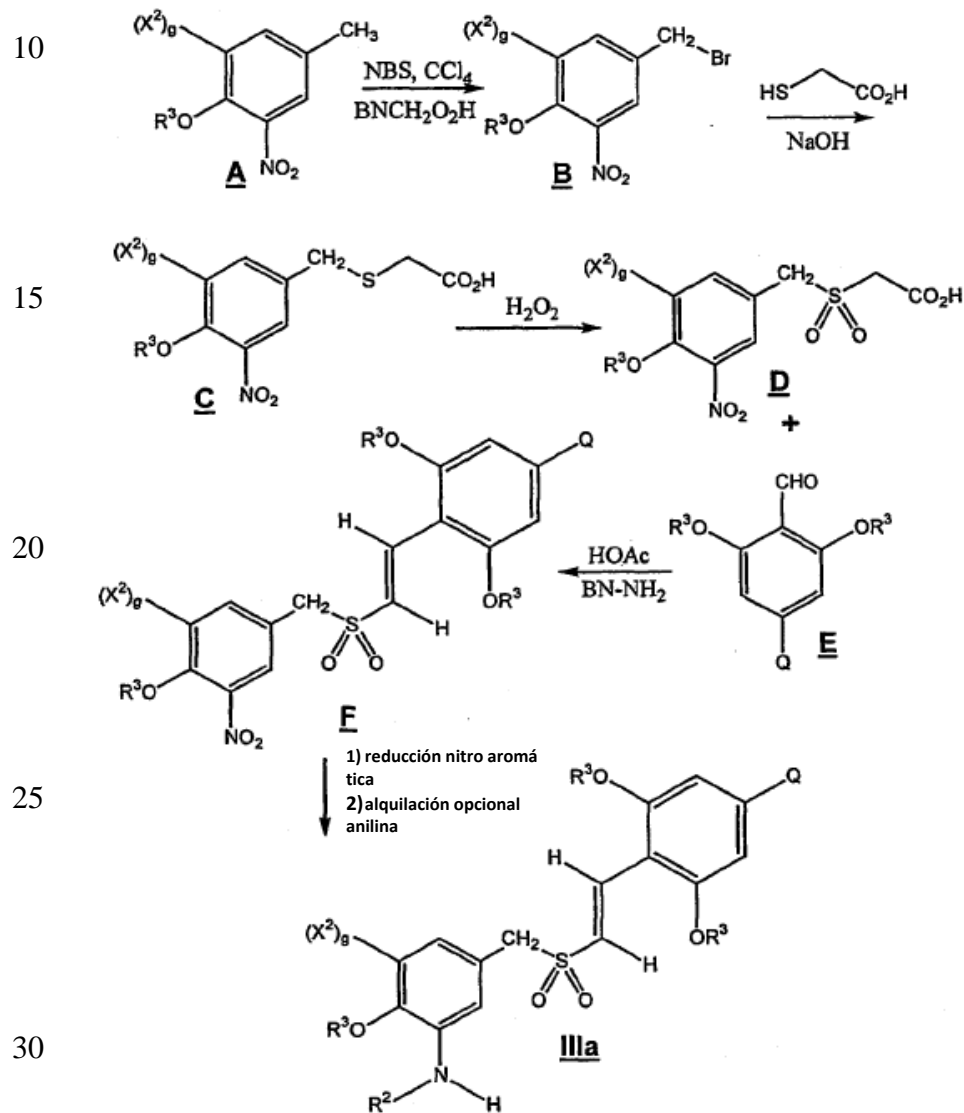
25 Las células tumorales tratadas con los compuestos de la invención se acumulan en la fase G2/M del ciclo celular. Cuando las células salen de la fase G2/M, sufren apoptosis. El tratamiento de células normales con bencilsulfonas de estirilo no resulta en apoptosis.

Procedimientos de preparación

30 Las (E)-estiril-3-nitrobencilsulfonas intermedias de fórmula II de esta invención pueden prepararse mediante condensación de Knoevenagel de aldehídos aromáticos con ácidos bencilsulfonilacéticos. Luego, estos derivados intermedios de nitro de fórmula II pueden reducirse a los correspondientes derivados de anilina y posteriormente pueden alquilarse en el nitrógeno de anilina para dar el intermedio (E)-estiril-3-aminobencilsulfonas de fórmula III. Dicha alquilación de anilina puede realizarse mediante técnicas de alquilación conocidas por los entendidos en la técnica. Por ejemplo, dicho nitrógeno de anilina puede alquilarse por una reacción SN2 con una porción de alquilo que incluye un grupo saliente como un haluro, un tosilato o un mesilato. Los ejemplos de dichos reactivos incluyen yoduro de metilo y bromuro de bencilo. Otro procedimiento para alquilar el nitrógeno de anilina es la aminación reductiva con un aldehído o una cetona en presencia de un agente reductor apropiado. Los agentes reductores apropiados para esta reacción incluyen, por ejemplo, el cianoborohidruro de sodio y el triacetoxiborohidruro de sodio que, ante un pH apenas ácido, reducirán selectivamente una imina intermedia en presencia de dicho material de partida aldehído o cetona, generando un producto alquilado de fórmula III.

40 La condensación de Knoevenagel se describe en Reddy et al., *Acta. Chim. Hung.* 115:269-71 (1984); Reddy et al., *Sulfur Letters* 13:83-90 (1991); Reddy et al., *Synthesis No. 4*, 322-323 (1984); y Reddy et al., *Sulfur Letters* 7:4348 (1987), cuyas divulgaciones completas se incorporan a la presente a modo de referencia.

De conformidad con el Esquema 1 que aparece a continuación, el ácido benciltioacético C se forma por reacción del tioglicolato de sodio y el haluro de bencilo B. Luego, el ácido benciltioacético C se oxida con un 30% de peróxido de hidrógeno para dar el correspondiente ácido bencilsulfonilacético D. La condensación del ácido bencilsulfonilacético D con un aldehído aromático E mediante la reacción de Knoevenagel en presencia de bencilamina y ácido acético glacial proporciona la (E)-estiril-3-nitrobencilsulfona F deseada. Luego, la (E)-estiril-3-nitrobencilsulfona F se reduce mediante hidrogenación catalizada de paladio con hidrato de hidrazina como fuente de hidrógeno o con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, y posteriormente se alquila para dar la (E)-estiril-3-aminobencilsulfona IIIa deseada.



Esquema 1:

El siguiente es un procedimiento más detallado de síntesis en dos partes para la preparación de intermediarios de bencilsulfona de estirilo (E) de conformidad con el esquema anterior.

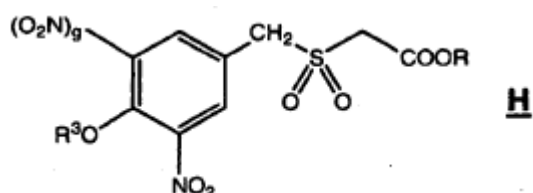
Procedimiento general 1: Síntesis de bencilsulfonas de estirilo (E).

Parte A. A una solución de hidróxido de sodio (8g, 0,2mol) en metanol (200mL), se agrega ácido tioglicólico (0,1mol) lentamente y el precipitado formado se disuelve agitando el contenido del recipiente. Luego se agrega un haluro de bencilo adecuadamente sustituido (0,1mol) en forma gradual y la mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2-3 horas. El contenido, una vez enfriado, se vierte en hielo triturado y se neutraliza con ácido clorhídrico diluido

(200mL). El ácido benciltioacético correspondiente resultante (0,1mol) se somete a oxidación con un 30% de peróxido de hidrógeno (0,12mol) en ácido acético glacial (125mL) mediante su calentamiento a reflujo por 1 hora. El contenido se enfría y se vierte en hielo triturado. El sólido separado se vuelve a cristalizar a partir de agua caliente para proporcionar el correspondiente ácido bencilsulfonilacético puro D.

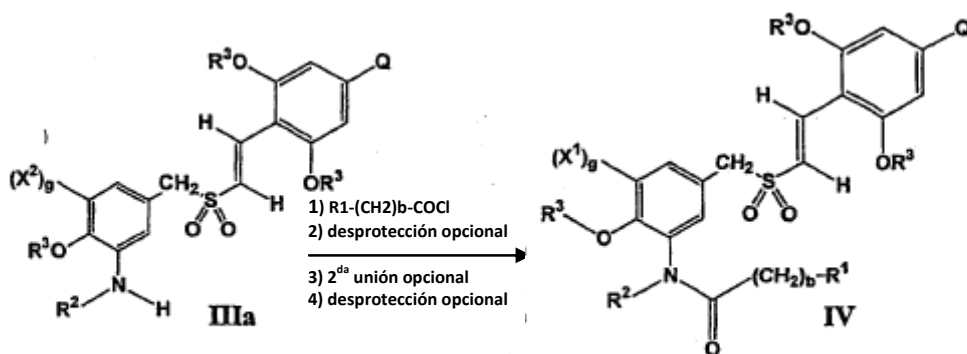
5 Parte B. Una mezcla de ácido bencilsulfonilacético (10mmol), un aldehído aromático E apropiadamente sustituido (10mmol) y bencilamina (200mL) en ácido acético glacial (12mL) se calienta a reflujo por 2-3 horas. El contenido se enfría y se trata con éter frío (50mL). Todo producto precipitado se separa por filtración. El filtrado se diluye con más éter y se lava sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20mL), bisulfito sódico (20mL), ácido clorhídrico diluido (20mL) y finalmente con agua (35mL). La evaporación de la capa etérea seca proporciona bencilsulfonas de estirilo como material sólido.

De conformidad con una alternativa a la Parte A, se pueden generar ácidos bencilsulfonilacéticos apropiados mediante la sustitución de tioglicolato HSCH₂COOR por ácido tioglicólico, donde R es un grupo alquilo, generalmente alquilo(C₁-C₆). Esto deriva en la formación del intermedio alquilbenciltioacetato (H),



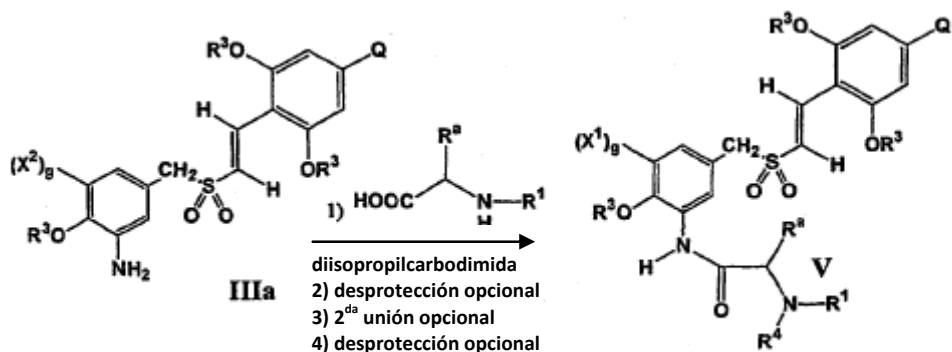
que luego se convierte en el correspondiente ácido benciltioacético B por hidrólisis alcalina o ácida.

Las bencilsulfonas de estirilo-3-aminosustituidas de esta invención se preparan mediante diversas reacciones sintéticas a partir de una bencilsulfona de estirilo 3-amino común de fórmula IIIa. Estas reacciones generalmente suponen el acoplamiento del nitrógeno nucleófilo de anilina de compuestos de fórmula IIIa con porciones electrófilas. Por ejemplo, la reacción con ácidos activados, como cloruros de ácido, proporcionará amidas de fórmula IV, como se muestra en el Esquema 2 a continuación. A continuación se proporcionan procedimientos sintéticos para este tipo de acoplamiento en los Ejemplos 2, 5, 9 y 10.



Se pueden preparar compuestos adicionales de carboxamida de fórmula V mediante el acoplamiento de intermedios de fórmula IIIa con porciones de ácido carboxílico inactivado utilizando un agente de acoplamiento como diisopropilcarbodiimida, como figura en el Esquema 3 a continuación. Los procedimientos detallados para este tipo de acoplamiento se proporcionan en los Ejemplos 13, 14 y 15. En el Esquema 3, R^a se selecciona de: —H, —CH₃, —(CH₂)₃—NH—C(NH₂)(=NH), —CH₂C(=O)NH₂, —CH₂COOH, —CH₂SH, —(CH₂)₂C(=O)—NH₂, —(CH₂)₂COOH, —CH₂—(2-imidazolilo), —CH(CH₃)—CH₂—CH₃, —CH₂CH(CH₃)₂, —(CH₂)₄—NH₂, —(CH₂)₂—S—CH₃, fenilo, —CH₂—fenilo, —CH₂—OH, —CH(OH)—CH₃, —CH₂—(3-indolilo), —CH₂—(4-hidroxifenilo), —CH(CH₃)₂ y —CH₂CH₃; e incluye compuestos donde R^a y R¹ se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros. En este contexto, ejemplos de anillo heterocíclico incluyen pirrolidina, hidroxipirrolidina, tiazolidina, piperidina y homopiperidina.

5



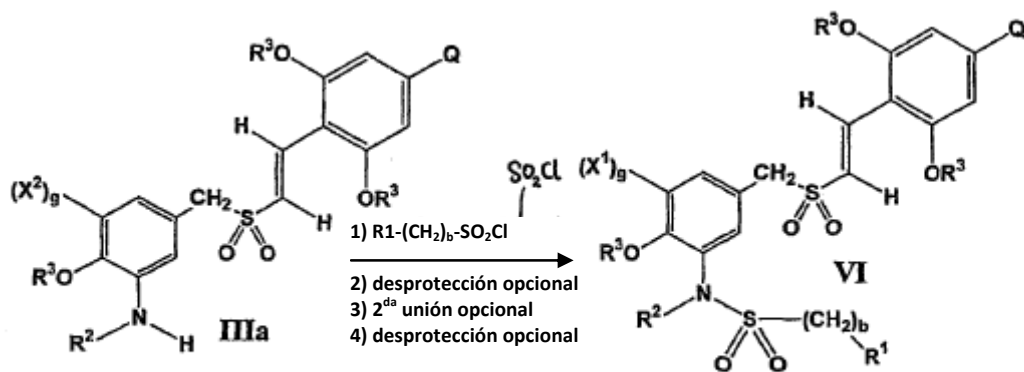
Esquema 3:

10

En una reacción similar, el acoplamiento de intermediarios de fórmula IIIa con haluros de sulfonilo proporciona los correspondientes compuestos sulfonamido de fórmula VI, como muestra el Esquema 4 a continuación. En el Ejemplo 1 se proporciona un procedimiento sintético para este tipo de acoplamiento.

15

20



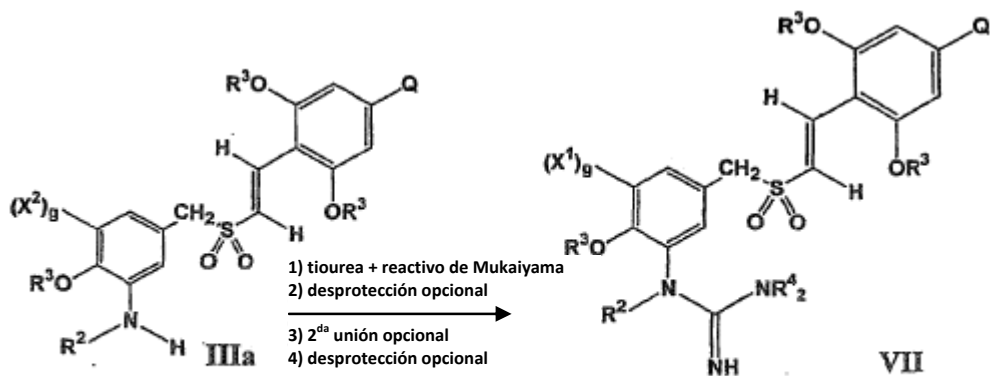
Esquema 4:

25

El acoplamiento de compuestos de fórmula IIIa mediante el uso de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama) proporciona derivados de guanidina de fórmula VII, como se muestra en el siguiente Esquema 5. En el Ejemplo 3 se proporciona un procedimiento sintético para este acoplamiento.

30

35

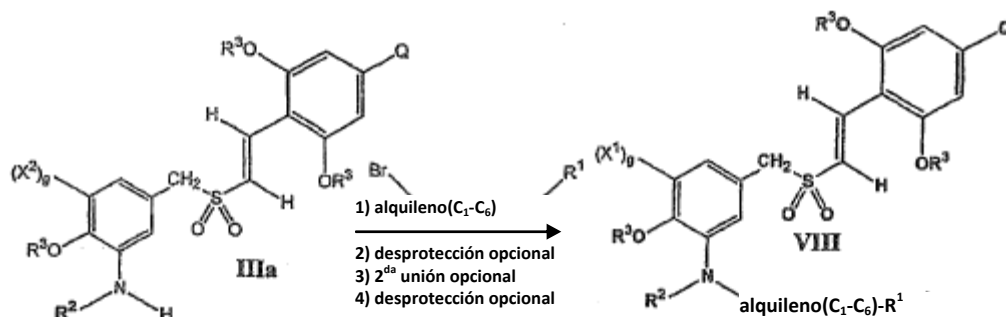


Esquema 5:

El nitrógeno de anilina de fórmula IIIa también puede acoplarse con porciones de haluro de alquilo hibridado sp³ para formar aminas secundarias o terciarias de fórmula general VIII, como se muestra en el siguiente Esquema 6. En el Ejemplo 4 se proporciona un procedimiento sintético para este tipo de acoplamiento.

5

10

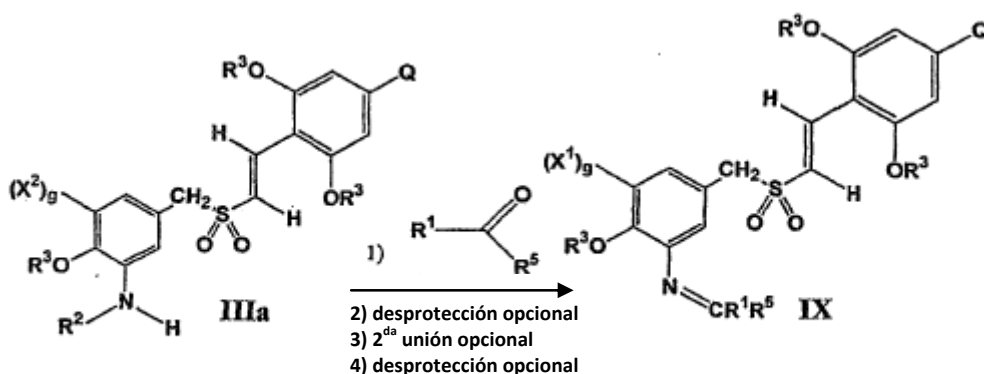


Esquema 6:

El nitrógeno de anilina de los compuestos de fórmula IIIa también puede acoplarse con aldehídos o cetonas, o sus hidratos, para formar iminas de fórmula IX como se muestra en el siguiente Esquema 7. En el Ejemplo 12 se proporciona un procedimiento sintético para este tipo de acoplamiento.

15

20

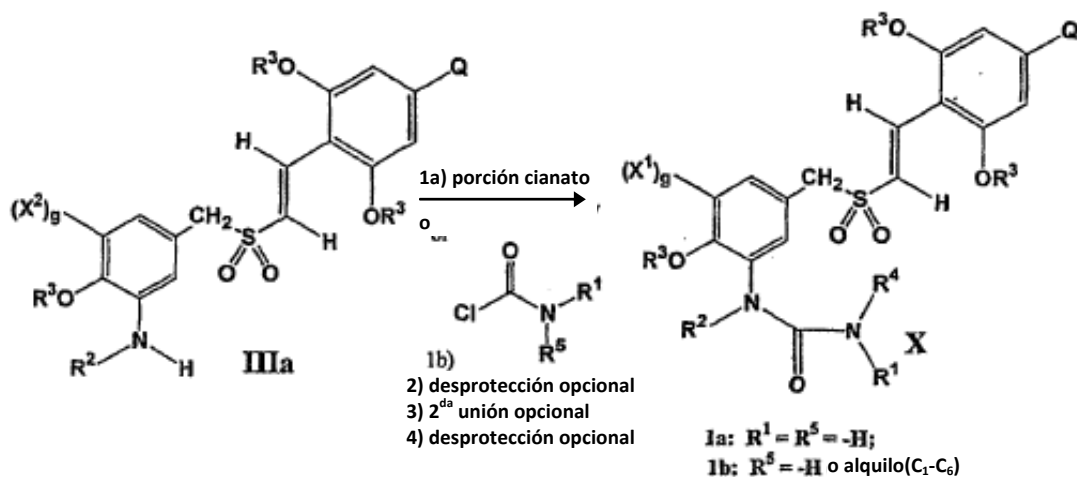


Esquema 7:

25

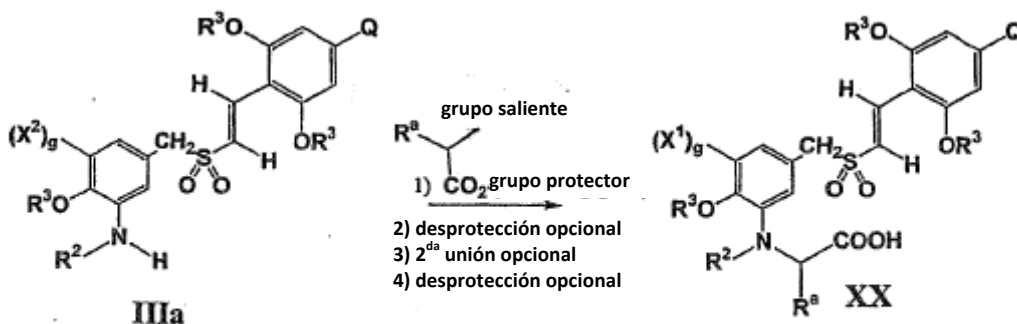
30

El nitrógeno de anilina de los compuestos de fórmula IIIa puede también reaccionar para formar las correspondientes porciones de urea de fórmula X. Como se muestra en el siguiente Esquema 8, la urea no sustituida se puede formar mediante la reacción de los compuestos de fórmula III con cianato de potasio. Las ureas sustituidas en el nitrógeno distal se pueden preparar como se muestra en el Esquema 8, mediante la reacción de compuestos de fórmula IIIa con haluros de carbamilo N sustituidos. Asimismo, la reacción con las porciones de cianato sustituido proporcionarán ureas monosustituidas. En el Ejemplo 16 se proporciona un procedimiento sintético para este tipo de acoplamiento.



10 **Esquema 8:**

15 El nitrógeno de anilina de los compuestos de fórmula IIIa también puede reaccionar para formar derivados de aminoácidos de fórmula XX, donde el nitrógeno de anilina de IIIa es la porción alfa amino de un aminoácido. Como se muestra en el siguiente Esquema 9, estos derivados de aminoácidos se pueden formar mediante la reacción de un compuesto de fórmula III con un ácido carboxílico que contiene un grupo saliente alfa para el carboxilato. Por ejemplo, el carboxilato inicial para el compuesto del Ejemplo 4 es bromoacetato de metilo. El ejemplo 22 es otro compuesto donde el nitrógeno de anilina se deriva como un aminoácido (alanina).



25 **Esquema 9:**

30 En una desprotección especial, la sal de los compuestos de ácido carboxílico de fórmula XX, preferentemente una sal metálica alcalina, más preferentemente una sal sódica, se forma mediante hidrólisis del derivado de éster carboxílico en una base acuosa, como se muestra en el siguiente Esquema 10. Este procedimiento se describe con mayor detalle en el Ejemplo 4a.

compuesto de fórmula I, se prepara a partir de N-(metoxicarbonil)maleimida y N-hexilamina mediante la mezcla de los dos compuestos en NaHCO₃ saturado a 0°C, de conformidad con el procedimiento de Bodanszky y Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*; Springer-Verlag, New York, pp. 29-31 (1984). El producto de la mezcla de reacción resultante se aísla por extracción en acetato de etilo, seguido por el lavado con agua, secado sobre Na₂SO₄ y posterior concentración al vacío para producir N-hexilmaleimida como un aceite amarillo claro. El anticuerpo S—(N-Hexilsuccinimido) modificado y el compuesto de fórmula I luego se preparan a partir de un péptido que contiene cisteína y N-hexilmaleimida mezclando una parte de péptido con 1,5 partes de N-hexilmaleimida en dimetilformamida (3,3 mL/mM de péptido) seguido por la adición de 30 volúmenes de bicarbonato de amonio 0,1 M, con pH 7,5. La reacción de alquilación S llevada a cabo de esta manera se completa en 30 minutos. El monómero de péptido S-(N-hexilsuccinimido) modificado resultante se purifica mediante una HPLC preparativa de fase inversa, seguida de liofilización como un polvo blanco suave.

Los heterodímeros de péptido bis-succinimidoheptano (donde un péptido es el anticuerpo y el otro péptido es un compuesto de fórmula I donde R¹ es una porción de péptido), se pueden preparar de conformidad con el procedimiento de Cheronis et al., mencionado anteriormente, a partir de péptidos de cisteína sustituida. La mezcla de una parte de bismaleimidoheptano se realiza con dos partes de monómero de péptido en dimetilformamida (3,3mL/mM de péptido) seguido por la adición de 0,1 de bicarbonato de sodio, con pH 7,5. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente y suele completarse en 30 minutos. El dímero de péptido bis-succinimidoheptano resultante se purifica mediante HPLC preparativa de fase inversa. Después de la liofilización el material se convierte en un polvo blanco suave.

Los aductos unidos en forma covalente de fórmula general I-L-Ab de la presente invención, o de fórmula III-L-Ab cuando se acoplan con un compuesto de fórmula III, pueden prepararse mediante el uso de reactivos de unión homobifuncional (donde las dos porciones reactivas son iguales), como, por ejemplo, tartrato de disuccinimidilo, suberato de disuccinimidilo, etilenglicol-bis-(succinato de succinimidilo), 1,5-difluor-2,4-dinitrobenzoceno ("DFNB"), estilbeno de ácido 4,4'-diisotiociano-2,2'-disulfónico ("DIDS") y bis-maleimidoheptano ("BMH"). La reacción de unión se produce al azar entre el Ab y un compuesto de fórmula I que tiene una porción de péptido como R¹.

Alternativamente, se pueden emplear reactivos de unión heterobifuncional. Dichos agentes incluyen, por ejemplo, propionato de N-succinimidil-3-(2-piridilditio) ("SPDP"), 1-3'-ditiopropionato de sulfosuccinimidil-2-(p-azidosalicilamido)etilo ("SASD", Pierce Chemical Company, Rockford, IL), éster de N-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimidilo ("MBS"), éster de m-maleimidobenzoil-sulfosuccinimida ("sulfo-MBS"), aminobenzoato de N-succinimidil(4-yodoacetil) ("SIAB"), 1-carboxilato de succinimidil 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano ("SMCC"), butirato de succinimidil-4-(p-maleimidofenil) ("SMPB"), aminobenzoato de sulfosuccinimidil(4-yodoacetil) ("sulfo-SIAB"), 1-carboxilato de sulfosuccinimidil-4-(N-maleimidometil)ciclohexano ("sulfo-SMCC"), butirato de sulfosuccinimidil-4-(p-maleimidofenil) ("sulfo-SMPB"), éster de bromoacetil-p-aminobenzoil-N-hidroxisuccinimidilo, éster de yodoacetil-N-hidroxisuccinimidilo y similares.

Para la unión heterobifuncional, un compuesto de fórmula I (o un compuesto de fórmula III) se deriva con, por ejemplo, la porción N-hidroxisuccinimidilo del reactivo bifuncional y el compuesto derivado resultante se purifica por cromatografía. Luego, un Mab específico de tumor adecuado reacciona con el segundo grupo funcional del reactivo de unión bifuncional garantizando una secuencia dirigida de unión entre los componentes del aducto deseado.

Los agentes de unión heterobifuncional típicos para formar conjugados proteína-proteína tienen un éster de N-hidroxisuccinamida (éster NHS) reactivo de amino como un grupo funcional y un grupo reactivo de sulfhidrilo como otro grupo funcional. Primero, los grupos amino épsilon de residuos de lisina expuestos en la superficie, ya sea de Mab o del compuesto de fórmula I (o de fórmula III), se acilan con el grupo éster NHS del agente de reticulación. El componente restante, que posee grupos libres de sulfhidrilo, reacciona con el grupo reactivo de sulfhidrilo del agente de reticulación para formar un dímero reticulado en forma covalente. Los grupos comunes reactivos de tiol incluyen, por ejemplo, maleimidas, disulfuros de piridilo y halógenos activos. Por ejemplo, MBS contiene éster NHS como grupo reactivo amino y una porción de maleimida como grupo reactivo de sulfhidrilo.

También pueden emplearse reactivos fotoactivos de unión heterobifuncional, por ejemplo, fenilazidas fotoactivas. Uno de estos reactivos, SASD, puede unirse a un Mab o a un compuesto de fórmula I donde R¹ es una porción de péptido, mediante su grupo éster NHS. La reacción de conjugación se lleva a cabo con un pH 7, a temperatura ambiente, por alrededor de 10 minutos. Se pueden utilizar relaciones molares de entre cerca de 1 y cerca de 20 del agente de reticulación respecto de los compuestos que se unen.

Existen muchas uniones bifuncionales, útiles como uniones (-L-), que se han utilizado específicamente para acoplar pequeñas moléculas a anticuerpos monoclonales, y muchas de ellas están disponibles en el mercado. Los ejemplos incluyen propionato de N-succinimidil-3-(2-piridilditio) (SPDP), 2-iminotiolano (2-IT), propiontioimidato de 3-(4-carboxamidafenil) (CDPT), acetiltioacetato de N-succinimidilo (SATA), propiontioimidato de etil-S-acetilo (AMPT) y propionato de N-succinimidil-3-(4-carboxamidofenilditio) (SCDP). Los procedimientos para preparar inmunconjugados utilizando estas uniones se detallan en *Toxin-Targeted Design for Anticancer Therapy II: Preparation and Biological Comparison of Different Chemically Linked Gelonin-Antibody Conjugates* (Cattel, et al, *J. Pharm. Sci.*, 82:7, p699-704, 1993).

De conformidad con una realización de la invención, el anticuerpo comprende un anticuerpo específico de tumores, más preferentemente un anticuerpo monoclonal específico de tumores o un anticuerpo policlonal mono-específico de tumores.

5 Los anticuerpos monoclonales pueden ser favorablemente escindidos por enzimas proteolíticas para generar fragmentos que retienen el sitio de unión al antígeno. Por ejemplo, el tratamiento proteolítico de anticuerpos IgG con papaína con pH neutro genera dos fragmentos idénticos llamados "Fab", cada uno de los cuales contiene una cadena liviana intacta de disulfuro enlazado a un fragmento de la cadena pesada (Fd). Cada fragmento de Fab incluye un sitio de unión al antígeno. La porción restante de la molécula de IgG es un dímero conocido como "Fc". De manera similar, una escisión de pepsina con pH 4 deriva en el llamado fragmento F(ab')₂.

10 Los entendidos en la técnica conocen los procedimientos para preparar dichos fragmentos. Véase Goding, *Monoclonal Antibodies Principles and Practice*, Academic Press (1983), p. 119-123. Los fragmentos de los anticuerpos monoclonales anti DBF-MAF que contienen un sitio de unión al antígeno, como los fragmentos Fab y F(ab')₂, pueden preferirse en aplicaciones terapéuticas debido a su menor inmunogenia. Dichos fragmentos son menos inmunógenos que el anticuerpo intacto, que contiene la porción Fc inmunógena.

15 Los efectos de la sensibilización en el uso terapéutico de anticuerpos monoclonales de origen animal en el tratamiento de enfermedades del ser humano pueden reducirse mediante el empleo de una molécula híbrida generada a partir del mismo fragmento Fab, pero de un fragmento Fc diferente, al contenido en el Mab previamente administrado al mismo sujeto. Se contempla que dichas moléculas híbridas formadas a partir de los anticuerpos monoclonales de la invención pueden utilizarse en terapia. Los efectos de la sensibilización se reducen posteriormente mediante la preparación de anticuerpos quiméricos humanos/animales, por ejemplo, anticuerpos quiméricos humanos/murinos o anticuerpos humanizados (es decir, con CDR injertada). Dichos anticuerpos monoclonales incluyen una región variable, es decir, una región de unión al antígeno, y una región constante derivada de diferentes especies.

25 Se pueden preparar anticuerpos monoclonales quiméricos humanos/animales por ADN recombinante convencional y técnicas de transfección de genes muy conocidas por los entendidos en la técnica. Los genes de región variable de una línea celular de mieloma productora de anticuerpos murinos de especificidad de unión al antígeno conocida se unen con genes de la región constante de inmunoglobulina humana. Cuando dichas construcciones genéticas se transfectan a células de mieloma de ratón, se fabrican anticuerpos que son altamente humanos pero contienen especificidades de unión al antígeno generadas en ratones. Como demuestra Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 6851-6855, 1984, ambas construcciones de genes de la región C de la cadena pesada humana-exón (V_H) de la región V de la cadena pesada quimérica y genes de la cadena liviana K humana-exón (V_K) de la región V de la cadena liviana quimérica de ratones pueden expresarse cuando se transfectan a las líneas celulares de mieloma de ratón. Cuando ambos genes quiméricos de cadena liviana y pesada se transfectan a la misma célula de mieloma, se fabrica un anticuerpo quimérico intacto H₂L₂. La metodología para fabricar dichos anticuerpos quiméricos por combinación de clones genómicos de genes de región V y C se describe en el estudio previamente mencionado realizado por Morrison et al., y por Boulianne et al., *Nature* 312, 642-646, 1984. Véase también Tan et al., *J. Immunol.* 135, 3564-3567, 1985, para una descripción de la expresión de alto nivel de un promotor humano de cadena pesada de una cadena quimérica K humano-murino después de la transfección de células murinas de mieloma. Como alternativa a la combinación de ADN genómico se pueden combinar clones de ADNc de las regiones V y C relevantes para fabricar anticuerpos quiméricos, como describen Whitte et al., *Protein Eng.* 1, 499-505, 1987, y Liu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 3439-3443, 1987.

Para ver ejemplos de la preparación de anticuerpos quiméricos, véanse las Patentes de los Estados Unidos 5,292,867; 5,091,313; 5,204,244; 5,202,238; y 5,169,939. Cualquiera de estas técnicas de recombinación está disponible para la fabricación de anticuerpos monoclonales quiméricos murinos/humanos anti-DBP-MAF.

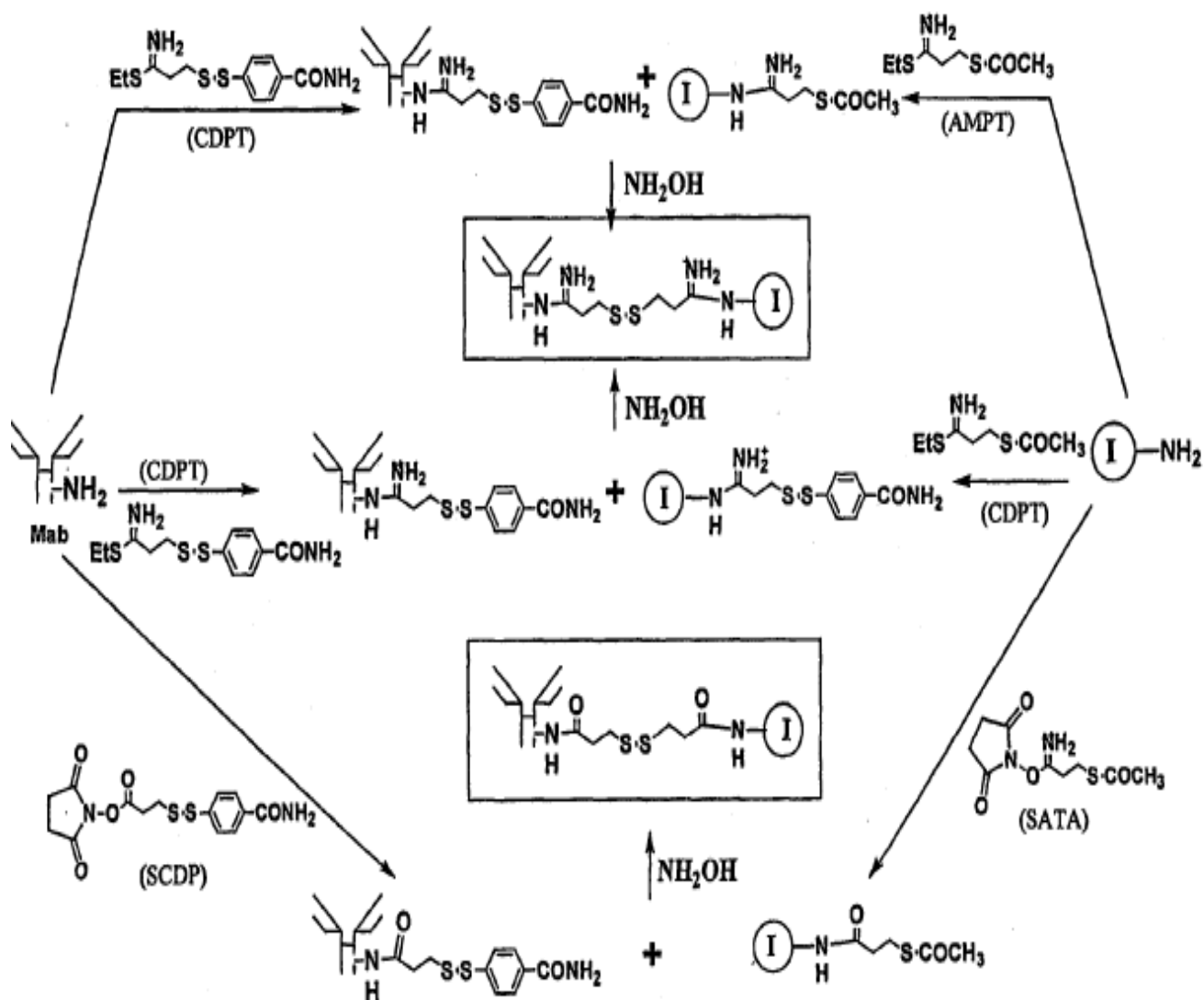
45 Para poder reducir aún más la inmunogenia de los anticuerpos murinos, se fabricaron anticuerpos "humanizados" en los cuales solo las mínimas partes necesarias del anticuerpo murino, las regiones determinantes de complementariedad (CDR), se combinan con marcos de la región V humana y la región C humana (Jones et al., *Nature* 321, 522-525, 1986; Verhoeyen et al., *Science* 239, 1534-1536, 1988; Reichmann et al., 322, 323-327, 1988; Hale et al., *Lancet* 2, 1394-1399, 1988; Queen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 10029-10033, 1989). Esta técnica deriva en la reducción hasta un mínimo de los elementos xenógenos en el anticuerpo humanizado. Los sitios de unión al antígeno de roedores se construyen en anticuerpos humanos de forma directa mediante el trasplante solo del sitio de unión al antígeno, en vez de trasplantar todo el dominio variable de un anticuerpo murino. Esta técnica está disponible para fabricar anticuerpos quiméricos humanos/de roedores con menor inmunogenia humana.

55 Se han puesto a disposición varios de estos anticuerpos monoclonales, anticuerpos monoclonales quiméricos humanos/animales, anticuerpos humanizados y fragmentos de unión al antígeno de estos. Algunos ejemplos incluyen:

Satumomab Pendetide (de Cytogen, un Mab murino para combatir la TAG-72);

Igovomab (de CIS Bio, un fragmento Fab₂ de Mab murino para combatir antígenos asociados con tumores CA 125);

- Arcitumomab (de Immunomedics, un fragmento Fab de Mab murino para combatir el antígeno carcinoembrionario humano CEA);
- Capromab Pentetate (de Cytogen, un Mab murino para combatir el antígeno de superficie de tumor PSMA);
- Tecnemab KI (de Sorin, fragmentos (mezcla de Fab/Fab₂) de Mab murino para combatir el HMW-MM);
- 5 Nofetumomab (de Boehringer Ingelheim/NeoRx, fragmentos (Fab) de Mab murino para combatir el antígeno asociado con carcinomas);
- Rituximab (de Genentech/IDEC Pharmaceuticals, un Mab quimérico para combatir el antígeno CD20 en la superficie de linfocitos B);
- 10 Trastuzumab (de Genintech, un anticuerpo humanizado para combatir el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER 2));
- Votumumab (de Organon Teknika, un Mab humano para combatir el antígeno citoqueratina asociado con tumores);
- Ontak (de Seragen/Ligand Pharmaceuticals, una proteína de fusión IL2-toxina diftérica dirigida a células que presentan un receptor de superficie de IL-2);
- IMC-C225 (de Imclone, un anticuerpo monoclonal quimerizado que se une al EGFR);
- 15 LCG-Mab (de Cytoclonal Pharmaceutics, un anticuerpo monoclonal para combatir el gen del cáncer de pulmón (LCG))
- ABX-EGF (de Abgenix, un anticuerpo monoclonal completamente humano para combatir el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr)); y
- Epratuzumab (de Immunomedics, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD22).
- 20 Por lo tanto, los compuestos de fórmula I pueden unirse fácilmente con anticuerpos en forma covalente, preferentemente con anticuerpos monoclonales (Mab) específicos de tumores mediante una unión bifuncional apropiada (-L-) para proporcionar un conjugado de fórmula general I-L-Ab. Asimismo, los compuestos de fórmula III pueden enlazarse con anticuerpos (Ab) en forma covalente, preferentemente anticuerpos monoclonales (Mab) específicos de tumores, mediante una unión bifuncional apropiada (-L-) para proporcionar un conjugado de fórmula general III-L-Ab. En el siguiente Esquema 11 se muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de la
- 25 presente invención de fórmula general I-L-Ab o de fórmula III-L-Ab.



Esquema 11.

5 En una variación de esta estrategia, una terapia con profármacos enzimáticos dirigidos por anticuerpos (ADEPT) abarca la administración de anticuerpos monoclonales específicos de tumores para localizar no el fármaco en sí, sino una enzima, como una β-lactamasa, en el lugar donde está ubicado el tumor. Luego, un compuesto citotóxico de conformidad con la presente invención se deriva de forma apropiada en un profármaco diseñado para actuar como sustrato para la β-lactamasa. El profármaco se administra al paciente y un compuesto de fórmula I se libera solo cuando el profármaco llega al sitio del tumor y se enlaza con la enzima ubicada en el tumor. En una realización preferida, el profármaco es menos citotóxico que el fármaco liberado por la β-lactamasa, a tal punto que el índice terapéutico del profármaco es sustancialmente mayor que el del fármaco libre. Esto se produce porque el fármaco citotóxico liberado por la enzima se localiza efectivamente en el sitio del tumor donde se libera el fármaco libre en exposición a la enzima lactamasa ubicada en el tumor.

15 Los compuestos de la presente invención pueden adquirir la forma de sales. El término "sales" abarca las sales comúnmente utilizadas para formar sales metálicas alcalinas y para formar sales de adición de ácidos libres o de bases libres. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que poseen perfiles de toxicidad dentro de un rango para tener utilidad en aplicaciones farmacéuticas. Las sales farmacéuticamente inaceptables pueden, sin embargo, tener propiedades como alta cristalinidad, que son de utilidad en la práctica de la presente invención. Se pueden preparar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y apropiadas a partir de un ácido

- inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de dichos ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar de clases de ácido orgánico alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico y sulfónico, y entre sus ejemplos se incluyen: ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, beta-hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente inaceptables incluyen percloratos y tetrafluoroboratos.
- 5 Las sales de adición básica apropiadas y farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I incluyen, por ejemplo, sales metálicas producidas a partir de calcio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales orgánicas producidas a partir de N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Ejemplos de sales farmacéuticamente inaceptables incluyen sales de litio. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del compuesto de fórmula I correspondiente por
- 10 reacción, por ejemplo, del ácido o la base apropiada con el compuesto de fórmula I.
- 15 Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas puras o en mezclas racémicas, o pueden aislarse como tales. Por lo tanto, esta invención incluye cualquier posible enantiómero, diastereómero, racemato o mezclas de ellos de fórmula I que son biológicamente activas en el tratamiento del cáncer o de otros estadios de enfermedades proliferativas.
- 20 Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de composición farmacéutica, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El ingrediente activo en dichas formulaciones puede tener un peso porcentual entre 0,1 y 99,99. Por "vehículo farmacéuticamente aceptable" se entiende todo vehículo, diluyente o excipiente que es compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es nocivo para el receptor.
- 25 Los compuestos de la invención se pueden administrar a personas (mamíferos, incluso animales y humanos) que sufren de cáncer.
- Los compuestos también son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos no cancerígenos, es decir, trastornos proliferativos que se caracterizan por indicaciones benignas. Dichos trastornos pueden ser también conocidos como trastornos "citoproliferativos" o "hiperproliferativos" dado que las células son generadas por el
- 30 cuerpo a una tasa elevada atípica, pero no escapan de controles de posición normales (es decir, no tienen posibilidad de hacer metástasis). Dichos trastornos incluyen, a mero título enunciativo, los siguientes: hemangiomas neonatales; esclerosis múltiple secundaria progresiva; enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica; neurofibromatosis; ganglioneuromatosis; formación de queloides; enfermedad ósea de Paget; enfermedad fibroquística (por ejemplo, de la mama o del útero); sarcoidosis; enfermedad de Peyronie; enfermedad de Dupuytren; cirrosis; aterosclerosis; y restenosis vascular.
- 35 Los compuestos pueden administrarse por cualquier vía, incluso oral y parenteral. La administración parenteral incluye, por ejemplo, la administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intraperitoneal, intranasal, rectal, intravaginal, intravesical (por ejemplo, a la vejiga), intradérmica, tópica, sublingual o subcutánea. También se contempla dentro del alcance de la invención la instilación del fármaco en el cuerpo del paciente en una formulación controlada, con una posterior liberación sistémica o local del fármaco. Por ejemplo, el fármaco puede localizarse en un depósito para su liberación controlada a la circulación o para su liberación en el sitio de crecimiento tumoral.
- 40 El agente activo se administra preferentemente con un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado sobre la base de la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar. El agente activo puede formularse en forma de dosis, de conformidad con las prácticas estándar en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Véase Alphonso Gennaro, ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa. Las formas de dosis apropiadas pueden incluir, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, pastillas, supositorios o suspensiones.
- 45 Para la administración parenteral, el agente activo puede mezclarse con un vehículo o diluyente apropiado, como el agua, un aceite (especialmente un aceite vegetal), etanol, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones azucaradas afines, glicerol, o un glicol como el propilenglicol o el polietilenglicol. Las soluciones para la administración parenteral contienen preferentemente sales solubles en agua de los agentes activos. También pueden agregarse agentes estabilizantes, agentes antioxidantes y conservantes. Los agentes antioxidantes apropiados incluyen, por ejemplo, sulfito, ácido ascórbico, ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Los conservantes apropiados incluyen, por ejemplo, cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno, y clorobutanol. La composición para la administración parenteral puede tomar la forma de una solución acuosa o no acuosa, dispersión, suspensión o emulsión.
- 50 Para la administración oral, el agente activo se puede combinar con uno o más ingredientes inactivos sólidos para la preparación de comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos u otra forma de dosis oral apropiada. Por ejemplo,
- 55

el agente activo puede combinarse con al menos un excipiente, como rellenos, aglutinantes, humectantes, agentes desintegrantes, retardadores de solución, aceleradores de la absorción, agentes humectantes, absorbentes o agentes lubricantes. De conformidad con una realización de comprimido, el agente activo puede combinarse con carboximetilcelulosa de calcio, estearato de magnesio, manitol y almidón, y luego pueden formar comprimidos por procedimientos convencionales de formación de comprimidos.

La dosis específica de un compuesto de conformidad con la invención para obtener un beneficio terapéutico estará determinada, por supuesto, por las características particulares del paciente en cuestión, incluido el tamaño, el peso, la edad y el sexo del paciente, por la naturaleza y el estadio de la enfermedad, por la agresividad de la enfermedad y por la vía de administración. Por ejemplo, se puede utilizar una dosis diaria de entre alrededor de 0,05 y alrededor de 50 mg/kg/por día. También se contemplan dosis mayores o menores.

La práctica de la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que se dan a mero título enunciativo. En cada uno de los siguientes ejemplos, el ácido acético bencilsulfonilo sustituido se preparó de conformidad con la Parte A del Procedimiento General 1: Síntesis de bencilsulfonas de estirilo (E) antes mencionada. Los compuestos de bencilsulfonas de estirilo se volvieron a cristalizar a partir de 2-propanol y la pureza se verificó mediante cromatografía de capa fina.

Síntesis de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencil sulfona

Etapa 1: Preparación de 4-metoxi-3-nitro bencilbromuro:

Una solución de 4-metil-2-nitroanisol (25 mmol), N-bromosuccinimida (25 mmol) y peróxido de benzoílo (2,5 mmol) en tetracloruro de carbono (100 mL) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró el sólido que se separó. La capa acuosa se extrajo con tetracloruro de carbono (3×50 mL) y se separó la fase orgánica y se evaporó para proporcionar un producto sólido. Los productos sólidos se combinaron y se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar un producto cristalino de 3-nitro-4-metoxi bencil bromuro. p.f. 110-1 12° C., Rendimiento 70-75%.

Etapa 2: Síntesis del ácido 4-metoxi-3-nitrobenciltioacético:

A una solución fría de hidróxido de sodio (9,75 g, 240 mmol) en metanol (200 mL), se agregó lentamente ácido tioglicólico (11,25 g, 120 mmol) durante 30 minutos. El tioglicolato de sodio que precipitó se disolvió mediante agitación y calentamiento de la solución. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregó en porciones cloruro de 4-metoxi-3-nitrobencilo (30,0 g, 120 mmol) para reducir la intensidad de la reacción exotérmica. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas, se enfrió y se vertió en hielo molido (1 Kg) que contenía ácido clorhídrico (50 mL). El precipitado que se formó se filtró, se lavó con agua helada y se secó al vacío. (30,0 g, 95% de rendimiento) p.f. 130-132° C.

Etapa 3: Síntesis del ácido 4-metoxi-3-nitrobencilsulfonilacético:

Se disolvió ácido 4-metoxi-benciltioacético (10 g) en ácido acético helado (80 mL), se agregó en una porción peróxido de hidrógeno al 30% (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El contenido del recipiente se enfrió y se vertió en el hielo molido (500g). El precipitado amarillo que se formó, se filtró, se lavó con agua fría y se secó (55% de rendimiento). La recrystalización a partir de agua caliente proporcionó cristales de ácido 4-metoxi-3-nitrobencilsulfonilacético. p.f. 96-98° C.

Etapa 4: Síntesis de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-nitrobencilsulfona:

Una solución de ácido 4-metoxi-3-nitrobencilsulfonilacético (4,5 g, 15,5 mmol) en 30 mL de ácido acético helado se trató con 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (3,05 g, 15,5 mmol) en presencia de cantidades catalíticas de bencilamina (0,6 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas y el ácido acético se eliminó al vacío. El material gomoso que se obtuvo se trató con 2-propanol para proporcionar un producto sólido que se recrystalizó a partir de una mezcla de ácido acético y 2-propanol. Rendimiento 28%, p.f. 186-187° C.

Etapa 5: Reducción de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-nitrobencilsulfona: Procedimiento 1

Síntesis de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-aminobencilsulfona:

Una solución de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-nitrobencilsulfona (1,3 mmol) en acetona-agua (10:5) se calentó hasta 50° C. Después de 30 min, se agregó lentamente hidrosulfito de sodio (Na₂S₂O₄) (26,3mmol) y la mezcla se calentó a reflujo (50° C, 1 h.), se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua. El producto se lavó con NaHCO₃ y se aisló mediante extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto en bruto se recrystalizó a partir de 2-propanol, p.f. 148-150° C.

La reducción de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-nitrobencilsulfona a (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-aminobencilsulfona también se realizó mediante el siguiente procedimiento.

Reducción de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-nitrobencilsulfona: Procedimiento 2:

Se cargó Pd/C al 5% húmedo (10% por peso del compuesto nitro) en un recipiente. El Pd/C se humedeció con etanol mediante la adición lenta por los lados del recipiente. El compuesto nitro (10 mmol) se agregó a un recipiente y después se agregó equivalentes de 20 volúmenes de etanol. La temperatura del recipiente se elevó hasta 50-60° C. Se agregó hidrato de hidrazina (26 equivalentes) durante un período de 15-20 min. Este se sometió a reflujo durante 5-6 horas. Se controló cada hora si la reacción se había completado mediante TLC. Después de completarse la reacción, se filtró el Pd/C mientras la solución estaba caliente y el filtrado se lavó con 2 volúmenes de etanol caliente. El volumen de etanol se redujo a 50% mediante destilación bajo presión reducida y se agregaron 10 volúmenes de agua helada. La solución se agitó durante 30 min y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío y se recrystalizó a partir de 2-propanol para proporcionar 2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-aminobencilsulfona, p.f. 148-150° C.

Procedimiento general A: síntesis de derivados de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-sustituida-4-metoxibencilsulfona

Una solución de éster de 1-clorocarbonilo (10 mmol) y trietilamina (10 mmol) en diclorometano (40 mL) se agitó durante 10 min. a temperatura ambiente. Se agregó por goteo (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) en diclorometano (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Las capas volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar el producto éster con un 80% de rendimiento.

El éster (1 g) se recogió en hidróxido de sodio al 4% acuoso (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se agregó por goteo ácido clorhídrico concentrado hasta que se formó un precipitado sólido. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se recrystalizó a partir de 2-propanol para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general B: síntesis de derivados de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-aminosustituido-4-metoxibencilsulfona.

Se disolvió acetato de sodio (0,4 mol) en metanol (200 mL). Se agregó un haluro de alquilo (0,4 mol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (0,1 mol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se vertió en agua helada. Se formó un precipitado sólido. El precipitado se separó por filtración y se recrystalizó a partir de etanol para proporcionar el éster aminosustituido.

El compuesto éster (0,1 mol) se recogió en etanol (200 mL) y se agregó hidróxido de sodio (solución 20% acuosa, 200 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2,5 horas. Cuando la reacción se completó, los extractos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se acidificó hasta un pH de 4 mediante la adición de ácido acético. Se formó un precipitado sólido que se separó por filtración. El filtrado sólido se recrystalizó dos veces a partir de acetona para proporcionar la (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-sustituido-4-metoxibencil sulfona deseada.

Ejemplo 1: (E)-2,4,6-Trimetoxiestiril-3-(carboximetilsulfamil)-4-metoxibencilsulfona

Una solución de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) y trietilamina (10 mmol) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esto se agregó por goteo una solución de clorosulfonilacetato de metilo (10 mmol) y se continuó agitando durante tres horas más. Después de completarse la reacción, que se controló mediante TLC, se agregó agua y la solución se agitó durante aproximadamente 15 min. La capa orgánica se separó, se secó y se pasó a través de una columna para obtener 2,4,6-trimetoxiestiril-3-(metoxicarbonilmetanosulfamil)-4-metoxibencilsulfona.

El éster (1 g) se preparó como una suspensión de hidróxido de sodio acuoso y se agitó vigorosamente durante 3h a temperatura ambiente. La solución se llevó a 0-5° C y se agregó ácido clorhídrico concentrado hasta que el pH de la solución se aproximó a 3. El sólido blanco precipitó, se filtró, se secó y se recrystalizó para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboximetilsulfamil)-4-metoxibencilsulfona con un 70% de rendimiento, p.f. 180-184° C. NMR (DMSO-d₆) δ 3,88 (s, 3H), 3,92 (s, 6H), 4,4 (s, 2H), 6,0(s, 2H), 7,25(d, 1H vinílico), 7,11-7,36 (m, aromático), 8,2 (s, 1H)

Ejemplo 2: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboxiacetamido)-4-metoxi-bencilsulfona

Una solución de metil-3-cloro-3-oxopropionato (10 mmol) y trietilamina (10 mmol) en diclorometano (40 mL) se agitó en un recipiente de fondo redondo durante 10 min. a temperatura ambiente y se agregó por goteo 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) en diclorometano (20 mL) en el recipiente. El contenido del recipiente se agitó durante la noche y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del diclorometano al vacío proporcionó el éster con un 80% de rendimiento, p.f. 190-193° C. El éster (1 g) se llevó a un recipiente y se agregó hidróxido de sodio al 4% acuoso (50 mL) al recipiente. El contenido del recipiente se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se agregó por goteo ácido clorhídrico conc. hasta que se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se recrystalizó a partir de 2-propanol para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboxiacetamido)-4-metoxibencilsulfona con un 70% de rendimiento, p.f. 118-121° C. NMR (DMSO-d₆) δ 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 4,2 (s, 2H), 6,1 (s, 2H), 7,1 (d, 1H vinílico), 7,15-7,26 (m, aromático), 8,5 (s, 1H)

Ejemplo 3: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(guanidino)-4-metoxibencil-sulfona

Etapa 1: Síntesis de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-(di-terc-butoxiguanidino)-4-metoxi-bencilsulfona:

A una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-aminobencilsulfona (10 mmol), N,N-bis(terc-butoxicarbonil)tiourea (12 mmol) y trietilamina (22 mmol) en diclorometano (10 mL), se agregó reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio) (12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C hasta que la reacción se había completado según el seguimiento mediante TLC. Una vez finalizada la reacción, el solvente se evaporó y el residuo se disolvió en éter dietílico (15 mL) y se lavó con agua. La capa etérea se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó en un evaporador rotatorio para proporcionar 2,4,6-trimetoxiestiril-3-(di-terc-butoxiguanidino)-4-metoxi bencilsulfona con un 99% de rendimiento, p.f. 100-101° C.

10 Etapa 2: Síntesis de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(guanidino)-4-metoxibencil-sulfona:

Una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-(di-terc-butoxiguanidino)-4-metoxi bencil sulfona (1 g) se disolvió en una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y la solución se concentró al vacío. El residuo se lavó y se concentró varias veces con éter dietílico para eliminar completamente el ácido trifluoroacético. El residuo se lavó por última vez con agua, el sólido que se obtuvo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice malla 70-325) y se eluyó con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(guanidino)-4-metoxibencilsulfona pura al 40%, p.f. 174-176° C. NMR (DMSO-d₆) δ 3,75(s, 3H), 3,80(s, 6H), 3,84(s, 3H), 4,15(s, 2H), 6,08(s, 2H), 7,22(d, 1H vinílico), 7,15-7,26 (m, aromático).

Ejemplo 4: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboximetilamino)-4-metoxi-bencilsulfona

20 A una solución agitada de bromoacetato de metilo (5mmol) y acetato de sodio (5 mmol) en metanol (20 mL) se agregó 2,4,6-trimetoxi-3-amino-4-metoxi-bencilsulfona (1 mmol) y se continuó agitando bajo temperatura de reflujo durante 12-15 h. El contenido del recipiente se enfrió y se vertió en hielo. El éster resultante (85% de rendimiento) se filtró (p.f. 182-185° C.). El éster (1 g) se disolvió en etanol (8 mL) e hidróxido de sodio al 4% acuoso (50 mL) y se sometió a reflujo durante 10 min para obtener una solución transparente. El contenido del recipiente se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se agregó por goteo ácido clorhídrico conc. hasta que se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se recrystalizó a partir de 2-propanol para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboximetilamino)-4-metoxibencilsulfona con un 80% de rendimiento, p.f. 128-131° C. NMR (DMSO-d₆) δ 3,76(s, 3H), 3,80(s, 6H), 3,82(s, 3H), 4,23(s, 2H), 6,25(s, 2H), 7,06-7,09(d, 1H vinílico), 6,66-6,74(m, aromático).

30 **Ejemplo 4a: sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-carboximetilamino-4-metoxi-bencilsulfona**

El éster metílico de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carbometoximetilamino)-4-metoxi-bencilsulfona (1 g), se disolvió en etanol (8 mL) e hidróxido de sodio al 4% acuoso (50 mL) y se sometió a reflujo durante 10 min para obtener una solución transparente. El contenido del recipiente se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y el progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez finalizada la hidrólisis, los extractos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante trituración con etanol.

Ejemplo 5: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3,5,-trinitrobenzamido)-4-metoxi-bencilsulfona

40 A una solución de 3,5-dinitrocloruro de benzoilo (10 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó por goteo una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) en tetrahidrofurano. La solución se agitó durante la noche y se observó mediante TLC si la reacción se había completado. El solvente se eliminó y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3,5-dinitrobenzamido)-4-metoxi-bencilsulfona con un 80% de rendimiento (p.f. 277-279° C.). NMR (DMSO-d₆) δ 3,80 (s, 3H), 3,82(s, 6H), 3,86(s, 3H), 4,35(s, 2H), 6,3(s, 2H), 7,15-9,1(m, aromático+vinílico), 9,8(s, 1H).

Ejemplo 6: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3,5,diaminobenzamido)-4-metoxi-bencilsulfona

45 Una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3,5-dinitrobenzamido)-4-metoxi-bencilsulfona (Ejemplo 5) (1,3mmol) en acetona agua (10:5) se calentó a 50° C. Después de 30 min, se agregó lentamente hidrosulfito de sodio (Na₂S₂O₄) (26,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo (50° C., 1 h.), se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua. El producto se lavó con NaHCO₃ y se aisló mediante extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto en bruto se recrystalizó a partir de 2-propanol para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3,5,diaminobenzamido)-4-metoxi-bencilsulfona pura. p.f. 208-210° C. NMR (DMSO-d₆) δ 3,76(s, 3H), 3,80(s, 6H), 3,82(s, 3H), 4,4(s, 2H), 5,9(s, 1H), 6,2(s, 2H), 7,05-8,26(m, aromático), 8,85(s, 1H).

Ejemplo 7: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(cloroacetamido)-4-metoxibencil-sulfona

5 A una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) en tolueno se agregó cloruro de cloroacetilo (10 mmol) en dioxano (10 mL) y la solución se sometió a reflujo durante 2 h. La solución se enfrió y el solvente se eliminó en un evaporador rotatorio para proporcionar 2,4,6-trimetoxiestiril-3-cloroacetamido-4-

Ejemplo 8: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(4-metilpiperazinil)acetamido]-4-metoxibencilsulfona

10 Una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-(cloroacetamido)-4-metoxibencil sulfona (Ejemplo 7) (10 mmol), N-metilpiperazina (10 mmol) y carbonato de potasio (10 mmol) en dimetilformamida (20 mL) se sometió a reflujo durante 5 h a 80° C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua. La solución se formó, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente en un evaporador rotatorio proporcionó (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(4-metilpiperazinil)acetamido]-4-metoxi-bencilsulfona con un 87% de rendimiento. p.f. 176-178° C.

Ejemplo 9: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(benzamido)-4-metoxibencil-sulfona

15 Se agregó por goteo una solución de cloruro de benzoílo (10 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencil-sulfona (10 mmol) en tetrahidrofurano. La solución se agitó durante la noche y se controló mediante TLC si la reacción se había completado. El solvente se eliminó y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-benzamido-4-metoxibencilsulfona con un 76% de rendimiento. p.f. 163-166° C. NMR (DMSO-d₆) δ 3,82(s, 3H), 3,83(s, 6H), 3,86(s, 3H), 4,2(s, 2H), 6,14(s, 2H), 7,10-7,18(d, 1 H vinílico), 7,00-7,86(m, aromático), 8,90(s, 1 H).

Ejemplo 10: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-nitrobenzamido)-4-metoxi-bencilsulfona

25 Se agregó por goteo una solución de 4-nitrocloruro de benzoílo (10 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-aminometoxi-bencilsulfona (10 mmol) en tetrahidrofurano. La solución se agitó durante la noche y se controló mediante TLC si la reacción se había completado. El solvente se eliminó y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-nitrobenzamido)-4-metoxibencilsulfona con un 72% de rendimiento. p.f. 206-208° C. NMR (DMSO-d₆) δ 3,80(s, 3H), 3,81(s, 6H), 3,83(s, 3H), 4,18(s, 2H), 6,08(s, 2H), 7,14-7,23(d, 1H vinílico), 6,97-7,86(m, aromático), 9,05(s, 1H).

Ejemplo 11: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-aminobenzamido)-4-metoxi-bencilsulfona

30 Una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-nitrobenzamido)-4-metoxibencil-sulfona (Ejemplo 10) (1,3mmol) en acetona:agua (10:5) se calentó hasta 50° C. Después de 30 min, se agregó lentamente hidrosulfito de sodio (Na₂S₂O₄) (26,3mmol) y la mezcla se calentó a reflujo (50° C., 1 h.), se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua. El producto se lavó con NaHCO₃ y se aisló mediante extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto en bruto se recrystalizó a partir de 2-propanol para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-aminobenzamido)-4-metoxi-bencilsulfona pura. p.f. 137-140° C. NMR (DMSO-d₆) δ 3,82 (s, 3H), 3,83(s, 6H), 3,86(s, 3H), 4,22(s, 2H), 6,14(s, 2H), 6,80-8,16(m, aromático), 8,60 (s, 1H).

Ejemplo 12: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-(4-nitrofenilimino)-4-metoxi-bencilsulfona

40 A una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) en metanol (40 mL) se agrega 4-nitrobenzaldehído (10 mmol). La solución se somete a reflujo agitando vigorosamente durante 5 h. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua y la mezcla acuosa se extrae dos veces con diclorometano y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución orgánica seca se evapora y el residuo se recrystaliza para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-nitrofenilimino)-4-metoxibencilsulfona.

Ejemplo 12a (procedimiento alternativo): (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-nitro-fenilimino)-4-metoxi bencilsulfona

50 A una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) en tolueno (40 mL) se agregó 4-nitrobenzaldehído (10 mmol). Se agregó ácido toluenosulfónico (20 mg, 0,1 mmol) como un catalizador ácido. La solución se agitó vigorosamente durante 3 h a reflujo. La reacción se equipa con una trampa Dean-Stark para eliminar el agua al formarse. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante recrystalización para proporcionar la (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-nitrofenilimino)-4-metoxi-bencilsulfona.

Ejemplo 13: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-L-lisinaamida

Etapa 1: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-L-di-Fmoc-lisinaamida:

Una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (1 mmol), di-Fmoc-lisina (1,5 mmol), hidroxibenzotriazol (HOBT) (1,5 mmol) y 1,3-disopropilcarbodiimida (1,5 mmol) en dimetilformamida (DMF) (8 mL) se recogió en un recipiente de reacción. El recipiente de reacción se conectó a un agitador manual y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se agregó acetato de etilo (20 mL) a la solución y se eliminó por filtración cualquier material precipitado. La solución se secó al vacío y el residuo se trató con etanol (20 mL) para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-L-di-Fmoc-lisinaamida como un sólido amarillo claro con un 95% de rendimiento.

Etapa 2: (E)-2,4,6-Trimetoxiestiril-3-amino-metoxibencilsulfona-L-lisina-amina

A una solución agitada de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxi-bencil-sulfona-L-di-Fmoc-lisinaamida (500 mg) en diclorometano (10 mL), se agregó piperidina (2 mL) y se continuó agitando durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano y se cargó en una columna de gel de sílice. El compuesto se eluyó con 1:1 diclorometano y acetato de etilo. El solvente se eliminó en un evaporador rotatorio para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencil-sulfona-L-lisinaamida pura con un 65% de rendimiento. p.f. 114-116° C.

Ejemplo 14: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-L-serinaamida

Etapa 1: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-L-Fmoc-serinaamida:

Una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (1 mmol), Fmoc-Ser-OH (1,5 mmol), hidroxibenzotriazol (1,5 mmol) y 1,3-diisopropilcarbodiimida (1,5mmol) en dimetilformamida (8 mL) se recogió en un recipiente de reacción. El recipiente de reacción se conectó a un agitador manual y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se agregó acetato de etilo (20 mL) a la solución y se eliminó cualquier sólido precipitado por filtración. La solución se secó al vacío y el residuo se trató con etanol (20 mL) para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-L-Fmoc-serinaamida con un 88% de rendimiento.

Etapa 2: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-L-serina-amina:

A una solución agitada de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxi-bencil-sulfona-L-Fmoc-serinaamida (500 mg) en diclorometano (10 mL), se agregó piperidina (2 mL) y se continuó agitando durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano y se cargó en una columna de gel de sílice. El compuesto se eluyó con 1:1 diclorometano y acetato de etilo. El solvente se eliminó en un evaporador rotatorio para proporcionar puro (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencil-sulfona-L-serina-amina con un 52% de rendimiento. M.p.132-136° C.

Ejemplo 15: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-D-serinaamida

Etapa 1: (E)-2,4,6-Trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-D-Fmoc-serina-amina:

Una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (1 mmol), Fmoc-D-serina (1,5 mmol), HOBT (1,5 mmol) y 1,3-diisopropilcarbodiimida (1,5 mmol) en DMF (8 mL) se recogió en un recipiente de reacción. El recipiente de reacción se conectó a un agitador manual y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se agregó acetato de etilo (20 mL) a la solución y se eliminó cualquier sólido precipitado por filtración. La solución se secó al vacío y el residuo se trató con etanol (20 mL) para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-D-Fmoc-serinaamida con un 90% de rendimiento.

Etapa 2: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-D-serina-amina:

A una solución agitada de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxi-bencilsulfona-D-Fmoc-serinaamida (500 mg) en diclorometano (10 mL), se agregó piperidina (2 mL) y se continuó agitando durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y se cargó en una columna de gel de sílice. El compuesto se eluyó con 1:1 diclorometano y acetato de etilo. El solvente se eliminó en un evaporador rotatorio para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxi-bencilsulfona-D-serinaamida pura con un 68% de rendimiento. p.f. 139-142° C.

Ejemplo 16: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(ureido)-4-metoxibencilsulfona:

Se agregó una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (1 mmol) en ácido acético helado (10 mL) a una solución acuosa de cianato de potasio (1 mmol en 2 mL de agua des ionizada). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua des ionizada (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio para neutralizar ácido acético y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar un precipitado que se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (E)-2,4,6-teimetoxiestiril-3-(ureido)-4-metoxi-bencilsulfona. p.f. 218-220° C. NMR (DMSO-d₆) δ 3,80(s, 3H), 3,82(s, 6H), 3,84(s, 3H), 4,28(s, 2H), 6,18(s, 2H), 7,31-7,34(d, 1H vinílico), 7,15-8,26 (m, aromático), 8,68(s, 1H).

Ejemplo 17: (E)-2,4,6-Trimetoxiestiril-3-(N-metilamino)-4-metoxibencil-sulfona

A una solución agitada de acetato de sodio (5 mmol) y 2,4,6-trimetoxi-3-amino-4-metoxibencilsulfona (1 mmol) en metanol (20 mL), se agregó yoduro de metilo (1,5 mmol) y se continuó agitando a temperatura de reflujo durante 12-15 h. El contenido del recipiente se enfrió y se vertió en agua helada. El producto blanco se separó, se filtró, se lavó con cloroformo y se secó al vacío para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(N-metilamino)-4-metoxibencil-sulfona con un 35% de rendimiento. p.f. 133-136° C. NMR (DMSO-d₆) δ 3,45(d, 3H), 3,98(s, 3H), 4,01(s, 6H), 4,15(s, 3H), 4,68(s, 2H), 6,45(s, 2H), 7,29-7,34(d, 1H vinílico), 7,64-7,95(m, aromático).

Ejemplo 18: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(acetamido)-4-metoxibencil-sulfona

Una solución de cloruro de acetilo (10 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó por goteo a una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencil-sulfona (10 mmol) en tetrahidrofurano. La solución se agitó durante la noche y se controló mediante TLC si la reacción se había completado. El solvente se eliminó y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(acetamido)-4-metoxibencilsulfona con un 68% de rendimiento. p.f. 220-223° C. NMR (DMSO-d₆) δ 2,02(s, 2H), 3,84(s, 3H), 3,86(s, 6H), 3,88(s, 3H), 4,22 (s, 2H), 6,08(s, 2H), 7,09-7,12(d, 1H vinílico), 6,88-7,86(m, aromático), 8,35(s, 1H).

Ejemplo 19: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,4-dinitrobencenosulfamil)-4-metoxibencilsulfona

A una solución agitada de 2,4-dinitrobencenocloruro de sulfonilo (10 mmol) y piridina (10 mmol) en diclorometano (30 mL) se agregó 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 12-14 horas. Se controló mediante TLC si la reacción se había completado. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y la capa orgánica se separó, se lavó con ácido clorhídrico diluido y salmuera. La solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación de la capa orgánica al vacío proporcionó (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,4-dinitrobenceno sulfamil)-4-metoxibencilsulfona al 80%. p.f. 206-208°C. NMR (DMSO-d₆) δ 2,02(s, 2H), 3,81(s, 3H), 3,84(s, 9H), 4,38(s, 2H), 6,26(s, 2H), 7,05-7,08(d, 1H vinílico), 6,91-8,84 (m, aromático), 10,27 (s, 1H).

Ejemplo 20: (E)-2,4,6-Trimetoxiestiril-3-(2,4-diaminobencenosulfamil)-4-metoxibencilsulfona

Una solución de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,4-dinitrobenceno-sulfamil)-4-metoxibencilsulfona (1,5 mmol) en acetona:agua (10:5) se calentó hasta 50° C. Después de 30 min, se agregó lentamente hidrosulfito de sodio (Na₂S₂O₄) (30,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo (50° C., 1 h.), se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua. El producto se lavó con NaHCO₃ y se aisló mediante extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto en bruto se recrystalizó a partir de 2-propanol para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,4-diaminobencenosulfamil)-4-metoxibencilsulfona pura. p.f. 118-126° C. NMR (DMSO-d₆) δ 3,72(s, 3H), 3,81(s, 6H), 3,84(s, 3H), 4,22(s, 2H), 6,27(s, 2H), 6,69-7,58(m, aromático), 8,78(s, 1 H).

Ejemplo 21: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(dimetilaminoacetamido)-4-metoxibencilsulfona

Una solución de cloruro de dimetilaminoacetilo (10 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó por goteo a una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) en tetrahidrofurano. La solución se agitó durante la noche y el progreso de la reacción se controló mediante TLC. El solvente se eliminó y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar el producto amida deseado.

Ejemplo 22: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(1-carboxietil)amino]-4-metoxibencilsulfona

Una solución de metil-2-bromopropionato (40 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se hizo reaccionar de conformidad con el procedimiento general B. El producto obtenido se purificó mediante recrystalización a partir de acetona. (p.f. 176-180° C.)

Ejemplo 23: (E)-2,4,6-trimetoxystytil-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzamido]-4-metoxibencilsulfona

Una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)cloruro de benzoílo (10 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó por goteo a una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) en tetrahidrofurano. La solución se agitó durante la noche y el progreso de la reacción se controló mediante TLC. El solvente se eliminó y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar el producto amida deseado.

Ejemplo 24: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(hidroxiacetamido)-4-metoxi-bencilsulfona

Una solución de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(acetoxiacetamido)-4-metoxi bencilsulfona (10 mmol) se hidrolizó en etanol al 50% que contenía carbonato de potasio (70 mmol) para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(hidroxiacetamido)-4-metoxibencilsulfona con un 87,4% de rendimiento. (p.f. 174-176° C.)

Ejemplo 25: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(piridinio-1-il)acetamido-4-metoxibencilsulfona

Una solución de piridina (100 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-cloroacetamido-4-metoxi bencilsulfona (1 mmol) se calentó a reflujo. Se formó un precipitado sólido y se separó por filtración. El material recuperado se purificó mediante recristalización para proporcionar 68,5% del producto deseado. (p.f. 132-134° C.)

5 **Ejemplo 26: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(acetoxiacetamido)-4-metoxi-bencilsulfona**

Una solución de cloruro de acetoxiacetilo (10 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxi bencilsulfona (10 mmol) se hizo reaccionar de conformidad con el procedimiento general A. El producto obtenido se purificó cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado con un 90% de rendimiento. (p.f. 192-194° C.)

Ejemplo 27: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-hidroxipropionamido)-4-metoxi bencilsulfona

10 Una solución de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-acetoxipropionamido)-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se hidrolizó con carbonato de potasio (70 mmol) en 1:1 etanol/agua (25 mL) para proporcionar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-hidroxi-2-metilacetamido)-4-metoxi bencilsulfona. (p.f. 174-176° C.)

Ejemplo 28: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-trietilamonioacetamido)-4-metoxibencilsulfona

15 Una solución de trietilamina (100 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(cloroacetamido)-4-metoxibencilsulfona (1 mmol) se calentó a reflujo. Se formó un precipitado sólido y se separó por filtración. El sólido se purificó mediante recristalización para proporcionar 52,5% del producto deseado. (p.f. 172-174° C)

Ejemplo 29: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[tri-(2-hidroxietil)amonio]-acetamido-4-metoxibencilsulfona

20 Una solución de trietanolamina (100 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(cloroacetamido)-4-metoxibencilsulfona (1 mmol) se calentó a reflujo. Se formó un precipitado sólido y se separó por filtración. El sólido se purificó mediante recristalización para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 30: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-metil-2-hidroxipropion-amido)-4-metoxibencilsulfona

Una solución de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-metil-2-acetoxipropion-amido)-4-metoxi bencilsulfona (10 mmol) se hidrolizó en relación uno/uno de agua/etanol que contenía carbonato de potasio (70 mmol). El producto deseado se aisló con un 95,2% de rendimiento. (p.f. 198-199° C.)

25 **Ejemplo 31: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-metil-2-acetoxipropionamido)-4-metoxibencil-sulfona**

Una solución de 1-clorocarbonil-1-metilacetato de etilo (10 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se hizo reaccionar de conformidad con el procedimiento general A. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado con un 98% de rendimiento. (p.f. 148-150° C.)

30 **Ejemplo 32: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(trifluoroacetamido)-4-metoxi-bencilsulfona**

Una solución de anhídrido trifluoroacético (20 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxi bencilsulfona (10 mmol) en diclorometano seco (25 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y el exceso de anhídrido trifluoroacético se eliminó al vacío y el producto obtenido se purificó mediante lavado con éter dietílico, Rendimiento 98%, p.f. 179-180° C.

35 **Ejemplo 33: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(trifluorometanosulfonamido)-4-metoxi-bencilsulfona**

Una solución de cloruro de trifluorometanosulfonilo (10 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se hizo reaccionar de conformidad con el procedimiento general A. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado con un 59,9% de rendimiento. (p.f. 144-46° C.)

40 **Ejemplo 34: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(succinamido)-4-metoxibencil-sulfona**

Una solución de anhídrido succínico (20 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) en diclorometano seco (25 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante TLC. Cuando la reacción se completó, se eliminó al vacío el anhídrido succínico sobrante y el residuo que se obtuvo se purificó mediante lavado con éter dietílico para proporcionar el producto deseado con un 98% de rendimiento. (p.f. 196-198° C.)

Ejemplo 35: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3-clorosuccinamido)-4-metoxi-bencilsulfona

Una solución de cloruro de succinilo (15 mmol) y (E)2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se hizo reaccionar de conformidad con el procedimiento general A. El producto obtenido se purificó mediante recristalización.

Ejemplo 36: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[3-(3-carboxipropanoiloxi)-acetamido]-4-metoxibencilsulfona

5 Una solución de anhídrido succínico (20 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(hidroxiacetamido)-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) en diclorometano seco (25 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante TLC. Cuando la reacción se había completado, el exceso anhídrido succínico se eliminó al vacío y el residuo remanente se purificó mediante trituración con éter dietílico.

Ejemplo 37: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(glutamido)metoxibencil-sulfona

10 Una solución de anhídrido glutárico (20 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) en diclorometano seco (25 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante TLC. Cuando la reacción se había completado, el exceso anhídrido glutárico se eliminó al vacío y el residuo que se obtuvo se purificó mediante trituración con éter dietílico para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 38: sal disódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(fosfonatoacetamido)-4-metoxibencilsulfona:

15 Una solución de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(hidroxiacetamido)-4-metoxibencilsulfona se trató con 2,2,2-(tricloroetil)fosfato en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y trietilamina. El intermediario éster protegido por tricloroetilo (Troc) se desprotegió mediante tratamiento con Zn/Cu en presencia de pentadiona. El ácido libre que se liberó se trató con metóxido de sodio en metanol para proporcionar el producto deseado con un 46% de rendimiento. (p.f. >325° C.)

Ejemplo 39: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3-carboxipropilamino)-4-metoxibencilsulfona

20 Una solución de metil-4-bromobutirato (40 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se hizo reaccionar de conformidad con el procedimiento general B. El producto obtenido se purificó mediante recristalización a partir de acetona. (p.f. 86-88° C.)

Ejemplo 40: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-carboxietilamino)-4-metoxi-bencilsulfona

Una solución de metil-3-bromopropionato (40 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se hizo reaccionar de conformidad con el procedimiento general B. El producto obtenido se purificó mediante recristalización a partir de acetona. (p.f. 156-158° C.)

Ejemplo 41: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(metilcarbamoil)-4-metoxi-bencilsulfona

25 Una solución de metilclorofornato (10 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se hizo reaccionar de conformidad con el procedimiento general A. El producto obtenido se purificó mediante recristalización a partir de 2-propanol. (Rendimiento 51%, p.f. 188-191° C.)

Ejemplo 42: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-metoxibencenosulfamil)-4-metoxibencilsulfona

30 Una solución de 4-metoxibencenocloruro de sulfonilo (10 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se hizo reaccionar de conformidad con el procedimiento general A. El producto obtenido se purificó mediante recristalización a partir de 2-propanol. (Rendimiento 66,6%, p.f. 181-183° C.)

Ejemplo 43: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3(2-acetoxipropionamido)-4-metoxibencilsulfona

35 Una solución de cloruro de 2-acetoxipropionilo (10 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se hizo reaccionar de conformidad con el procedimiento general A. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado con un 68,2% de rendimiento. (p.f. 179-180° C.)

Ejemplo 44: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(metilsuccinamido)-4-metoxi-bencilsulfona

40 Una solución de metil-4-cloro-4-oxobutirato (10 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-aminometoxibencilsulfona (10 mmol) se hizo reaccionar de conformidad con el procedimiento general A. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado con un 74,4% de rendimiento. (p.f. 180-182° C.)

Ejemplo 45: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(etilmalonamido)-4-metoxi-bencilsulfona

45 Una solución de etilmalonilcloruro (10 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se hizo reaccionar de conformidad con el procedimiento general A. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 46: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(pentafluoropropionamido)-4-metoxibencilsulfona

Una solución de anhídrido pentafluoropropiónico (20 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se agitaron en diclorometano seco (25 mL) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante TLC. Cuando la reacción se completó, el anhídrido pentafluoropropiónico sobrante se

eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante lavado con éter dietílico para proporcionar el producto deseado con un 98,9% de rendimiento. (p.f. 179-180° C.)

Ejemplo 47: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(metil-2,2-difluoromalonamido)-4-metoxibencilsulfona

5 Una solución de clorodifluoroacetato de metilo (40 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se hizo reaccionar de conformidad con el procedimiento general B. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado con un 52% de rendimiento. (p.f. 166-168° C.)

Ejemplo 48: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,2,3,3-tetrafluorosuccinamido)-4-metoxibencilsulfona

10 Una solución de tetrafluoroanhidruo succínico (20 mmol) y (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) en diclorometano seco (25 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante TLC. Cuando la reacción se completó, el tetrafluoroanhidruo succínico sobrante se eliminó al vacío y el residuo que se obtuvo se purificó mediante lavado con éter dietílico para proporcionar el producto deseado con un 96,3% de rendimiento. (p.f. 156-158° C.)

Ejemplo 49: hidrocloreuro de (E)-2,4,6-trimetoxi-estiril-3-aminoacetamido)-4-metoxi-bencilsulfona

15 A una solución de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) y t-Boc glicina en diclorometano (25 mL) se agregó dicitclohexilcarbodiimida (DCC) (11 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (cantidad catalítica). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El compuesto intermediario protegido por t-Boc se purificó mediante cromatografía en columna sobre una columna de sílice. El grupo protector t-Boc se eliminó posteriormente mediante agitación del compuesto intermediario a temperatura ambiente en una solución de ácido clorhídrico 4M/diclorometano. La sal que precipitó se recogió por filtración y se purificó mediante trituración con éter dietílico. (Rendimiento 96%, p.f. >280° C.)

Ejemplo 50: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,2-difluoromalonamido)-4-metoxibencilsulfona

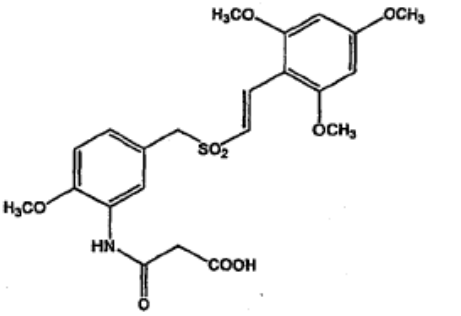
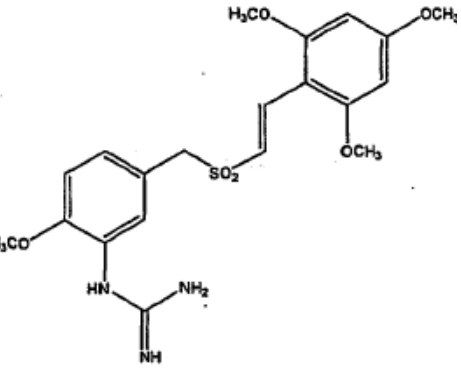
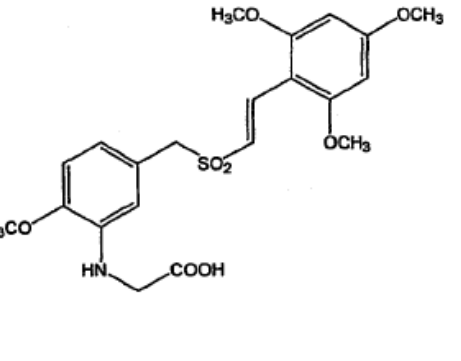
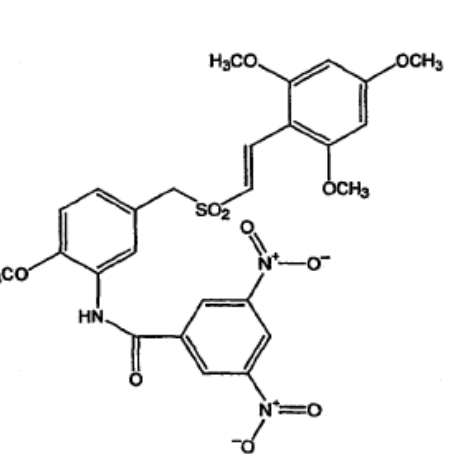
25 Una solución de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(metil-2,2-difluoromalonamido)-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) se hidrolizó con carbonato de potasio (70 mmol) en 1:1 etanol/agua (25 mL) para proporcionar el ácido carboxílico correspondiente.

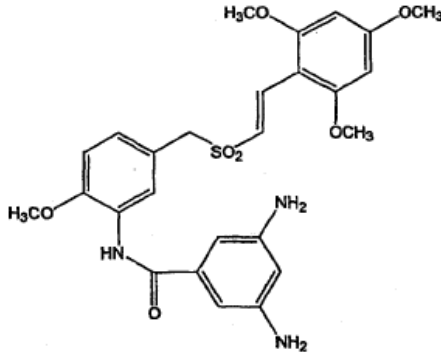
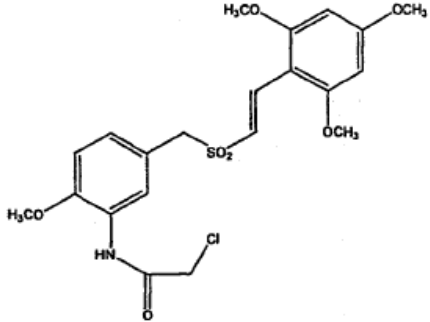
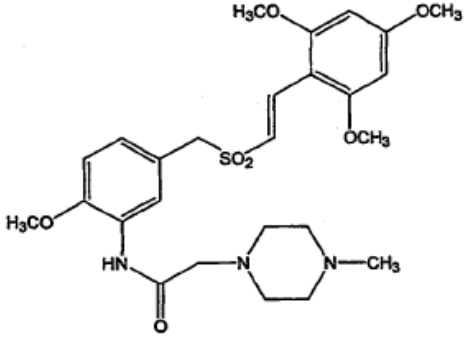
Ejemplo 51: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(dimetilamino- α,α -difluoro-acetamido)-4-metoxibencilsulfona

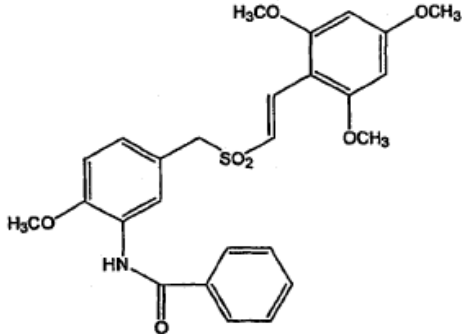
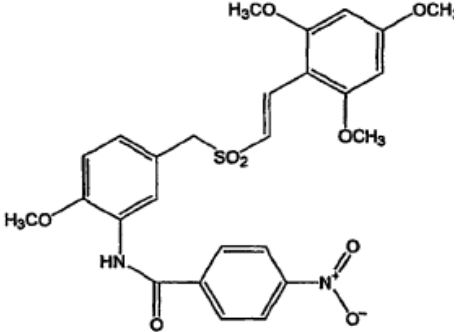
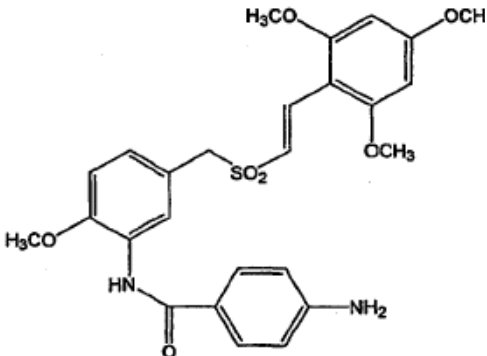
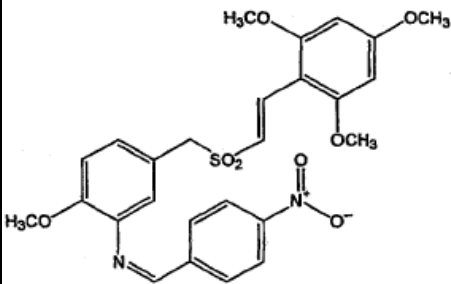
30 Una solución de cloruro de dimetilamino- α,α -difluoro acetilo (10 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó por goteo a una solución de 2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona (10 mmol) en tetrahidrofurano. La solución se agitó durante la noche y el progreso de la reacción se controló mediante TLC. El solvente se eliminó y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar el producto amida deseado

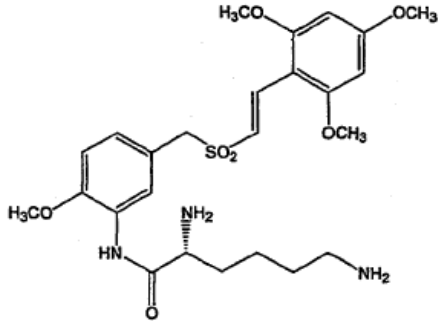
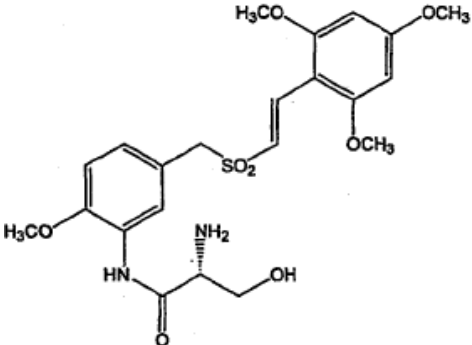
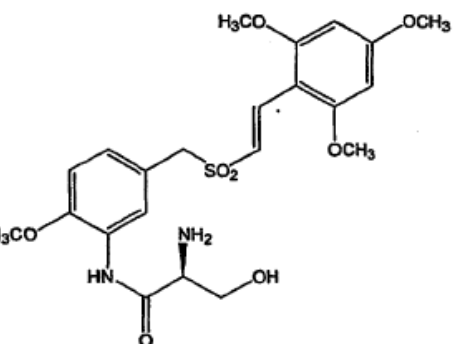
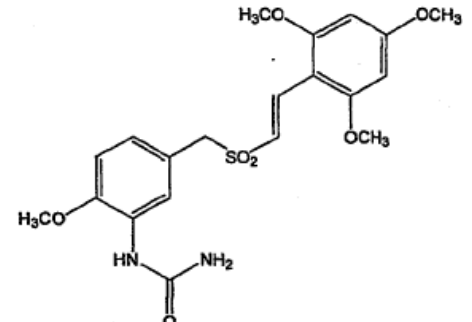
Los compuestos ejemplares, junto con su fórmula estructural, se enumeran en la Tabla 1 que figura a continuación.

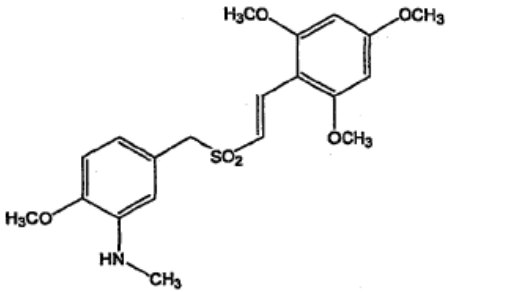
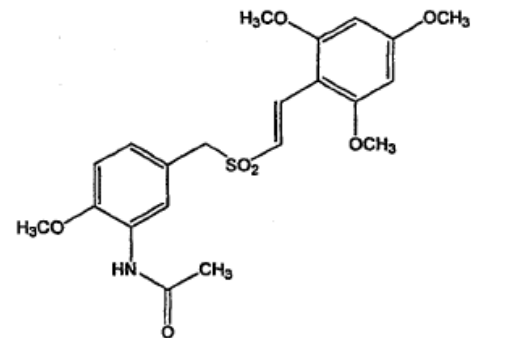
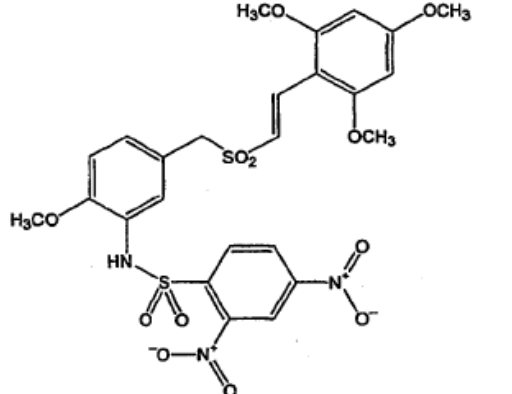
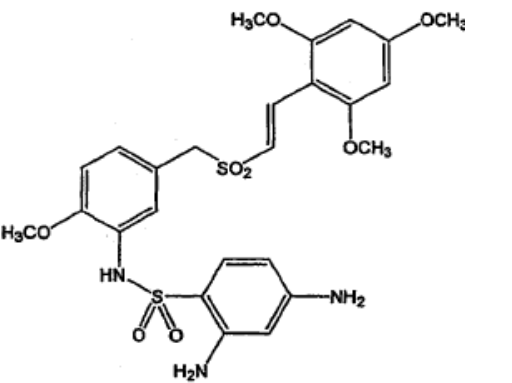
TABLA 1		
Compuesto	Estructura	Nombre
1		(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboximetilsulfamil)-4-metoxibencilsulfona

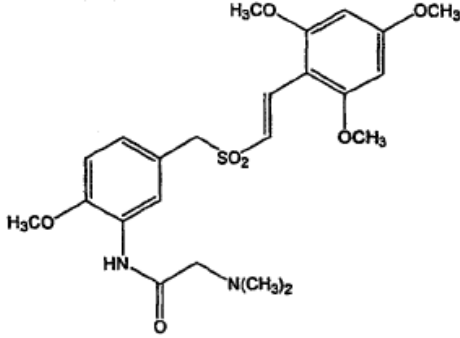
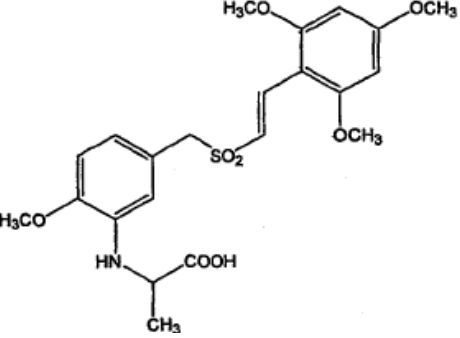
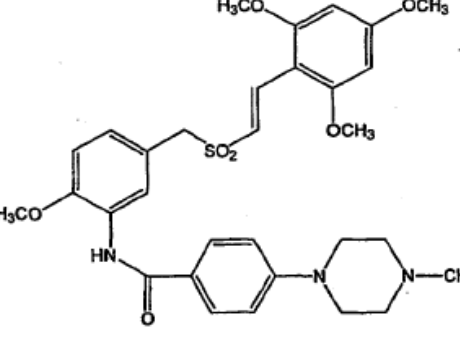
<p>2</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboxiacetamido)-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>3</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(guanidino)-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>4</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboximetilamino)-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>5</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3,5-dinitrobenzamido)-4-metoxibencilsulfona</p>

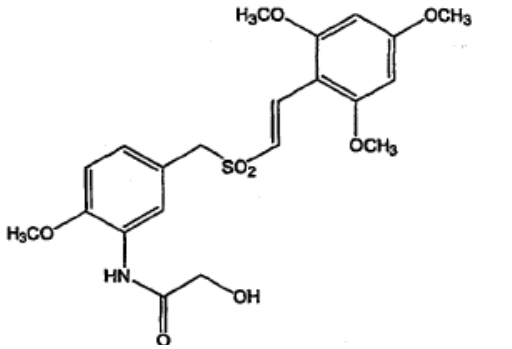
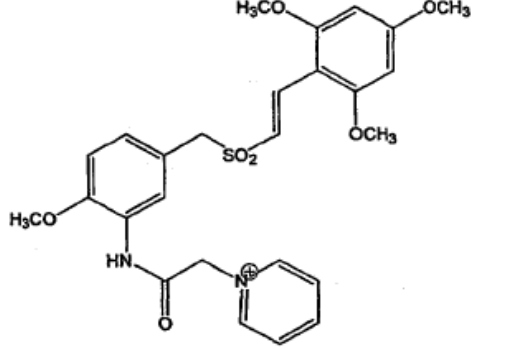
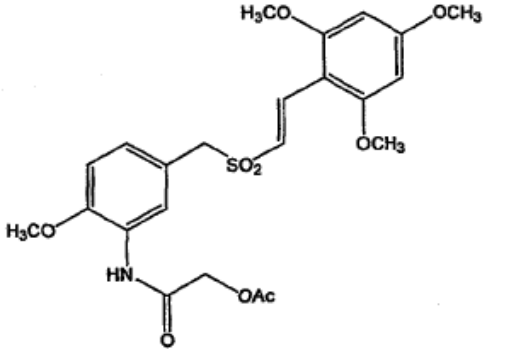
<p>6</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3,5,diamino-benzamido)-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>7</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(cloroacetamido)-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>8</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3[(4-metilpiperazinil)-acetamido]-4-metoxi-bencilsulfona</p>

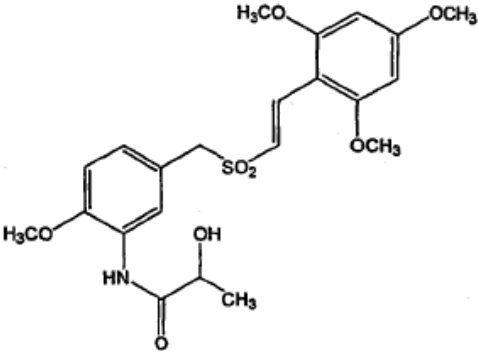
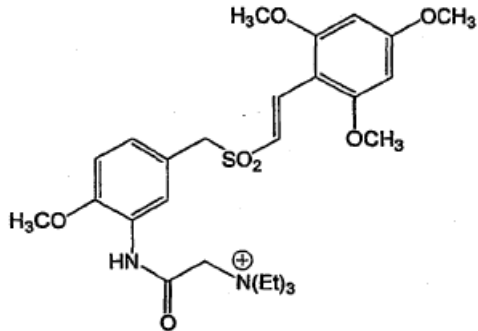
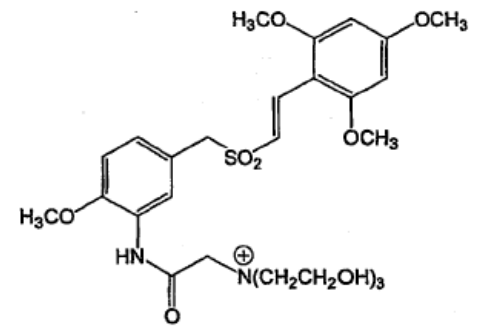
9		(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-benzamido-4-metoxibencilsulfona
10		(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-nitrobenzamido)-4-metoxibencilsulfona
11		(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-aminobenzamido)-4-metoxibencilsulfona
12		(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-nitrofenilimino)-4-metoxibencilsulfona

13	 <p>The structure shows a central ethyl chain. One end is attached to a 4-methoxyphenyl ring via a sulfonamide group (-SO₂-NH-). The other end is attached to a 2,4,6-trimethoxyphenyl ring via a trans-alkene group (-CH=CH-). The amino group (-NH₂) is on the carbon adjacent to the sulfonamide group.</p>	(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencil-sulfona-L-lisinaamida
14	 <p>The structure is similar to entry 13, but the amino group (-NH₂) is on the carbon adjacent to the sulfonamide group, and the terminal carbon of the ethyl chain is a hydroxymethyl group (-CH₂OH).</p>	(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencil-sulfona-L-serinaamida
15	 <p>The structure is similar to entry 14, but the amino group (-NH₂) is on the carbon adjacent to the sulfonamide group, and the terminal carbon of the ethyl chain is a hydroxymethyl group (-CH₂OH). The stereochemistry of the amino group is different from entry 14.</p>	(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencil-sulfona-D-serinaamida
16	 <p>The structure is similar to entry 13, but the amino group (-NH₂) is on the carbon adjacent to the sulfonamide group, and the terminal carbon of the ethyl chain is a ureido group (-NH-C(=O)-NH₂).</p>	(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-ureido-4-metoxibencil-sulfona

<p>17</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(N-metilamino)-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>18</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(acetamido)-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>19</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,4,-dinitrobenzeno-sulfamil)-4-metoxibencil-sulfona</p>
<p>20</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,4-diaminobenzeno-sulfamil)-4-metoxibencil-sulfona</p>

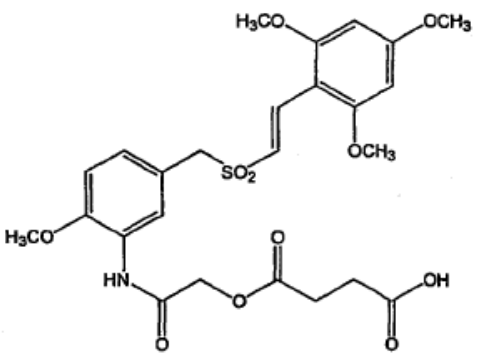
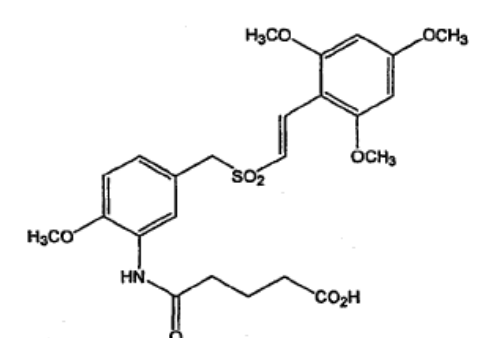
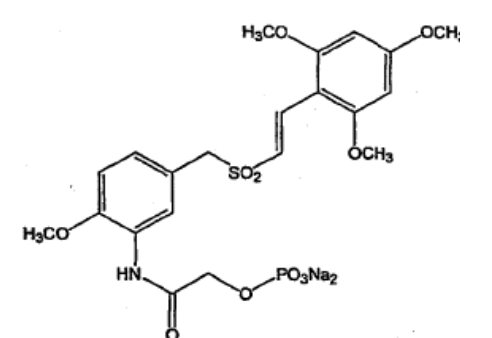
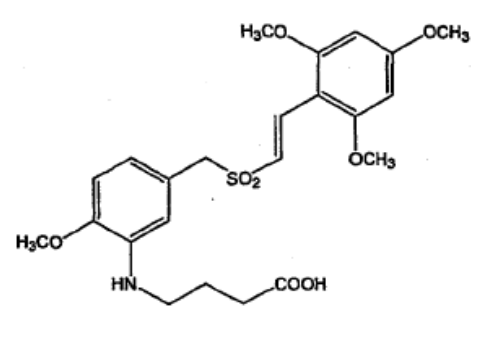
<p>21</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(dimetilaminoacetamido)-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>22</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(1-carboxietil)amino-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>23</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzamido]-4-metoxi-bencilsulfona</p>

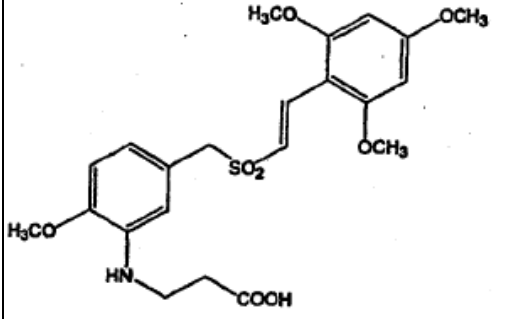
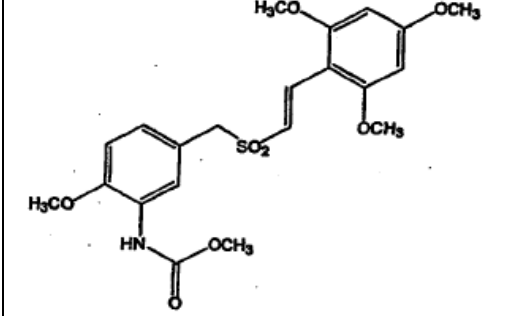
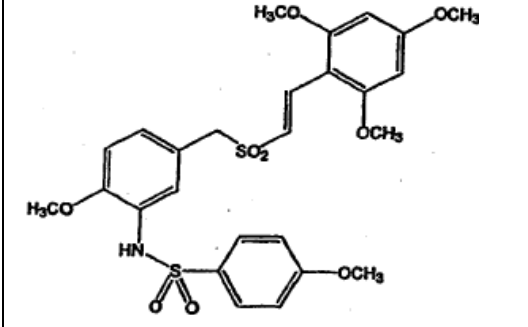
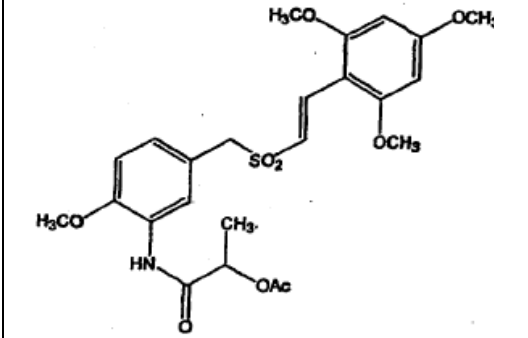
<p>24</p>	 <p>The structure shows a central (E)-alkene. One carbon of the double bond is attached to a 2,4,6-trimethoxyphenyl group. The other carbon is attached to a propyl chain. The first carbon of the propyl chain is bonded to a sulfonate group (-SO₂-). The second carbon is bonded to a 4-methoxyphenyl group. The third carbon is bonded to an acetamido group (-NH-CO-CH₂-OH).</p>	<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(hidroxiacetamido)-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>25</p>	 <p>The structure is similar to the one in row 24, but the acetamido group is substituted with a 1-pyridinium ring. The nitrogen atom of the pyridine ring carries a positive charge.</p>	<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(piridinio-1-il)-acetamido]-4-metoxi-bencilsulfona</p>
<p>26</p>	 <p>The structure is similar to the one in row 24, but the acetamido group is substituted with an acetoxiacetamido group (-NH-CO-CH₂-OAc).</p>	<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(acetoxiacetamido)-4-metoxibencilsulfona</p>

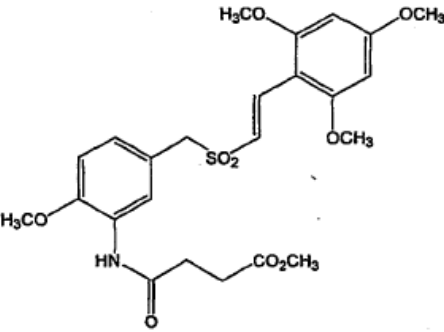
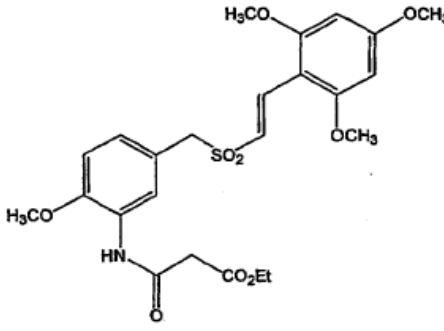
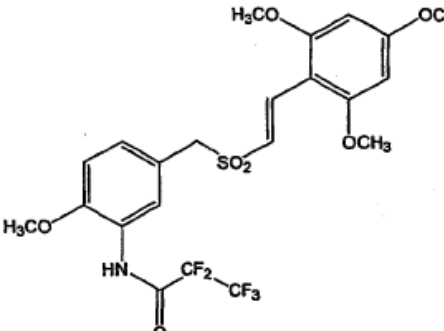
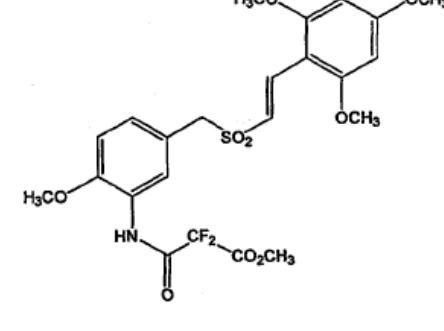
27		(E)-2,4,6-trimethoxiestiril-3-(2-hidroxiopropionamido)-4-metoxibencilsulfona
28		(E)-2,4,6-trimethoxiestiril-3-(trietilamonio-acetamido)-4-metoxi-bencilsulfona
29		(E)-2,4,6-trimethoxiestiril-3-[tri-(2-hidroxietil)-amonioacetamido]-4-metoxibencilsulfona

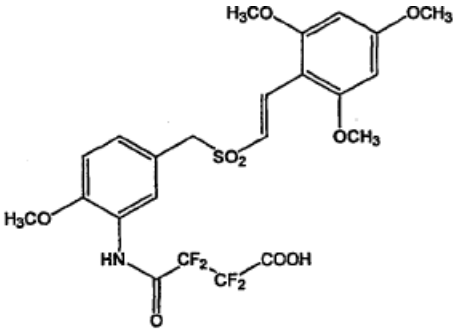
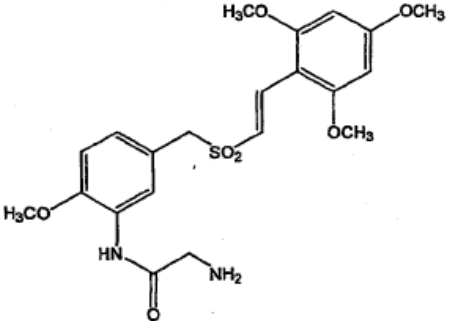
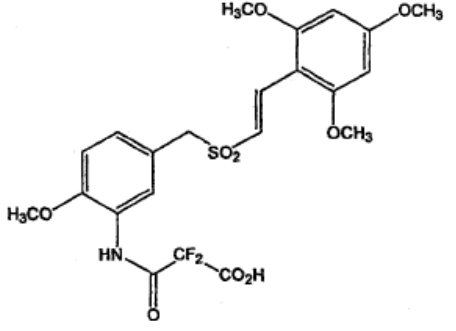
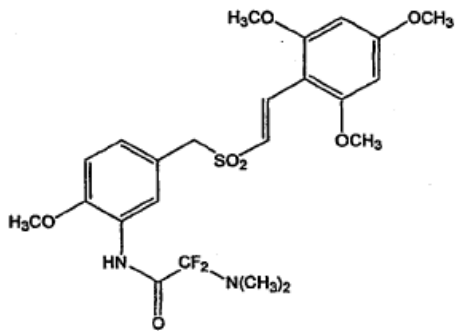
<p>30</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-metil-2-hidroxi-propionamido)-4-metoksi-bencilsulfona</p>
<p>31</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-metil-2-acetoxipropion-amido)-4-metoxibencil-sulfona</p>
<p>32</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(trifluoroacetamido)-4-metoxibencilsulfona</p>

<p>33</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(trifluorometanosulfonamido)-4-metoxibencil-sulfona</p>
<p>34</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(succinamido)-4-metoxibencil-sulfona</p>
<p>35</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(clorosuccinamido)-4-metoxibencil-sulfona</p>

<p>36</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3-((3-carboxipropanoiloxy)acetamido)-4-metoxi-bencilsulfona</p>
<p>37</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3-glutaramido)-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>38</p>		<p>Sal disódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(fosfonatoacetamido)-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>39</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3-carboxipropilamino)-4-metoxibencilsulfona:</p>

<p>40</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-carboxietilamino)-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>41</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(metilcarbamoil)-4-metoxibencilsulfona</p>
<p>42</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-metoxibenceno-sulfamil)-4-metoxibencil-sulfona</p>
<p>43</p>		<p>(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-acetoxipropionamido)-4-metoxibencilsulfona</p>

44	 <p>The structure shows a central (E)-alkene. One carbon of the double bond is attached to a 2,4,6-trimethoxyphenyl group. The other carbon is attached to a propyl chain that ends in a methyl ester group (-CO₂CH₃). The propyl chain is connected to a methylene group (-CH₂-), which is in turn connected to a sulfone group (-SO₂-). This sulfone group is further connected to another methylene group (-CH₂-), which is attached to a 4-methoxyphenyl ring. The ring also has an amide group (-NH-) attached to a propyl chain that ends in a methyl ester group (-CO₂CH₃).</p>	(E)-2,4,6-trimethoxiestiril-3-(metilsuccinamido)-4-metoxibencilsulfona
45	 <p>The structure is similar to the one in row 44, but the ester group is an ethyl ester (-CO₂Et) instead of a methyl ester.</p>	(E)-2,4,6-trimethoxiestiril-3-(etilmalonamido)-4-metoxibencilsulfona
46	 <p>The structure is similar to the one in row 44, but the amide group is a pentafluoropropionamide (-NH-CO-CF₂-CF₃) instead of a succinamide.</p>	(E)-2,4,6-trimethoxiestiril-3-(pentafluoropropionamido)-4-metoxibencilsulfona
47	 <p>The structure is similar to the one in row 44, but the amide group is a methyl 2,2-difluoromalonamide (-NH-CO-CF₂-CO₂CH₃) instead of a succinamide.</p>	(E)-2,4,6-trimethoxiestiril-3-(metil-2,2-difluoromalonamido)-4-metoxi-bencilsulfona

48		(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,2,3,3,tetrafluoro-succinamido)-4-metoxi-bencilsulfona
49		(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(aminoacetamido)-4-metoxibencilsulfona
50		(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,2-difluoro-malonamido)-4-metoxi-bencilsulfona
51		(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(dimetilamino-α,α-difluoroacetamido)-4-metoxibencilsulfona

Ejemplo 51: El efecto de los compuestos en líneas de células tumorales

A. Células.

Se determina el efecto de ciertos componentes de la invención en el crecimiento de fibroblastos normales (NIH/3T3 y HFL) y en células de las siguientes líneas celulares: línea celular de cáncer de próstata DU-145; línea celular de carcinoma colorrectal DLD-1; línea celular de cáncer pulmonar de células no pequeñas H157; y línea celular de adenocarcinoma de mama BT-20. La línea celular BT-20 es una línea celular que no responde a estrógenos. Las líneas celulares NIH/3T3 y HFL son fibroblastos murinos y humanos normales, respectivamente. Las líneas celulares BT-20, DLD-1 y H157 crecieron en un medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con un 10% de suero fetal bovino complementado con penicilina y estreptomycin. La línea celular DU145 se cultivó en RPMI con un 10% de suero fetal bovino que contiene penicilina y estreptomycin. Las células NIH3T3 y HFL crecieron en DMEM con un 10% de suero de ternero complementado con penicilina y estreptomycin. Las células se incubaron a una densidad de $1,0 \times 10^5$ células por pocillo en placas de seis pocillos. Los cultivos de las células se mantuvieron a 37°C en un ambiente humidificado de CO₂ al 5%.

La información biológica generada en los ensayos previamente descritos se enumera en la siguiente Tabla 2. A (+) en la Tabla significa que el compuesto demostró una IC₅₀ de menos de 10 micromolares.

B. Tratamiento con bencilsulfona de estirilo y ensayo de viabilidad.

Se trataron las células con compuestos de la invención en varias concentraciones. La viabilidad celular se determinó después de 96 horas mediante el procedimiento de exclusión con azul de tripano. Cada compuesto probado demostró una IC₅₀ de 20 μM o menos en las condiciones del ensayo. Véase la Tabla 2. Las células normales HFL y NIH 3T3 tratadas con el mismo compuesto demostraron una inhibición en el crecimiento del 5% pero ninguna muerte celular apreciable.

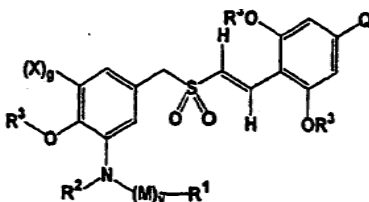
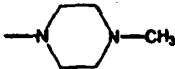
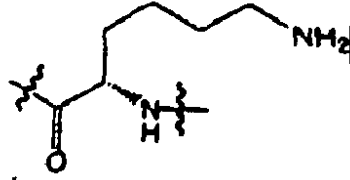
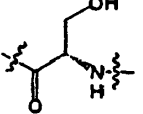
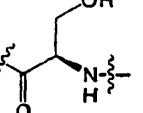
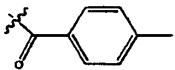


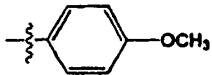


TABLA 2

Ejemplos y actividad biológica.

Ej.	M	R ¹	R ²	DU-145	BT-20	DLD-1	H157
1	-SO ₂ CH ₂ -	-C(=O)OH	-H	+	+	+	+
2	-C(=O)CH ₂ -	-C(=O)OH	-H	+	+	+	+
3	-----	-C(=NH)NH ₂	-H	+	+	+	+
4	-CH ₂ -	-C(=O)OH	-H	+	+	+	+
5	-C(=O)-	-3,5(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	-H	+	+	+	+
6	-C(=O)-	3,5(NH ₂) ₂ C ₆ H ₃	-H	+	+	+	+
7	-C(=O)-	-CH ₂ Cl	-H	+	+	+	+
8	-C(=O)CH ₂ -		-H	+	+	+	+
9	-C(=O)-	-C ₆ H ₅	-H	+	+	+	+
10	-C(=O)-	4-NO ₂ -C ₆ H ₅	-H	+	+	+	+
12	=CH-C ₆ H ₄ -NO ₂		-H	ND	ND	ND	ND

Ej.	M	R ¹	R ²	DU-145	BT-20	DLD-1	H157
13		-H	-H	+	+	+	+
14		-H	-H	+	+	+	+
15		-H	-H	+	+	+	+
16	-C(=O)NH-	-H	-H	+	+	+	+
17	-CH ₂ -	-H	-H	+	+	+	+
18	-C(=O)-	CH ₃	-H	+	+	+	+
19	-SO ₂ -	3,5(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ -	-H	+	+	+	+
20	-SO ₂ -	3,5(NH ₂) ₂ C ₆ H ₃ -	-H	+	+	+	+
21	-C(=O)-	(CH ₃) ₂ NCH ₂ -	-H	+	+	+	+
22	----	HO ₂ CCH(CH ₃)-	-H	+	+	+	+
23			-H	+	+	+	+
24	-C(=O)-	-CH ₂ OH	-H	+	+	+	+
25	-C(=O)CH ₂ -		-H	+	+	+	+
26	-C(=O)CH ₂ -	-OC(=O)CH ₃	-H	+	+	+	+
27	-C(=O)-	-CH(CH ₃)OH	-H	+	+	+	+
28	-C(=O)CH ₂ -	-N(C ₂ H ₅) ₃ ⁺	-H	+	+	+	+

Ej.	M	R ¹	R ²	DU-145	BT-20	DLD-1	H157
29	-C(=O)CH ₂ -	-N(C ₂ H ₄ OH) ₃ ⁺	-H	+	+	+	+
30	-C(=O)-	-C(CH ₃) ₂ OH	-H	+	+	+	+
31	-C(=O)-	-C(CH ₃) ₂ OAc	-H	+	+	+	+
32	-C(=O)-	-CF ₃	-H	+	+	+	+
33	-SO ₂ -	-CF ₃	-H	+	+	+	+
34	-C(=O)(CH ₂) ₂	-C(=O)OH	-H	+	+	+	+
35	-C(=O)(CH ₂) ₂	-C(=O)Cl	-H	+	+	+	+
36	-C(=O)CH ₂ -	O-succinato	-H	+	+	+	+
37	-C(=O)(CH ₂) ₃ -	COOH	-H	+	+	+	+
38	-C(=O)CH ₂ -	-OPO ₃ Na ₂	-H	+	+	+	+
39	-(CH ₂) ₃ -	-COOH	-H	+	+	+	+
40	-(CH ₂) ₂ -	-COOH	-H	+	+	+	+
41	-C(=O)-	-OCH ₃	-H	+	+	+	+
42	-SO ₂ -		-H	+	+	+	+
43	-C(=O)-	-CH(CH ₃)OAc	-H	+	+	+	+
44	-CH ₂) ₂ -	-COOCH ₃	-H	+	+	+	+
45	-C(=O)CH ₂ -	-COOCH ₂ CH ₃	-H	ND	ND	ND	ND
46	-C(=O)-	-C ₂ F ₅	-H	+	+	+	+
47	-C(=O)CF ₂ -	-COOCH ₃	-H	+	+	+	+
48	-C(=O)C ₂ F ₄ -	-COOH	-H	+	+	+	+
49	-C(=O)CH ₂ -	-NH ₂	-H	+	+	+	+
50	-C(=O)-	-CF ₂ CO ₂ H	-H	ND	ND	ND	ND
51	-C(=O)-	-CF ₂ N(CH ₃) ₂	-H	ND	ND	ND	ND

DU-145: Línea celular de cáncer de próstata DLD-1: Línea celular de cáncer colorrectal

BT-20: Línea celular de cáncer de mama H-157: Célula de cáncer de pulmón de células no pequeñas

+ IC₅₀ debajo de 10 micromolares

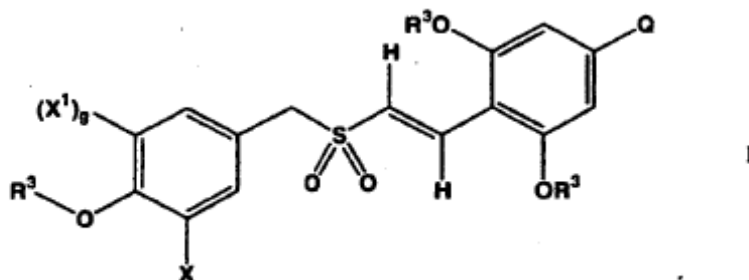
ND: IC₅₀ no determinado

La Figura 1 muestra las curvas de respuesta a las dosis para el tratamiento de células DLD-1, DU145, H157 y BT20 con (E)-2,4,6-Trimetoxiestiril-3-carboximetilamino-4-metoxibencilsulfona (Ejemplo 4). En este protocolo, las células tumorales se incubaron a una densidad celular de $1,0 \times 10^5$ células en placas de 6 pocillos. 24 horas después de la incubación se agregó (E)-2,4,6-Trimetoxiestiril-3-carboximetilamino-4-metoxibencilsulfona (Ejemplo 4) a cada pocillo en las cinco concentraciones indicadas. Se determinó el número de células viables restantes después de 96 horas de tratamiento mediante el uso de hemacitrómetro seguido de coloración con azul de tripano. El número de células viables se ha reflejado como porcentaje de células tratadas con el vehículo (control).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I :

5

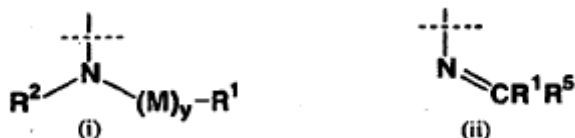


10

donde:

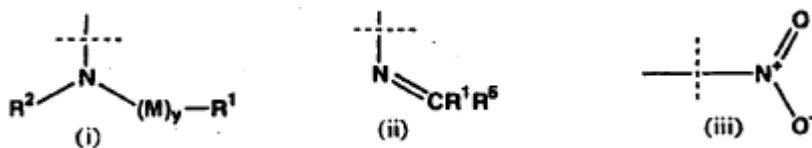
X se selecciona del siguiente grupo que consiste en (i) y (ii):

15



X¹ se selecciona del siguiente grupo que consiste en (i), (ii) y (iii):

20



g es 0 o 1;

cada M es un grupo de conexión bivalente que se selecciona independientemente del grupo que consiste en—alquileno(C₁-C₆)—, —(CH₂)_a—V—(CH₂)_b—, —(CH₂)_d—W—(CH₂)_e— y -Z-;

25 cada y se selecciona independientemente de un grupo que consiste en 0 y 1;

cada V se selecciona independientemente de un grupo que consiste en arileno, heteroarileno, —C(=O)—, —C(=S)—, —S(=O)—, —SO₂—, —C(=O)O—; —C(=O)perfluoroalquileno(C₁-C₆)—, —C(=O)NR⁴—, —C(=S)NR⁴— y —SO₂NR⁴—;

cada W se selecciona independientemente de un grupo que consiste en—NR⁴—, —O— y —S—;

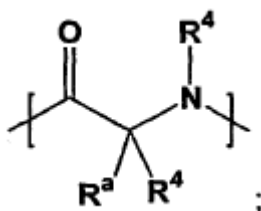
30 cada a se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

cada b se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

cada d se selecciona independientemente del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

cada e se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

35 -Z- es



donde la estereoquímica absoluta de -Z- es D o L o una mezcla de D y L;

5 cada R^a se selecciona independientemente de un grupo que consiste en —H, —alquilo(C₁-C₆), —(CH₂)₃—NH—C(NH₂)(=NH), —CH₂C(=O)NH₂, —CH₂COOH, —CH₂SH, —(CH₂)₂C(=O)—NH₂, —(CH₂)₂COOH, —CH₂—(2-imidazolilo), —CH(CH₃)—CH₂—CH₃, —CH₂CH(CH₃)₂, —(CH₂)₄—NH₂, —(CH₂)₂—S—CH₃, fenilo, CH₂—fenilo, —CH₂—OH, —CH(OH)—CH₃, —CH₂—(3-indolilo), —CH₂—(4-hidroxifenilo), —CH(CH₃)₂ y —CH₂—CH₃; e incluye compuestos donde R^a y R^1 se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros;

10 cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H, arilo no sustituido, arilo sustituido, heterocíclico sustituido, heterocíclico no sustituido, —CO₂R⁵, —C(=O)NR⁴₂, —CR⁴R⁶R⁷, —C(=NH)—NR⁴₂, —perfluoroalquilo(C₁-C₆), —CF₂Cl, —P(=O)(OR⁴)₂, —OP(=O)(OR⁴)₂ y una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000; siempre que cuando y es 0 y R^1 es —CO₂R⁵, R⁵ no es —H;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H, —alquilo(C₁-C₆), y arilalquilo(C₁-C₃), donde —R² y —(M)_y—R¹ opcionalmente pueden estar unidos en forma covalente para formar un heterociclo sustituido o no sustituido de 5, 6 o 7 miembros;

cada R^3 se selecciona independientemente de —alquilo(C₁-C₆);

15 cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H y —alquilo(C₁-C₆);

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H, —alquilo(C₁-C₆) y —acilo(C₁-C₆);

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H, —alquilo(C₁-C₆), —CO₂R⁵, —C(=O)R⁷, —OR⁵, —OC(=O)(CH₂)₂CO₂R⁵, —SR⁴, guanidino, —NR⁴₂, —NR⁴₃⁺, —N⁺(CH₂CH₂OR⁵)₃, fenilo, fenilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido y halógeno;

20 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en —R^a, halógeno, —NR⁴₂ y heterociclos que contienen dos átomos de nitrógeno; y

Q se selecciona del grupo que consiste en —H, —alcoxi(C₁-C₆), halógeno—alquilo(C₁-C₆) y —NR⁴₂;

25 donde los sustituyentes para los grupos arilo sustituido y heterocíclico sustituido que comprenden o están incluidos en R^1 , R^2 , R^a , R^6 y R^7 , se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), —NO₂, C≡N, —CO₂R⁵, —C(=O)Oalquilo(C₁-C₃), —OR⁵, —alquilenilo(C₂-C₆)—OH, fosfonato, —NR⁴₂, —NHC(=O)alquilo(C₁-C₆), sulfamilo, —OC(=O)alquilo(C₁-C₃), —Oalquilenilo(C₂-C₆)—N(alquilo(C₁-C₆))₂ y —CF₃;

siempre que:

(1) cuando R^1 es una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000 y V es —C(=O)—, —C(=S)—, —S(=O)— o —SO₂—, y b es 0;

30 dicha porción de peptidilo se acopla a M a través del terminal amino de la porción de peptidilo o a través de un grupo amino de cadena lateral para formar una amida, tioamida, sulfnamida o sulfonamida, respectivamente,

(2) cuando R^1 es una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000 y V es —C(=O)NR⁴— o —SO₂NR⁴— y b es 0,

35 dicha porción de peptidilo se acopla a M a través del terminal carboxi de la porción de peptidilo o a través de un grupo carboxilo de cadena lateral para formar una imida o sulfonimida, respectivamente; y

(3) cuando R^1 es una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000 y W es NR⁴—, —S— o —O—, y e es 0,

40 dicha porción de peptidilo se acopla a M a través del terminal carboxi de la porción de peptidilo o a través de un grupo carboxilo de cadena lateral para formar carboxamida, éster de ácido carbotioico o éster carboxílico, respectivamente; o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde:

45 cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en arilo no sustituido, arilo sustituido, heterocíclico sustituido, heterocíclico no sustituido, —CO₂R⁵, —C(=O)NR⁴₂, —CR⁴R⁶R⁷, —C(=NH)—NR⁴₂, —perfluoroalquilo(C₁-C₆), —CF₂Cl, —P(=O)(OR⁴)₂, —OP(=O)(OR⁴)₂ y una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000; siempre que cuando y es 0 y R^1 es —CO₂R⁵, R⁵ no es —H;

o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 seleccionado de un grupo que consiste en (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamido]-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(acetoxiacetamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(trietilamonioacetamido)-4-metoxibencilsulfona;

5 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[tri-(2-hidroxi-etilamonio)acetamido]-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-metil-2-hidroxi-propionamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-metil-2-acetoxi-propionamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-acetoxi-propionamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(trifluoroacetamido)-4-metoxibencilsulfona;

10 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(trifluorometanosulfonamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[3-(3-carboxi-propanoiloxi)acetamido]-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(dietilfosfonatoacetamido)-4-metoxibencilsulfona;

sal disódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(fosfonatoacetamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(metoxicarbonilamino)-4-metoxibencilsulfona;

15 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(pentafluoropropionamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(metil-2,2-difluoro)malonamido]-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,2-difluoromalonamido)-4-metoxibencilsulfona;

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(dimetilamino- α,α -difluoroacetamido)-4-metoxibencilsulfona; y

20 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,2,3,3-tetrafluorosuccinamido)-4-metoxibencilsulfona; y sales farmacéuticamente aceptables de este.

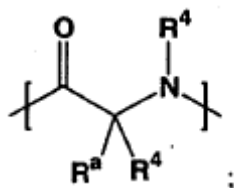
4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde:

cada V se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^4-$ y $-\text{SO}_2\text{NR}^4-$;

25

-Z- es

30



donde la estereoquímica absoluta de -Z- es D o L;

35 cada R^a se selecciona independientemente de un grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)(=\text{NH})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-$ (2-imidazolilo), $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_3$, fenilo, CH_2 -fenilo, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$ (3-indolilo), $-\text{CH}_2-$ (4-hidroxifenilo), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$; e incluye compuestos donde R^a y R^1 se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros;

40 cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, arilo no sustituido, arilo sustituido, heterocíclico sustituido, heterocíclico no sustituido, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4_2$, $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NR}^4_2$, y una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000; siempre que cuando y es 0 y R^1 es $-\text{CO}_2\text{R}^5$, R^5 no es $-\text{H}$;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-alquilo(C_1-C_6)$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)R^7$, $-OH$, $-SR^4$, alcoxi(C_1-C_3), alquil(C_1-C_3)tio, guanidino, $-NR^4_2$, fenilo, fenilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido y halógeno; y

5 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$, halógeno, $-alquilo(C_1-C_6)$, $-NR^4_2$ y heterociclos que contienen dos átomos de nitrógeno; y

donde los sustituyentes para los grupos arilo sustituido y heterocíclico sustituido que comprenden o están incluidos en R^1 , R^2 , R^6 y R^7 , se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), $-NO_2$, $-C\equiv N$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)Oalquilo(C_1-C_3)$, $-OH$, $-alquilen(C_2-C_6)-OH$, fosfonato, $-NR^4_2$, $-NHC(=O)alquilo(C_1-C_6)$, sulfamilo, $-OC(=O)alquilo(C_1-C_3)$, $-Oalquilen(C_2-C_6)-N(alquilo(C_1-C_6))_2$ y $-CF_3$;

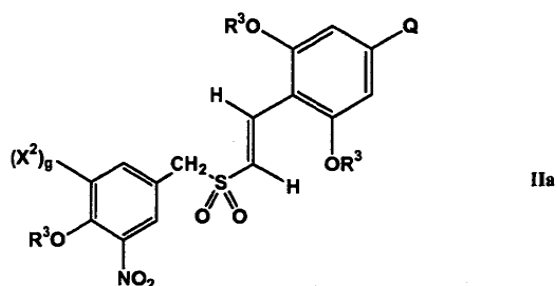
10 o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4 donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-aminobencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboxiacetamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3,5-dinitrobenzamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(3,5-diaminobenzamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(cloroacetamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(4-metilpiperacil)acetamido]-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(benzamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-nitrobenzamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-aminobenzamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(acetamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(dimetilaminoacetamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(hidroxiacetamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-hidroxipropionamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(piridinio-1-il)acetamido-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(etilmalonamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(glutaramido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(metilsuccinamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(succinamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(aminoacetamido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-L-lisinamida; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-L-serinamida; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-amino-4-metoxibencilsulfona-D-serinamida; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboximetilsulfamil)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-metoxibencenosulfamil)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,4-dinitrobenzenosulfamil)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2,4-diaminobencenosulfamil)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-guanidino-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(1-carboxietil)amino-4-metoxibencilsulfona racémica; D-(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(1-carboxietil)amino-4-metoxibencilsulfona; L-(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(1-carboxietil)amino-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboximetilamino)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(N-metilamino)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(4-nitrofenilimino)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(ureido)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboxipropilamino)-4-metoxibencilsulfona; (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(2-carboxietilamino)-4-metoxibencilsulfona y sales de dichos compuestos.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5 donde dicho compuesto es (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboximetilamino)-4-metoxibencilsulfona o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6 donde dicho compuesto es una sal sódica o de potasio de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-(carboximetilamino)-4-metoxibencilsulfona.

40 8. Un compuesto de fórmula IIa:



donde:

g es 0 o 1;

cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo(C_1-C_6);

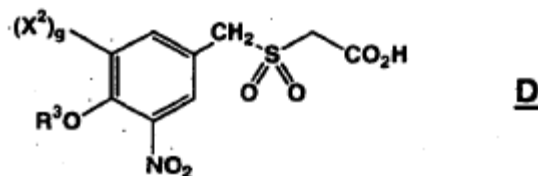
45 Cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$ y alquilo(C_1-C_6);

Q se selecciona del grupo que consiste en —H, —alcoxi(C₁-C₆), halógeno—alquilo(C₁-C₆) y —NR⁴₂; y

X² se selecciona del grupo que consiste en —NO₂ y —NH₂ protegido opcionalmente con un grupo protector químico; o una de sus sales.

9. Un compuesto de conformidad con fórmula D:

5



10

donde:

cada R³ se selecciona independientemente de —alquilo(C₁-C₆); y

g es 0 o 1; y

15

X² se selecciona del grupo que consiste en —NO₂ y —NH₂, protegido opcionalmente con un grupo protector químico; o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 8 donde dicho compuesto es (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxi-3-nitrobenzilsulfona.

11. Un compuesto de conformidad con alguna de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para uso medicinal.

20

12. Una composición farmacéutica que consiste en un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de conformidad con alguna de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

13. El uso de al menos un compuesto de conformidad con alguna de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo.

25

14. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 13 donde el trastorno proliferativo se selecciona de un grupo que consiste de hemangiomatosis neonatal; esclerosis múltiple secundaria progresiva; enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica; neurofibromatosis; ganglioneuromatosis; formación de queloides; enfermedad ósea de Paget; enfermedad fibroquística; sarcoidosis; enfermedad de Peyronie; enfermedad de Dupuytren; cirrosis; aterosclerosis y restenosis vascular.

30

15. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 13 donde el trastorno proliferativo es cáncer.

16. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 15, donde el cáncer se selecciona de un grupo de cánceres de ovario, testículo, cuello uterino, útero, vagina, mama, próstata, pulmón, riñón, recto, colon, estómago, glándula suprarrenal, boca, esófago, cerebro, hígado, vesícula biliar, piel, hueso, sistema linfático y ojos, o el cáncer es una neoplasia hematológica.

35

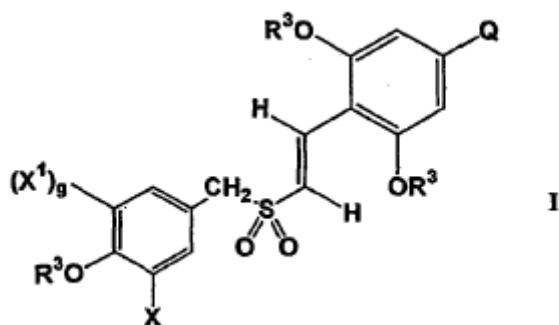
17. El uso de al menos un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento que induce la apoptosis de células tumorales en un individuo con cáncer.

18. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 17, donde las células tumorales se seleccionan de un grupo de tumores que consisten en tumores de ovario, testículo, cuello uterino, útero, vagina, mama, próstata, pulmón, riñón, recto, colon, estómago, glándula suprarrenal, boca, esófago, cerebro, hígado, vesícula biliar, piel, hueso, sistema linfático y ojos.

40

19. Un proceso para la preparación de un compuesto de conformidad con la fórmula 1:

5

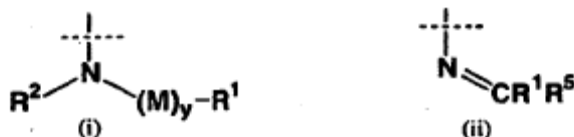


10

donde:

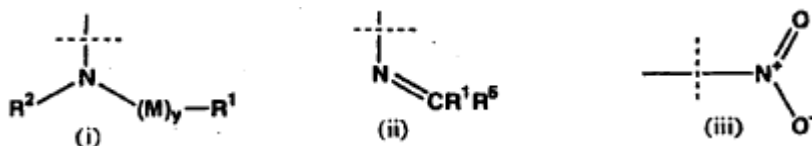
X se selecciona del siguiente grupo que consiste en (i) y (ii):

15



X¹ se selecciona del siguiente grupo que consiste en (i), (ii) y (iii):

20



25 donde X¹ está protegido opcionalmente con uno o más grupos protectores químicos;

g es 0 o 1;

cada M es un grupo de conexión bivalente que se selecciona independientemente de un grupo que consiste en—alquileo(C₁-C₆)—, —(CH₂)_a—V—(CH₂)_b—, —(CH₂)_d—W—(CH₂)_e— y -Z-;

cada y se selecciona independientemente de un grupo que consiste en 0 y 1;

30 cada V se selecciona independientemente de un grupo que consiste en arileno, heteroarileno, —C(=O)—, —C(=S)—, —S(=O)—, —SO₂—, —C(=O)O—; —C(=O)perfluoroalquileo(C₁-C₆)—, —C(=O)NR⁴—, —C(=S)NR⁴— y —SO₂NR⁴—;

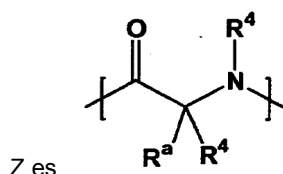
cada W se selecciona independientemente de un grupo que consiste en—NR⁴—, —O— y —S—;

cada a se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

35 cada b se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

cada d se selecciona independientemente del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

cada e se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;



donde la estereoquímica absoluta de -Z- es D o L o una mezcla de D y L;

5 cada R^a se selecciona independientemente de un grupo que consiste en —H, —alquilo(C₁-C₆), —(CH₂)₃—NH—C(NH₂)=NH, —CH₂C(=O)NH₂, —CH₂COOH, —CH₂SH, —(CH₂)₂C(=O)—NH₂, —(CH₂)₂COOH, —CH₂—(2-imidazolilo), —CH(CH₃)—CH₂—CH₃, —CH₂CH(CH₃)₂, —(CH₂)₄—NH₂, —(CH₂)₂—S—CH₃, fenilo, CH₂—fenilo, —CH₂—OH, —CH(OH)—CH₃, —CH₂— (3-indolilo), —CH₂— (4-hidroxifenilo), —CH(CH₃)₂ y —CH₂—CH₃; e incluye compuestos donde R^a y R¹ se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros;

10 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H, arilo no sustituido, arilo sustituido, heterocíclico sustituido, heterocíclico no sustituido, —CO₂R⁵, —C(=O)NR⁴₂, —CR⁴R⁶R⁷, —C(=NH)—NR⁴₂, —perfluoroalquilo(C₁-C₆), —CF₂Cl, —P(=O)(OR⁴)₂, —OP(=O)(OR⁴)₂ y una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000; siempre que cuando y es 0 y R¹ es —CO₂R⁵, R⁵ no es —H;

15 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H, —alquilo(C₁-C₆), y aril(C₁-C₃)alquilo, donde—R² y —(M)_y—R¹ opcionalmente pueden estar unidos en forma covalente para formar un heterociclo sustituido o no sustituido de 5, 6 o 7 miembros;

15 cada R³ se selecciona independientemente de —alquilo(C₁-C₆);

cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H y —alquilo(C₁-C₆);

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H, —alquilo(C₁-C₆) y —acilo(C₁-C₆);

20 cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en —H, —alquilo(C₁-C₆), —CO₂R⁵, —C(=O)R⁷, —OR⁵, —OC(=O)(CH₂)₂CO₂R⁵, —SR⁴, guanidino, —NR⁴₂, —NR⁴₃⁺, —N⁺(CH₂CH₂OR⁵)₃, fenilo, fenilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido y halógeno;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en —R^a, halógeno,—NR⁴₂ y heterociclos que contienen dos átomos de nitrógeno; y

Q se selecciona del grupo que consiste en —H, —alcoxi(C₁-C₆), halógeno—alquilo(C₁-C₆) y —NR⁴₂;

25 donde los sustituyentes para los grupos arilo sustituido y heterocíclico sustituido que comprenden o están incluidos en R¹, R², R³, R⁶ y R⁷, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), —NO₂, —C≡N, —CO₂R⁵, —C(=O)Oalquilo(C₁-C₃), —OR⁵, —alquileno(C₂-C₆)—OH, fosfonato, —NR⁴₂, —NHC(=O)alquilo(C₁-C₆), sulfamilo, —OC(=O)alquilo(C₁-C₃), —Oalquileno(C₂-C₆)—N(alquilo(C₁-C₆))₂ y —CF₃;

siempre que:

30 (1) cuando R¹ es una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000 y V es —C(=O)—, —C(=S)—, —S(=O)— o —SO₂—, y b es 0;

dicha porción de peptidilo se acopla a M a través del terminal amino de la porción de peptidilo o a través de un grupo amino de cadena lateral para formar una amida, tioamida, sulfenamida o sulfonamida, respectivamente,

(2) cuando R¹ es una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000 y V es —C(=O)NR⁴—, —SO₂NR⁴—, y b es 0,

35 dicha porción de peptidilo se acopla a M a través del terminal carboxi de la porción de peptidilo o a través de un grupo carboxilo de cadena lateral para formar una imida o sulfonimida, respectivamente; y

(3) cuando R¹ es una porción de peptidilo monovalente con un peso molecular menor a 1000 y W es NR⁴—, —S—o —O—, y e es 0,

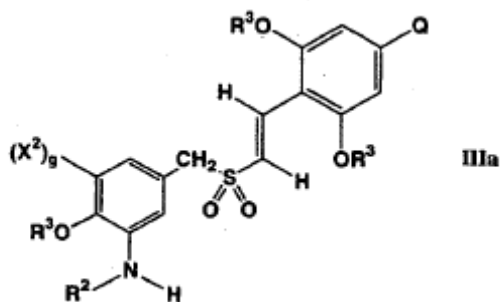
40 dicha porción de peptidilo se acopla a M a través del terminal carboxi de la porción de peptidilo o a través de un grupo carboxilo de cadena lateral para formar carboximida, éster de ácido carbotioico o éster carboxílico, respectivamente;

o una sal de dicho compuesto

dicho proceso consiste en las siguientes etapas:

(1) acoplamiento de un compuesto de fórmula IIIa:

5



10 donde:

X^2 se selecciona de un grupo que consiste en $-\text{NO}_2$ y $-\text{NH}_2$, protegido opcionalmente con un grupo protector químico, y

g , R^2 , R^3 y Q son como se los definió anteriormente;

o una sal de dicho compuesto;

15 con un compuesto de fórmula XI:



donde:

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se los definió anteriormente;

20 uno o más grupos funcionales que comprenden R^1 están opcionalmente protegidos por grupos protectores químicos; y

A es una porción que contiene un centro reactivo electrófilo y dicha porción se selecciona de un grupo que consiste en:

(a) una porción de alquilo con un grupo saliente;

(b) un haluro de arilo o un pseudo haluro de arilo;

25 (c) un ácido carboxílico activado con un grupo saliente;

(d) un ácido sulfónico activado con un grupo saliente;

(e) una porción de ácido carbámico activado con un grupo saliente;

(f) una porción de cianato;

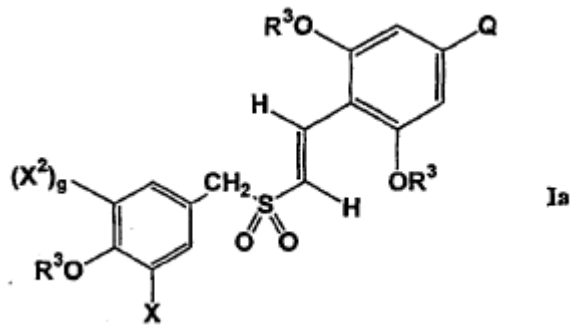
(g) una porción de aldehído o cetona, o un hidrato de estos, o un cetal o acetal de estos;

30 (h) una porción de ácido carboxílico y un reactivo de acoplamiento de amida; o

(i) el intermediario de una porción de tiourea y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio;

para formar un compuesto de fórmula Ia:

5

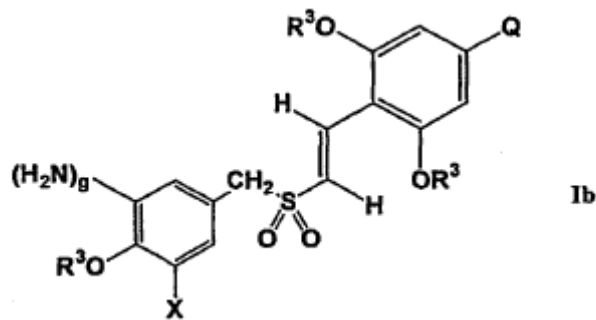


10 (2) opcionalmente:

(a) cuando $-X^2$ está $-NH_2$ protegido con un grupo protector, eliminar dicho grupo protector de $-X^2$ para proporcionar un compuesto de fórmula Ib; o

(b) cuando $-X^2$ es $-NO_2$, reducir químicamente dicho $-NO_2$ a $-NH_2$; para formar un compuesto de fórmula Ib:

15



20

25

(5) opcionalmente acoplar dicho compuesto de fórmula Ib o una de sus sales con un compuesto de fórmula XI:

R¹-A XI

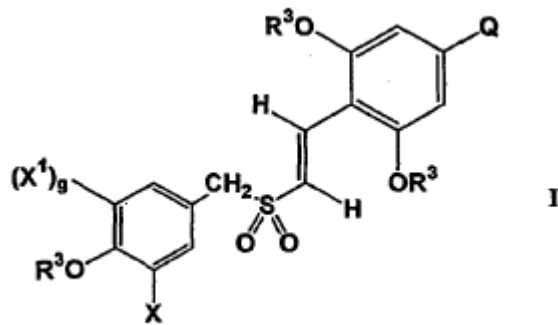
donde uno o más grupos funcionales que comprenden R¹ están protegidos opcionalmente por grupos protectores químicos; y

donde A es una porción que contiene un centro reactivo electrófilo como se definió anteriormente; y

30

(6) opcionalmente eliminar dichas funcionalidades de protección de los grupos protectores que comprenden R¹ para formar un compuesto de fórmula I:

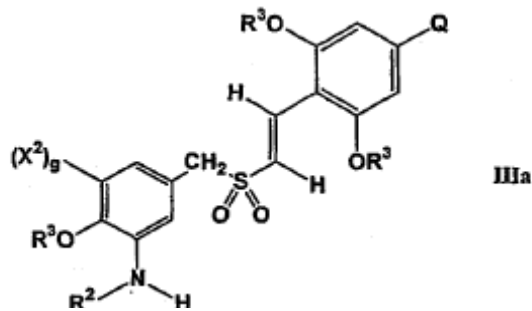
5



10 o una sal de este.

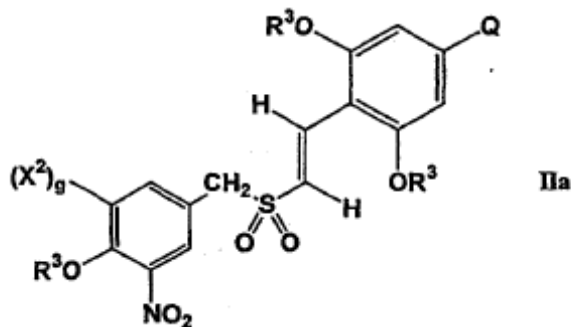
20. Un proceso de conformidad con la reivindicación 19, donde el compuesto de fórmula IIIa:

15



20 donde g, R², R³, Q y X² son como se definieron en la reivindicación 19 o una sal de dicho compuesto;

se prepara mediante un proceso que consiste en: (1) reducir químicamente un compuesto de conformidad con fórmula IIa:



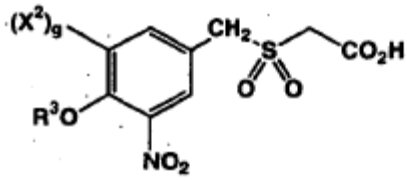
25 donde g, R³, Q y X² son como se definieron en la reivindicación 19 o una sal de dicho compuesto para formar una anilina o una sal de este; y

(2) alquilar opcionalmente la anilina con un reactivo alquilante o mediante aminación reductiva;

para formar un compuesto de fórmula IIIa; o una sal de este.

30 21. Un proceso de conformidad con la reivindicación 20, donde el compuesto de fórmula IIa se prepara mediante la condensación de un compuesto de fórmula D:

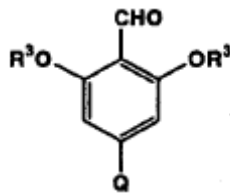
5



D

donde R^3 , g y X^2 son como se definieron en la reivindicación 19;
con un compuesto de fórmula E;

10



E

15

donde R^3 y Q son como se definieron en la reivindicación 19 o una sal de este;
para formar un compuesto de fórmula IIa;
o una sal de dicho compuesto.

Figura 1

