

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 073**

51 Int. Cl.:
C07D 311/58 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 311/36 (2006.01)
A23L 2/38 (2006.01)
C07D 311/00 (2006.01)
C07D 311/64 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
C07D 311/04 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
C07D 311/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05779877 .9**
96 Fecha de presentación: **21.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1794141**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.06.2007**

54 Título: **Derivados de cromano sustituidos, medicamentos y utilización en terapia**

30 Prioridad:
21.09.2004 US 611300 P
19.11.2004 WO PCT/AU2004/001619
03.05.2005 AU 2005201855

73 Titular/es:
Marshall Edwards, Inc.
11975 El Camino Real, Suite 101
San Diego, CA 92130 , US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.03.2012

72 Inventor/es:
HEATON, Andrew y
HUSBAND, Alan James

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2012

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 377 073 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

Derivados de cromano sustituidos, medicamentos y utilización en terapia.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a determinados derivados de cromano nuevos y a sus sales y derivados, a las composiciones que contienen los mismos, a los procedimientos para su preparación y a utilizaciones de los mismos como agentes terapéuticos particularmente como agentes selectivos quimioterapéuticos y anticancerígenos.

10

Antecedentes de la invención

Se conocen más de 700 diferentes isoflavonas que se producen de manera natural, algunas de las cuales presentan propiedades biológicas con posible beneficio terapéutico.

15

La patente US nº 5.726.202 da a conocer de manera genérica determinados compuestos de isoflavano, particularmente 3,4-diarilcromano y centcromano para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna.

20

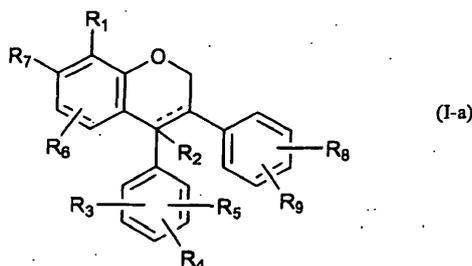
El documento WO 01/17986 también da a conocer determinados compuestos de isoflavano.

Sumario de la invención

Sorprendentemente, se ha descubierto un nuevo grupo de compuestos de fórmula general (I-a) que muestran importantes actividades terapéuticas incluyendo fuerte actividad anticancerígena, selectividad quimioterapéutica y radiosensibilización de cánceres.

25

Por tanto, según un aspecto de la presente invención está previsto un compuesto de fórmula (I-a):



30

en la que:

R₁ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NR₁₀R₁₁, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

35

el trazado "----" y R₂ representan juntos un doble enlace o

el trazado "—" representa un enlace sencillo y R₂ es hidrógeno o hidroxilo;

40

R₃ es hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R₄, R₅, R₆, R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NR₁₀R₁₁, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, COOR₁₂, COR₁₃ o alquilo C₁₋₆;

45

R₇ es hidroxilo;

R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o trialkilsililo;

50

R₁₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o NR₁₀R₁₁;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

con la condición de que cuando R₁ representa hidrógeno y "—" es un enlace sencillo entonces R₂ no representa hidrógeno.

55

Según otro aspecto de la presente invención, está prevista una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I-a) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en asociación con uno o

más portadores, excipientes, componentes auxiliares y/o diluyentes farmacéuticos.

Por tanto, según otro aspecto de la presente invención está prevista la utilización de un compuesto de fórmula (I-a), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para quimioterapia o como agente de radiosensibilización o quimiosensibilización).

Breve descripción de la figura

Figura 1. Muestra la farmacocinética y la distribución del compuesto nº 1 identificado a continuación en suero, heces y orina. Se presentan los valores promedio para las concentraciones libre y total del compuesto (\pm EEM) como una representación gráfica semilogarítmica en la parte A y como una representación gráfica lineal convencional en la parte B.

Descripción detallada de la invención

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula general (I-a) muestran propiedades biológicas y farmacéuticas sorprendentes e inesperadas.

Se cree que los compuestos de fórmula (I-a) de la invención presentan perfiles de toxicidad favorables con células normales y buena biodisponibilidad. Sorprendentemente, los compuestos de la invención muestran actividad anticancerígena, significativamente mejor que o al menos comparable con los tratamientos contra el cáncer conocidos.

Los compuestos de fórmula (I-a) son cistostáticos y citotóxicos frente a una amplia gama de células cancerosas de origen humano y animal. Por células cancerosas, se entienden células que presentan características malignas y que se distinguen de las células no cancerosas por su comportamiento y crecimiento no regulado que habitualmente es potencialmente mortal, en última instancia, a menos que se trate de manera satisfactoria. Se ha descubierto que las células cancerosas que responden a compuestos de fórmula (I-a) son de origen epitelial (por ejemplo, células de cáncer de próstata, de ovario, de cuello uterino, de mama, de vesícula biliar, de páncreas, colorrectal, renal y carcinoma amicrónico pulmonar de células no pequeñas), de origen mesenquimatoso (por ejemplo, células cancerosas de melanoma, mesotelioma y sarcoma), y de origen neural (por ejemplo, células cancerosas de glioma).

Es sumamente inusual y sorprendente hallar un grupo relacionado de compuestos que presentan una potente citotoxicidad de este tipo frente a células cancerosas. Además, se cree que los compuestos según la invención también presentan baja toxicidad frente a células no cancerosas tales como queratinocitos derivados de prepucio humano. Una selectividad de este tipo de las células cancerosas es sumamente inusual e inesperada.

De manera ventajosa, los compuestos de fórmula (I-a) muestran citotoxicidad frente a células cancerosas que están bien reconocidas por ser poco sensibles a fármacos anticancerígenos convencionales. Es sumamente inusual e inesperado hallar una potente actividad de este tipo frente a cánceres, por ejemplo, colangiocarcinoma, adenocarcinoma de páncreas y melanoma, que son muy resistentes a fármacos anticancerígenos conocidos.

De manera ventajosa, los compuestos de fórmula (I-a) también parecen presentar una capacidad para radiosensibilizar células cancerosas, mediante lo cual se entiende que estos compuestos o bien reducen la cantidad de irradiación gamma que se requiere para destruir las células, o bien convierten las células cancerosas de un estado de radorresistencia a uno de radiosensibilidad.

Adicionalmente, se cree que los compuestos de fórmula (I-a) presentan actividad de quimiosensibilización, es decir aumentan la citotoxicidad de agentes quimioterapéuticos, especialmente frente a células cancerosas, y/o convierten células cancerosas de un estado de quimiorresistencia a un estado de quimiosensibilidad.

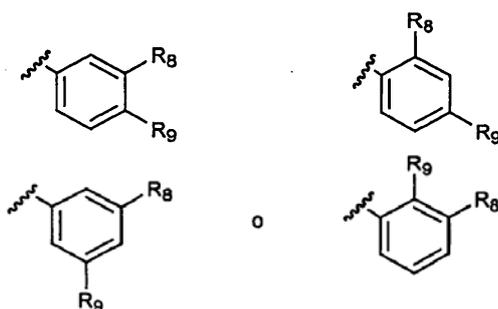
Los compuestos de la invención también pueden proporcionar propiedades quimio y/o radioprotectoras a las células no cancerosas. Esto presenta implicaciones terapéuticas significativas debido a que los efectos secundarios traumáticos de la quimioterapia y la radioterapia están provocados por la toxicidad de los tratamientos tradicionales para las células no cancerosas.

Las propiedades descritas anteriormente ofrecen ventajas clínicas significativas.

Las propiedades radio- y/o quimioprotectoras de los compuestos de la invención pueden emplearse para proteger individuos sanos frente a los efectos de la radiación y/o toxinas químicas, o disminuir los efectos de las mismas.

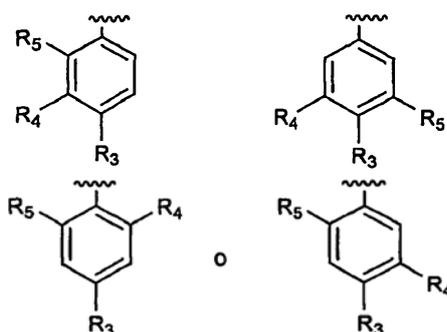
Las propiedades descritas anteriormente proporcionan ventajas clínicas significativas.

Generalmente, en los compuestos de fórmula (I-a) según la invención, los sustituyentes R₈ y R₉ se distribuirán tal como se muestra a continuación:



Generalmente, en los compuestos de fórmula (I-a) según la invención, los sustituyentes R₃, R₄ y R₅ se distribuirán tal como se muestra a continuación:

5



Preferentemente, en los compuestos de fórmula (I-a), el trazado "—" representa un enlace sencillo.

10

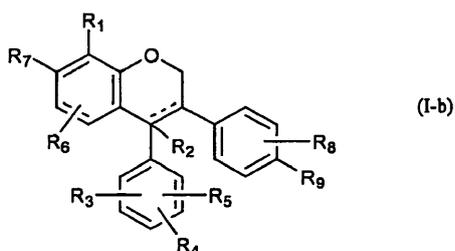
Preferentemente, en los compuestos de la invención R₃, se encuentra en la posición para.

En los compuestos de la invención en los que R₃ representa (O)_n-alquileo C₁₋₄, NR₁₄R₁₅ representa preferentemente -O-alquileo C₂ NR₁₄R₁₅ en el que NR₁₄R₁₅ representa pirrolidinilo.

15

En los compuestos de fórmula (I-a), preferentemente "—" representa un enlace sencillo.

En un aspecto preferido, la invención proporciona los compuestos de fórmula (I-b):



20

o una sal de los mismos, en los que

R₁ representa hidroxilo, halógeno, NR₁₀R₁₁, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆; y

25

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I-a)

Las posiciones de R₃, R₄ y R₅ mostradas anteriormente para los compuestos de fórmula (I-a) se aplican de igual manera a los compuestos de fórmula (I-b).

30

La posición de R₈ y R₉ mostrada anteriormente para los compuestos de fórmula (I-a) se aplica de igual manera a los compuestos de fórmula (I-b).

Preferentemente, en los compuestos de fórmula (I-b), R₁ representa hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆

35

Preferentemente, en los compuestos de fórmula (I-b), R₃ representa hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆

Preferentemente, en los compuestos de fórmula (I-b), R₃ está en la posición para.

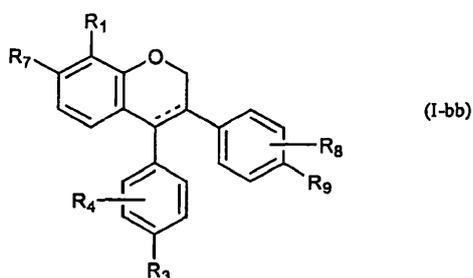
Preferentemente, en los compuestos de fórmula (I-b), R₄, R₅ y R₆ representan independientemente hidrógeno.

Preferentemente, en el compuesto de fórmula (I-b), R₈ representa hidrógeno, hidroxilo o alcoxilo C₁₋₆, especialmente hidrógeno, hidroxilo o metoxilo, particularmente hidrógeno.

Preferentemente, en los compuestos de fórmula (I-b), R₈ se encuentra en la posición 3.

Preferentemente, R₉ en los compuestos de fórmula (I-b), representa hidrógeno, hidroxilo o alcoxilo C₁₋₆, especialmente hidroxilo o alcoxilo C₁₋₆, particularmente hidroxilo o metoxilo.

Por tanto, en otro aspecto, la invención proporciona los compuestos de fórmula (I-bb):



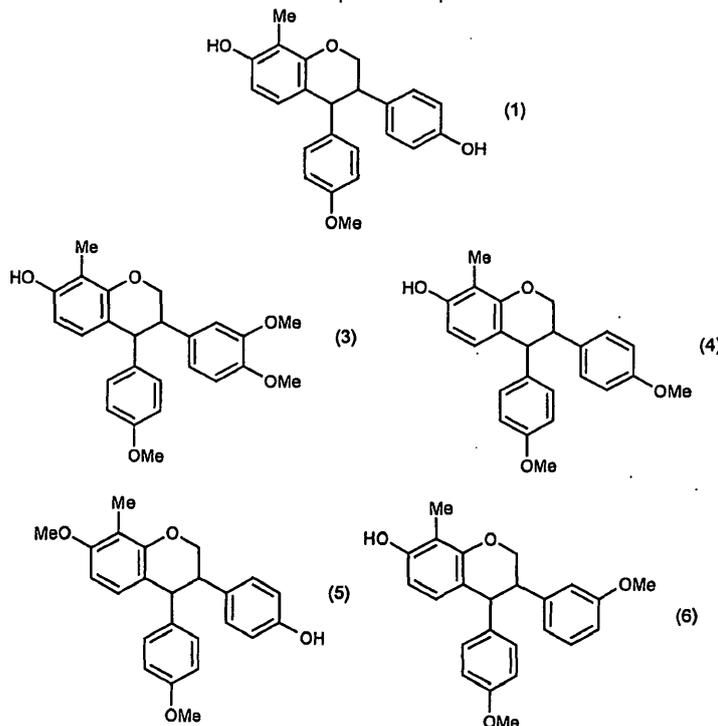
o una sal de los mismos, en los que

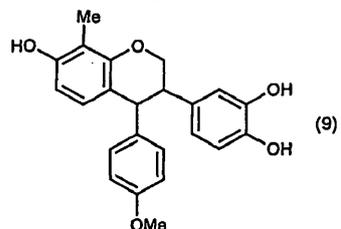
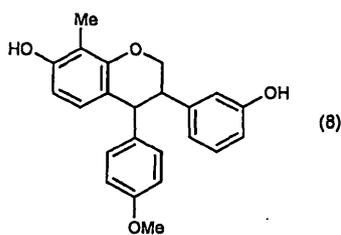
R₁, R₃, R₄, R₇, R₈ y R₉ son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I-b).

En una realización muy preferida, “---” representa un enlace sencillo.

Las preferencias expresadas anteriormente para los compuestos de fórmula (I-b) se aplican de igual manera a los compuestos de fórmula (I-bb).

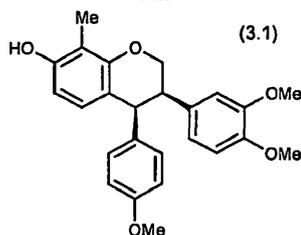
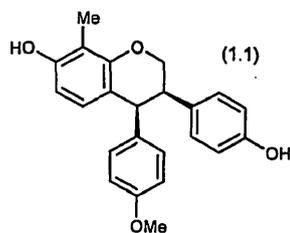
Los compuestos específicos dentro del alcance de este primer aspecto de la invención son los siguientes:





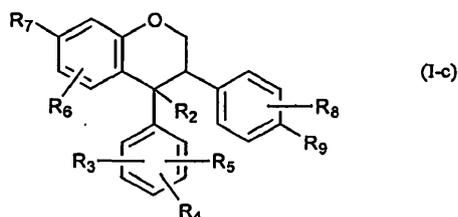
o una sal de los mismos.

5 Todavía más preferentemente, los compuestos de fórmula (I-bb) presentan la siguiente estructura:



10 o sales de los mismos.

En otro aspecto preferido, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I-c):



15 o una sal del mismo, en el que

R₂ representa hidroxilo; y R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I-a)

20 Las posiciones de R₃, R₄ y R₅ mostradas anteriormente para los compuestos de fórmula (I-a) se aplican de igual manera a los compuestos de fórmula (I-b).

25 La posición de R₈ y R₉ mostrada anteriormente para los compuestos de fórmula (I-a), en los que R₉ está en la posición para, se aplica de igual manera para los compuestos de fórmula (I-b).

NR₁₀R₁₁ en los compuestos de fórmula (I-c) representa preferentemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃, especialmente hidrógeno o metilo.

Preferentemente, en los compuestos de fórmula (I-c), R₃ representa hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆

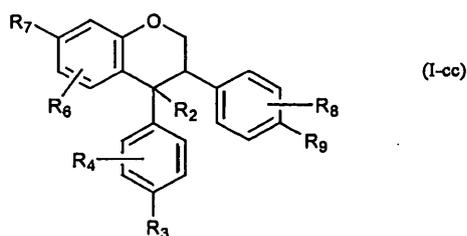
Preferentemente, en los compuestos de fórmula (I-c), R₄, R₅ y R₆ representan independientemente hidrógeno.

- 5 Preferentemente, en los compuestos de fórmula (I-c), R₈ representa hidrógeno, hidroxilo o alcoxilo C₁₋₆, más preferentemente hidrógeno o metoxilo, especialmente hidrógeno.

Preferentemente, en los compuestos de fórmula (I-c), R₈ está situado en la posición 3.

- 10 Preferentemente, en los compuestos de fórmula (I-c), R₉ representa, hidrógeno, hidroxilo o alcoxilo C₁₋₆, especialmente hidroxilo o alcoxilo C₁₋₆, particularmente hidroxilo o metoxilo.

Más preferentemente, en este segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I-cc):



15

o una sal del mismo, en el que:

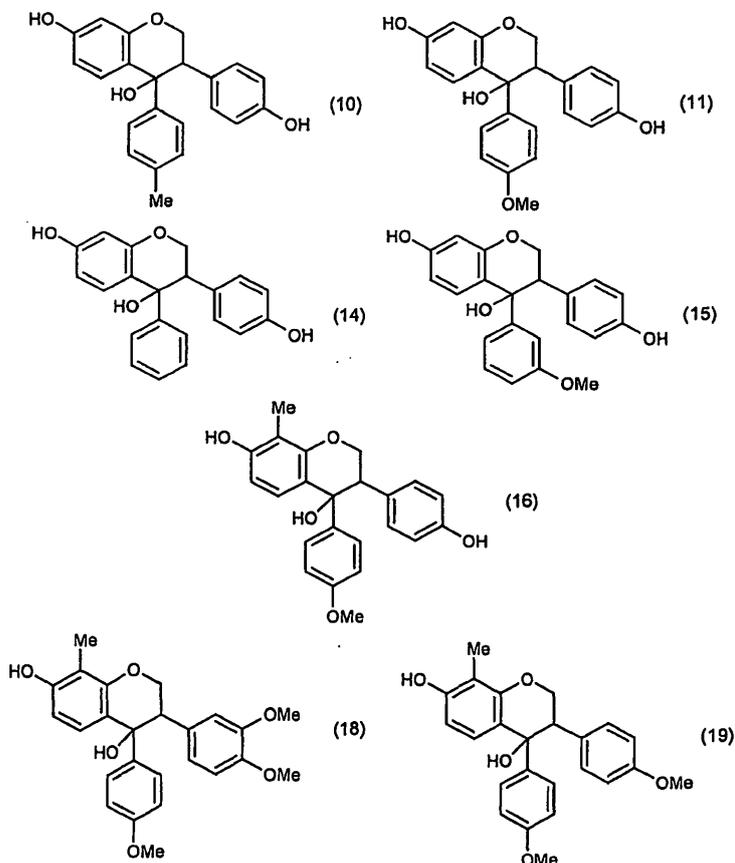
R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₉ se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I-c).

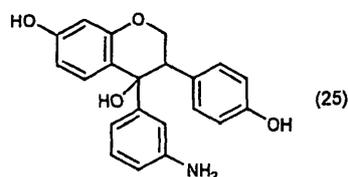
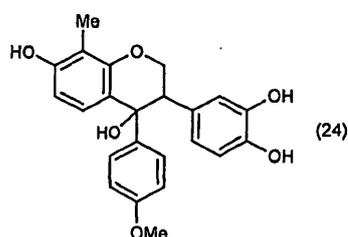
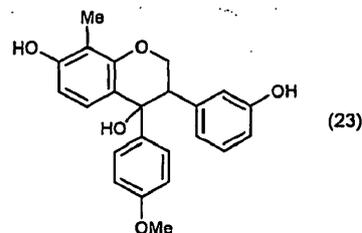
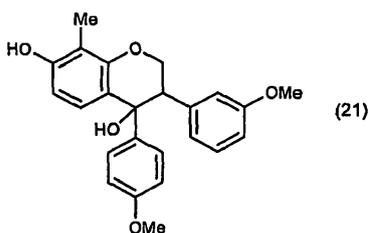
20

La preferencia expresada anteriormente para los compuestos de fórmula (I-c) se aplica de igual manera al compuesto de fórmula (I-cc).

A continuación, se muestran compuestos específicos de fórmula (I-cc):

25





5 o una sal o un derivado de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I-a) según la invención incluyen dos centros quirales. La presente invención incluye todos los enantiómeros y diastereoisómeros así como mezclas de los mismos en cualquier proporción. La invención comprende asimismo enantiómeros aislados o pares de enantiómeros. El experto en la materia conoce bien los procedimientos de separación de enantiómeros y diastereoisómeros.

Resultará evidente para los expertos en la materia que, en los compuestos según la invención, los sustituyentes arilo en el anillo heterocíclico pueden estar en cis o trans unos en relación con otros. Preferentemente, en los compuestos según la invención, estos sustituyentes estarán en cis.

Un compuesto particularmente preferido de la presente invención es el isómero cis del compuesto, compuesto marcado como nº 1 anteriormente.

Asimismo, compuestos particularmente preferidos son los compuestos n.^{os} (3) a (6), (8) y (9) en la conformación cis.

Preferentemente, las sales de los compuestos según la invención serán sales farmacéuticamente aceptables.

El término alquilo pretende incluir grupos alquilo saturados de cadena lineal y cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y similares. el grupo alquilo de manera más preferible contiene preferentemente desde 1 hasta 4 átomos de carbono, especialmente metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Cicloalquilo incluye cicloalquilo C₃₋₆ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El grupo alquilo o grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-amino-carbonilo, di-(alquil C₁₋₄)-amino-carbonilo, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, formiloxilo, alquil C₁₋₄-carboniloxilo, alquiltio C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo.

Preferentemente, el grupo alquilo no lleva ningún sustituyente.

El término alcoxilo C₁₋₆ incluye grupos en los que la parte alquilo en los mismos es un resto alquilo de cadena lineal o cadena ramificada. Los grupos alcoxilo C₁₋₆ incluyen: metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, terc-butoxilo y sec-butoxilo. Preferentemente, los sustituyentes alcoxilo C₁₋₆ serán metoxilo o etoxilo, especialmente metoxilo.

El término fluoroalquilo incluye "alquilo" en el que se han sustituido uno o más tales como 1, 2, 3, 4 ó 5 de los hidrógenos por flúor. El fluoroalquilo puede ser una "unidad" de alquilo de cadena lineal o cadena ramificada. Los grupos fluoroalquilo preferidos incluyen trifluorometilo y pentafluorometilo.

El término arilo pretende incluir fenilo, bencilo, bifenilo y naftilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carboniloxilo, nitro o halógeno.

El término "halógeno" pretende incluir flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente fluoro, cloro.

Los anillos heterocíclicos y heteroaromáticos de 5 ó 6 miembros incluyen: pirrol, pirrolina, pirrolidina, oxazolina, tiazol, imidazol, imidazolina, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, furazano, triazol, tiadiazol, piridina, piperidina, morfina, tiomorfolina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tiadiazona y ditiagina, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquilo C₁₋₄-amino-carbonilo, di-(alquil C₁₋₄)-amino-carbonilo, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, formiloxilo, alquil C₁₋₄-carboniloxilo, alquiltio C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

Los compuestos de la invención incluyen todas las sales, tales como sales de adición de ácido, sales aniónicas y sales zwitteriónicas, y en particular incluyen sales farmacéuticamente aceptables tal como las conocerían los expertos en la materia. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a un resto orgánico o inorgánico que lleva una carga y que puede administrarse en asociación con un agente farmacéutico, por ejemplo, como un contracatión o contraanión en una sal. Los expertos en la materia conocen cationes farmacéuticamente aceptables, y comprenden de manera no imitativa sodio, potasio, calcio, zinc y amina cuaternaria. Los expertos en la materia conocen aniones farmacéuticamente aceptables, y comprenden de manera no limitativa cloruro, acetato, tosilato, citrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas a partir de: ácido acético, ascórbico, aspártico, benzoico, bencenosulfónico, cítrico, cinámico, etanosulfónico, fumárico, glutámico, glutárico, glucónico, clorhídrico, bromhídrico, láctico, maleico, málico, metanosulfónico, naftoico, hidroxinaftoico, naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, naftalenoacrílico, oleico, oxálico, oxaloacético, fosfórico, pirúvico, para-toluenosulfónico, tartárico, trifluoroacético, trifenilacético, tricarbálico, salicílico, sulfúrico, sulfámico, sulfanílico y succínico.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" o "profármaco" se refiere a un derivado del compuesto activo que con la administración al receptor puede proporcionar directa o indirectamente, el compuesto original o metabolito, o que muestra actividad por sí mismo e incluye, por ejemplo, derivados de fosfato y derivados de sulfonato. Por tanto, los derivados incluyen solvatos, ésteres farmacéuticamente activos, profármacos o similares.

Los compuestos preferidos de la presente invención también incluyen todos los derivados con grupos salientes fisiológicamente escindibles que pueden escindirse *in vivo* para proporcionar los compuestos de la invención o su resto activo. Los grupos salientes pueden incluir acilo, fosfato, sulfato, sulfonato, y preferentemente son compuestos sustituidos con mono-, di- y per-aciloxilo, en los que uno o más de los grupos hidroxilo colgantes están protegidos por un grupo acilo, preferentemente un grupo acetilo. Normalmente los compuestos sustituidos con aciloxilo de la invención son fácilmente escindibles para proporcionar los compuestos sustituidos con hidroxilo correspondientes.

La protección de grupos funcionales químicos, desprotección, sintones y otras técnicas conocidas por los expertos en la materia pueden utilizarse cuando sea apropiado para ayudar en la síntesis de los compuestos de la presente invención, y sus materiales de partida.

La protección de grupos funcionales en los compuestos y derivados de la presente invención puede llevarse a cabo mediante procedimientos bien establecidos, por ejemplo tal como se describe en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1981.

Los grupos protectores de hidroxilo comprenden de manera no limitativa ésteres de ácidos carboxílicos, por ejemplo ésteres de acetato, ésteres arílicos tales como benzoato, acetales/cetales tales como acetónido y bencilideno, éteres tales como orto-bencilo y para-metoxi bencil éter, tetrahidropiranyl éter y silil éteres tales como terc-butildimetil silil éter.

Los grupos protectores pueden eliminarse mediante, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácidos o bases o reducción, por ejemplo, hidrogenación. Los silil éteres pueden requerir fluoruro de hidrógeno o fluoruro de tetrabutilamonio para escindirse.

Resultará evidente para los expertos en la materia de la química médica que los compuestos de fórmula (I-a) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I-a), por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula (I-a) lleva uno o más sustituyentes hidroxilo entonces pueden convertirse uno o más de estos sustituyentes en un halógeno tal como bromo, cloro o yodo tratando el alcohol con un agente de halogenación, con la utilización de grupos protectores según se requiera para proteger otra funcionalidad en la molécula. Los agentes de halogenación incluyen compuestos como NBS, ácido bromhídrico y gas cloro.

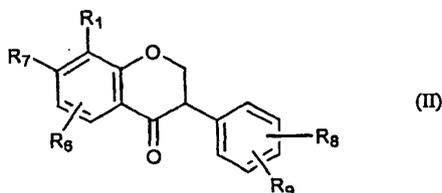
Los hidroxilos de tipo fenólico no pueden convertirse fácilmente al compuesto halogenado correspondiente mediante tratamiento con un agente de halogenación. Sin embargo, el compuesto halogenado deseado puede prepararse, por ejemplo, tratando un material de partida de arilamina apropiado con NaNO₂ en presencia de HCl en condiciones de

temperatura reducida tales como a 0°C, para formar la sal de azida correspondiente. Puede utilizarse un tratamiento posterior con CuCl, CuBr, KI o HBF₄ para convertir la azida en el halocompuesto requerido.

Un procedimiento general para preparar compuestos de fórmula (Ia) que comprende las etapas siguientes:

5

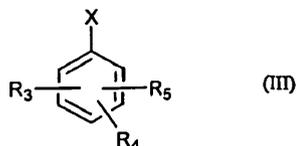
i) tratar un compuesto de fórmula (II):



10 o un derivado protegido del mismo, en el que:

R₁, es hidrógeno, hidroxilo, NR₁₀R₁₁, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆; R₇ es hidroxilo; R₆, R₈ y R₉ representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, NR₁₀R₁₁, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆. COOR₁₂, COR₁₃ o alquilo C₁₋₆ con un compuesto de fórmula (III):

15



o un derivado protegido del mismo, en el que:

20 R₃ representa, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆

R₄ y R₅ representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, NR₁₀R₁₁, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, COOR₁₂, COR₁₃ o alquilo C₁₋₆; y

25 X representa un resto de metalohalógeno; y

ii) seguido opcionalmente por convertir el grupo de alcohol terciario en el anillo heterocíclico en el producto formado en otro sustituyente, y

30 iii) seguido opcionalmente por su desprotección.

En la etapa i) descrita anteriormente, el compuesto de fórmula (III) es preferentemente un reactivo organometálico que se hace reaccionar con el compuesto de cetona de fórmula (II) en condiciones anhidras en una atmósfera inerte tal como bajo nitrógeno o argón, en un disolvente inerte tal como THF (tetrahidrofurano), a una temperatura no extrema tal como temperatura ambiente, o temperatura reducida, por ejemplo, 0°C.

35

Los reactivos organometálicos adecuados incluyen reactivos de organolitio, reactivos de organomagnesio y reactivos de organocobre. Más preferentemente, el agente de arilación empleado es un reactivo de organomagnesio tal como un reactivo de Grignard, que puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III), en la que X representa halógeno tal como bromo con metal de magnesio en condiciones anhidras en una atmósfera inerte.

40

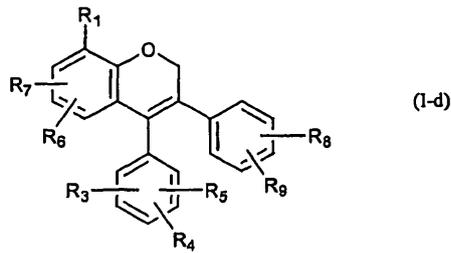
En la etapa ii) descrita anteriormente el sustituyente de alcohol terciario en el anillo heterocíclico en el producto formado a partir de la reacción de adición nucleófila puede convertirse en otros sustituyentes R₂ mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, puede utilizarse el tratamiento con ácido para-toluenosulfónico para convertir el alcohol terciario en un buen grupo saliente. Este tosilato intermedio puede tratarse entonces con un nucleófilo tal como una fuente de hidruro, un alcohol o una amina para proporcionar la sustitución requerida para el resto R₂.

45

Alternativamente, el hidroxilo terciario puede convertirse en un halógeno mediante la utilización de un agente de halogenación.

50

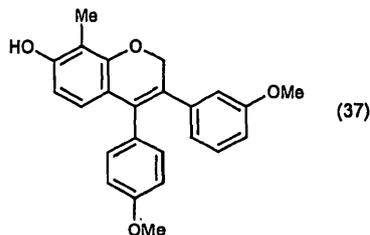
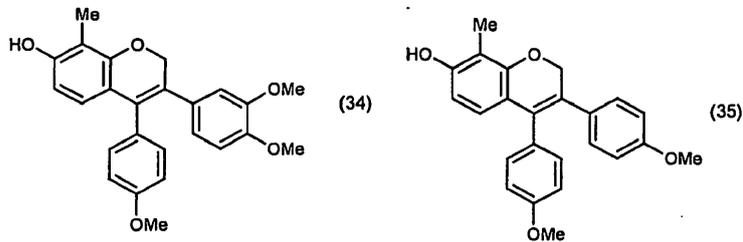
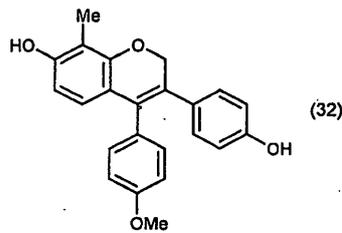
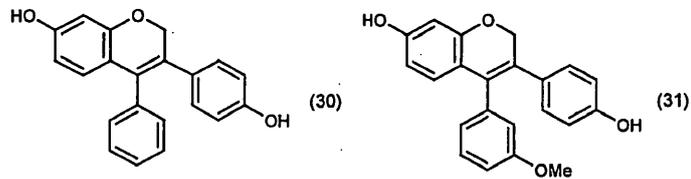
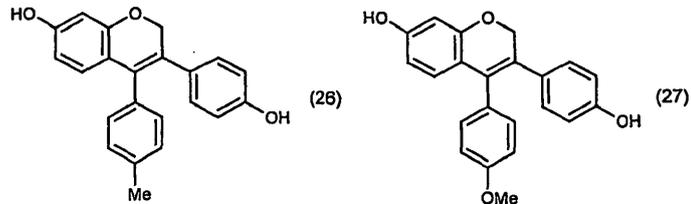
En un aspecto adicional de la invención, existe la deshidratación del producto de dicha reacción de adición nucleófila para formar un compuesto de fórmula general (I-d):



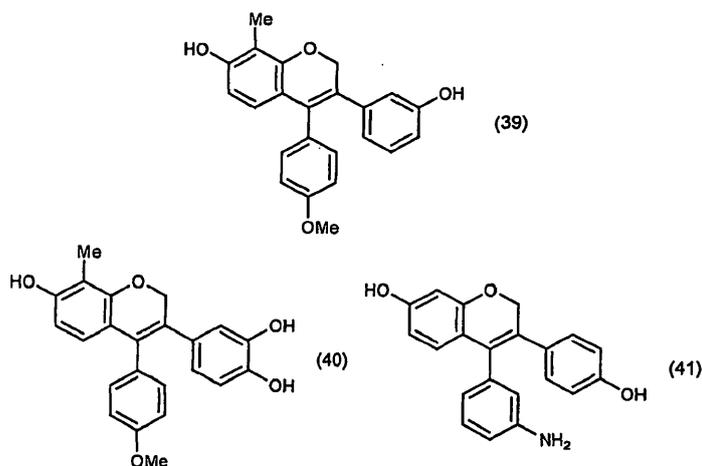
o un derivado protegido del mismo, en el que R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son tal como se definen para los compuestos de fórmula (I-b).

- 5 La deshidratación puede catalizarse, por ejemplo, por ácido, por base o facilitarse mediante la conversión del alcohol terciario en un mejor grupo saliente. Preferentemente, los compuestos de fórmula (III) se deshidratan, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido para-toluenosulfónico.
- 10 La preferencia expresada anteriormente para los compuestos de fórmula (I-b) se aplica de igual manera al compuesto de fórmula (I-d).

A continuación, se muestran los compuestos específicos de fórmula (I-d):



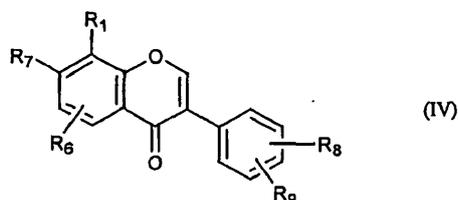
15



Si se requiere, puede eliminarse el doble enlace en el heterociclo en los compuestos de fórmula (I-d) mediante tratamiento con un agente reductor para proporcionar otros compuestos de fórmula (Ia). Los expertos en la materia conocen bien los agentes reductores y pueden incluir fuentes de hidruro como borohidruros y borohidruros de metales alcalinos, pero incluirían hidrógeno en la hidrogenación catalítica en la que puede utilizarse un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono. Otras fuentes de hidruro adecuadas incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio y cianoborohidruro de sodio.

Preferentemente, el doble enlace se reduce mediante hidrogenación.

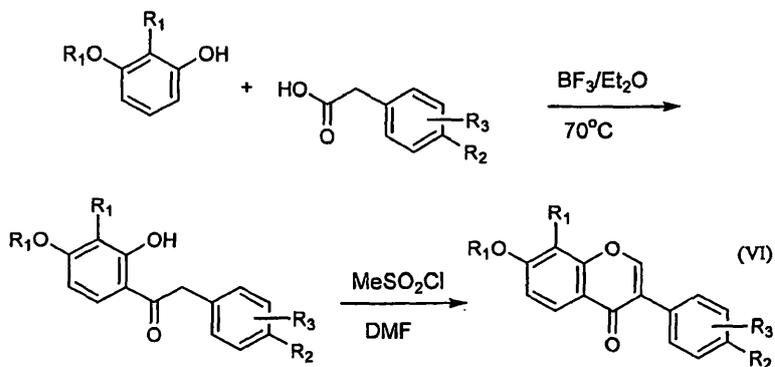
Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse reduciendo el doble enlace, preferentemente mediante hidrogenación, en el anillo heterocíclico en los compuestos de fórmula (IV):



o un derivado protegido de los mismos, en el que:

R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (II)

Se dispone de el acceso a los compuestos de fórmula general (IV) mediante procedimientos de síntesis generales expuestos en el esquema 1 a continuación y tal como se describe en la solicitud internacional publicada nº WO01/17986, cuya descripción se incorpora a la presente memoria como referencia. El procedimiento de síntesis general se expone en el esquema 1.



Esquema 1

Los compuestos para su utilización en los procedimientos de síntesis preferidos de la presente invención pueden derivarse de cualquiera de varias fuentes fácilmente identificables para un experto en la materia. Por ejemplo, la

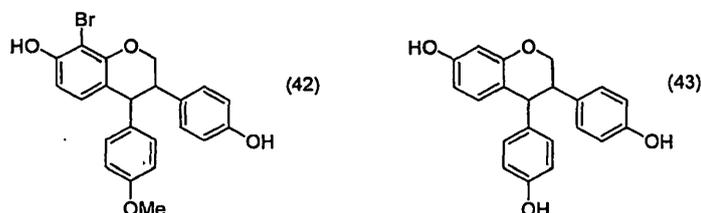
daidzeína está fácilmente disponible o puede sintetizarse mediante procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Pueden hallarse procedimientos adecuados, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 98/08503 y WO 00/49009, y las referencias citadas en las mismas, que se incorporan a la presente memoria en su totalidad como referencia.

5 Una o más de las estrategias anteriores pueden claramente requerir la utilización de uno o más grupos protectores con el fin de proteger la funcionalidad en otras partes de la molécula, cuando se realiza un tratamiento o una etapa particular.

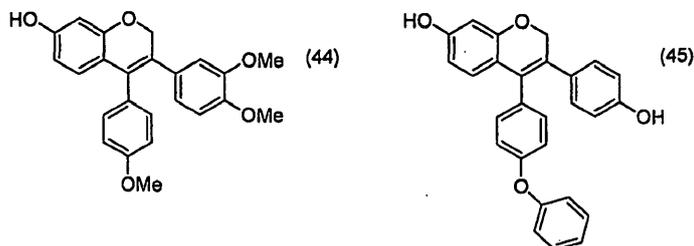
10 Preferentemente, se protegerá cualquier éster, alcohol libre, u otros grupos reactivos, por ejemplo, como t-butildimetilsilil éteres durante reacciones de adición nucleófila.

15 Las manipulaciones y las modificaciones químicas pueden realizarse en los compuestos de la invención tal como las conocería un experto en la materia. Por ejemplo, la reacción del compuesto nº 1 con agentes de alquilación proporciona derivados de éter en los grupos fenólicos libres. También es posible la halogenación de los anillos aromáticos y, por ejemplo, la reacción con N-bromosuccinimida produce el derivado de 8-bromo (compuesto 42) como el componente principal, con menores cantidades del isómero de 6-bromo. Las reacciones adicionales pueden incluir desmetilación de grupos alcoxilo empleando, bromuro de hidrógeno en ácido acético para producir el compuesto de trihidroxilo 43.

20



Los compuestos adicionales sintetizados en el contexto de la presente invención incluyen:



25

30 Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos "tratamiento", "profilaxis" o "prevención", "mejora" y similares han de considerarse en su contexto más amplio. En particular, el término "tratamiento" no implica necesariamente que se trate un animal hasta su recuperación total. Por consiguiente, "tratamiento" incluye la mejora de los síntomas o la gravedad de un estado particular o la prevención o si no la reducción del riesgo de desarrollo de un estado particular.

35 La cantidad de uno o más compuestos según la invención requerida en un tratamiento terapéutico dependerá de varios factores, que incluyen la aplicación específica, la naturaleza del compuesto particular utilizado, el estado que esté tratándose, el modo de administración y el estado del paciente.

40 Los compuestos de fórmula (Ia) pueden administrarse de una manera y en una cantidad tal como se practica de manera conveniente. Véase, por ejemplo, Goodman y Gilman, "The pharmacological basis of therapeutics", 7ª edición, (1985). La dosificación específica utilizada dependerá del estado que esté tratándose, el estado del sujeto, la vía de administración y otros factores bien conocidos tal como se indicó anteriormente. En general, una dosis diaria por paciente puede estar en el intervalo de 0,1 mg a 5 g; normalmente de 0,5 mg a 1 g; preferentemente de 50 mg a 200 mg. La duración de la dosificación puede oscilar entre una dosis única administrada una vez al día o dos, y dosis dos veces o tres veces al día administradas en el transcurso de desde una semana hasta de muchos meses a muchos años según se requiera, dependiendo de la gravedad del estado que va a tratarse o aliviarse.

45 Se entenderá además que para cualquier sujeto particular, deben ajustarse unos regímenes de dosificación específicos con el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

50 Pueden utilizarse tratamientos relativamente a corto plazo con los compuestos activos para provocar la

estabilización o contracción o remisión de los cánceres. Pueden utilizarse tratamientos a largo plazo para prevenir el desarrollo de cánceres en pacientes de alto riesgo.

5 La producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de las indicaciones terapéuticas descritas en la presente memoria se preparan normalmente mediante el mezclado de los compuestos de la invención (por conveniencia denominados a continuación en la presente memoria "compuestos activos") con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables o aceptables para utilización veterinaria que se conocen bien en la técnica.

10 El portador debe, de hecho, ser aceptable en el sentido de ser compatible con cualquier otro componente en la formulación y no debe ser perjudicial para el sujeto. El portador o excipiente puede ser un sólido o un líquido o ambos, y se formula preferentemente con el compuesto como una dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener hasta el 100% en peso del compuesto activo, preferentemente desde el 0,5% hasta el 59% en peso del compuesto activo.

15 La concentración preferida del compuesto activo en la composición del fármaco dependerá de las tasas de absorción, distribución, inactivación y excreción del fármaco así como de otros factores conocidos por los expertos en la materia. Pueden incorporarse uno o más compuestos activos en las formulaciones de la invención.

20 Las formulaciones de la invención incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, ocular, bucal (por ejemplo, sublingual), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), transdérmica incluyendo administración en mucosa a través de la nariz, boca, vagina o el recto, y como inhalantes, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad del estado que esté tratándose y de la naturaleza del compuesto activo particular que esté utilizándose.

25 La formulación adecuada para la administración oral puede presentarse en unidades diferenciadas, tales como cápsulas, sobres, pastillas para chupar o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del compuesto activo; como polvo o gránulos; como disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Tales formulaciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado farmacéutico que incluya la etapa que consiste en poner en asociación el compuesto activo y un portador adecuado (que puede contener uno o más componentes accesorios tal como se observó anteriormente).

30 En general, las formulaciones de la invención se preparan mezclando de manera uniforme e íntima el compuesto activo con un portador líquido o sólido finamente dividido, o ambos, y entonces, si es necesario, conformando la mezcla resultante de manera que se forme una dosificación unitaria. Por ejemplo, puede prepararse un comprimido sometiendo a compresión o moldeando un polvo o gránulos que contienen el compuesto activo, opcionalmente con uno u más de otros componentes.

40 Los comprimidos sometidos a compresión pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el compuesto fluido, tal como un polvo o gránulos mezclados opcionalmente con aglutinantes, lubricante, diluyente inerte y/o agente(s) tensioactivo(s)/de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando, en una máquina adecuada, el compuesto en polvo humectado con un aglutinante líquido inerte.

45 Las formulaciones adecuadas para la administración bucal (sublingual) incluyen pastillas para chupar que comprenden el compuesto activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o goma tragacanto; y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

50 Las formulaciones adecuadas para la administración ocular incluyen líquidos, geles y cremas que comprenden el compuesto activo en un portador o diluyente aceptable por vía ocular.

55 Las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración parenteral comprenden de manera conveniente preparaciones acuosas estériles de los compuestos activos, preparaciones que son preferentemente isotónicas con la sangre del receptor pretendido. Estas preparaciones se administran preferentemente por vía intravenosa, aunque la administración también puede efectuarse por medio de inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Las preparaciones de este tipo pueden prepararse de manera conveniente mezclando el compuesto con agua o un tampón glicina y haciendo que la disolución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. Las formulaciones inyectables según la invención contienen generalmente desde el 0,1% hasta el 60% p/v del compuesto activo y pueden administrarse a una velocidad de 0,1 ml/minuto/kg.

60 Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se presentan preferentemente como supositorios de dosis unitarias. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se presentan preferentemente como óvulos vaginales de dosis unitarias. Pueden prepararse mezclando el compuesto activo con uno o más portadores sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y luego conformando la mezcla resultante.

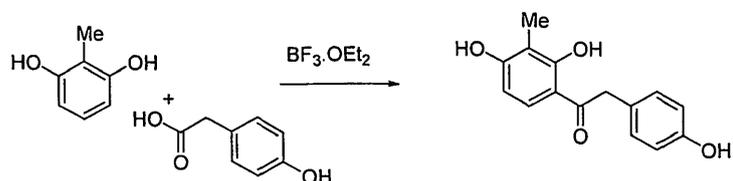
65

- 5 Las formulaciones o composiciones adecuadas para administración tópica en la piel preferentemente adoptan la forma de una pomada, crema, loción, pasta, gel, pulverización, aerosol o aceite. Los portadores que pueden utilizarse incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y una combinación de dos o más de los mismos. El compuesto activo está presente generalmente a una concentración de desde el 0,1% hasta el 5% p/p, más particularmente desde el 0,5% hasta el 2% p/p. Los ejemplos de tales composiciones incluyen cremas cosméticas para la piel.
- 10 Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches diferenciados adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Tales parches contienen de manera adecuada el compuesto activo como una disolución acuosa opcionalmente tamponada de, por ejemplo, de concentración 0,1 M a 0,2 M con respecto a dicho compuesto activo. Véase por ejemplo Brown, L., *et al.* (1998).
- 15 Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica también pueden suministrarse mediante iontoforesis (véase, por ejemplo, Panchagnula R, *et al.*, 2000) y normalmente adoptan la forma de una disolución acuosa opcionalmente tamponada del compuesto activo. Las formulaciones adecuadas comprenden tampón citrato o Bis/Tris (pH 6) o etanol/agua y contienen principio activo desde 0,1 M hasta 0,2 M.
- 20 Las formulaciones adecuadas para inhalación pueden administrarse como una composición de pulverización en forma de una disolución, suspensión o emulsión. La composición de pulverización para inhalación puede comprender además un propelente farmacéuticamente aceptable tal como un fluorocarbono que contiene hidrógeno tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano.
- 25 Los compuestos activos pueden proporcionarse en forma de productos alimenticios, tal como añadirse a, mezclarse en, recubrirse, combinarse o añadirse de otro modo a un producto alimenticio. La expresión producto alimenticio se utiliza en su sentido más amplio posible e incluye formulaciones líquidas tales como bebidas incluyendo productos lácteos y otros alimentos, tales como barritas dietéticas, postres, etc. Las formulaciones alimenticias que contienen compuestos de la invención pueden prepararse fácilmente según prácticas convencionales.
- 30 En un aspecto preferido, la invención proporciona un método de tratamiento de seres humanos administrando una cantidad eficaz de uno o más compuestos según la invención o una composición que contiene los mismos.
- 35 El compuesto activo, o derivados, profármacos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también puede coadministrarse con otros materiales activos que no afecten la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tales como compuestos antibióticos, antifúngicos, antiinflamatorios o antivirales. El agente activo puede comprender dos o más isoflavonas o derivados de las mismas en combinación o mezcla sinérgica. Los compuestos activos también pueden administrarse con agentes hipolipemiantes tales como probucol y ácido nicotínico; inhibidores de la agregación plaquetaria tales como aspirina; agentes anti trombóticos tales como Coumadin; bloqueantes de los canales de calcio tales como verapamilo, diltiazem y nifedipino; inhibidores de la
- 40 enzima convertidora de angiotensina (ECA) tales como captopril y enalapril, y β -bloqueantes tales como propanolol, terbutalol y labetalol. Los compuestos también pueden administrarse en combinación con antiinflamatorios no esteroideos tales como ibuprofeno, indometacina, aspirina, fenoprofeno, ácido mefenámico, ácido flufenámico y sulindaco o un antiemético tal como Zofran®. Los compuestos también pueden administrarse con corticosteroides.
- 45 Los compuestos de fórmula (I) parecen ser particularmente adecuados para su coadministración con otros fármacos anticancerígenos tales como cisplatino y/o deshidroequol y/o taxol. Esto podría dar como resultado efectos mejorados en el tratamiento en comparación a cuando sólo se utiliza uno de los medicamentos.
- 50 La coadministración puede ser simultánea o secuencial. La administración simultánea puede efectuarse encontrándose los compuestos en la misma dosis unitaria, o en dosis unitarias individuales y diferenciadas administradas en el mismo momento o uno similar. La administración secuencial puede ser en cualquier orden según se requiera y normalmente requerirá un efecto fisiológico en curso del agente activo primero o inicial que esté vigente cuando se administra el agente activo segundo o posterior, especialmente cuando se desea un efecto acumulativo o sinérgico.
- 55 La invención comprende asimismo nuevos productos intermedios utilizados en la preparación de los compuestos según la invención.
- 60 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades asociadas con supervivencia celular aberrante, proliferación celular aberrante, migración celular anómala, angiogénesis anómala, equilibrio anómalo de estrógenos/andrógenos, génesis de esteroides disfuncional o anómala, degeneración incluyendo cambios degenerativos dentro de las paredes de vasos sanguíneos, inflamación y desequilibrio inmunológico.
- 65 La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos no limitativos y los dibujos adjuntos.

Ejemplos

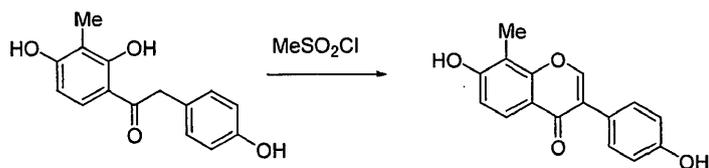
Ejemplo 1 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-ol

5 Etapa 1 1-(2,4-dihidroxi-3-metil-fenil)-2-(4-hidroxi-fenil)-etanona



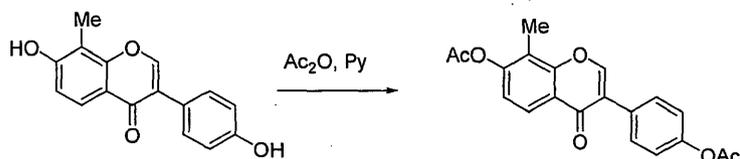
10 Se añadieron 2-metilresorcinol (4,00 g, 1 equivalente) y ácido 4-hidroxifenilacético (5,00 g, 1 equivalente) a un matraz de fondo redondo. Se unió el matraz de fondo redondo a un condensador y se puso en un baño de aceite, se mantuvo todo el sistema bajo nitrógeno. Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ destilado (20 ml, 5 equiv.) a la mezcla mientras se agitaba. Se sometió la mezcla a reflujo (110°C). Se formó un sólido de color amarillo a los 20 minutos indicando que la reacción había llegado a finalización. Se dejó la reacción con calor durante unos 10 minutos más y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido de color amarillo mediante filtración por succión y se lavó con agua destilada (200 ml) para eliminar cualquier cantidad de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en exceso presente. El $^1\text{H-RMN}$ en d-DMSO indicó que el sólido de color amarillo era 1-(2,4-dihidroxi-3-metil-fenil)-2-(4-hidroxi-fenil)-etanona con una pureza >95%. Se secó el sólido en un liofilizador durante 24 horas (8,93 g, 99%).

20 Etapa 2 7-hidroxi-3-(4-hidroxi-fenil)-8-metil-cromen-4-ona



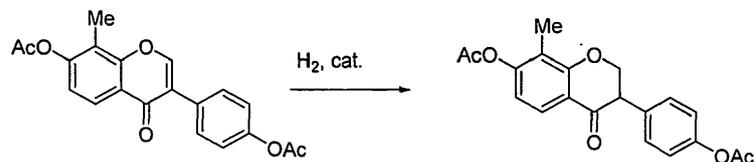
25 Se añadieron 1-(2,4-dihidroxi-3-metil-fenil)-2-(4-hidroxi-fenil)-etanona (3,99 g) y N,N-DMF (115 ml) a un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 500 ml, se unió el matraz a un condensador y se puso en un baño de aceite. Se unió un embudo de goteo al matraz de fondo redondo, y se mantuvo todo el sistema bajo nitrógeno. Se calentó el matraz y se mantuvo a 50°C. Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (57 ml, 29 equiv.) gota a gota a la disolución a lo largo de un periodo de 15 minutos, produciendo humos. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (MeSO_2Cl) (14 ml, 12 equiv.) a N,N-DMF (14 ml) en el embudo de goteo. Se añadió entonces esta mezcla gota a gota al matraz de fondo redondo a lo largo de un periodo de 10 minutos. Una vez que se completó la adición, se aumentó la temperatura hasta reflujo (110°C). Se monitorizó la reacción mediante HPLC (NV06_R&D.m) y se completó a 1 h y 44 minutos. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en agua destilada con agitación, helada (4 l). Se produjo inmediatamente un precipitado flocular de color amarillo brillante y se dejó la mezcla con agitación durante la noche en la sala fría. Se filtró entonces la mezcla a través de un embudo Büchner, proporcionando un sólido de color amarillo. El $^1\text{H-RMN}$ del sólido en d-DMSO indicó que era 7-hidroxi-3-(4-hidroxi-fenil)-8-metil-cromen-4-ona con una pureza >95%. Se secó el sólido en un liofilizador durante 24 horas. Al secarse, se pesó el sólido (2,73 g, 66%).

Etapa 3 Éster 3-(4-hidroxi-fenil)-8-metil-4-oxo-4H-cromen-7-ílico del ácido acético



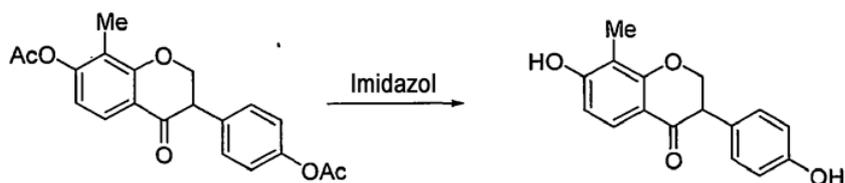
40 Se combinó hidroxi-3-(4-hidroxi-fenil)-8-metil-cromen-4-ona (35,18 g) en un matraz de fondo redondo (1 l). Se añadieron piridina (38 ml, 2 equivalentes) y anhídrido acético (576 ml, 47 equivalentes) al matraz de fondo redondo mientras se agitaba a temperatura ambiente. Se monitorizó la reacción mediante HPLC y se completó instantáneamente. El color observado experimentó un cambio, la mezcla de reacción era de color marrón oscuro inicialmente y resultó de color naranja brillante con partículas floculares de color marrón tostado con agitación. Se vertió la mezcla de reacción en H_2O destilada, helada (4 l) y se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió un sólido de color hueso mediante filtración por succión. El $^1\text{H-RMN}$ del sólido en d- CDCl_3 indicó que era éster 3-(4-hidroxi-fenil)-8-metil-4-oxo-4H-cromen-7-ílico del ácido acético con una pureza >95%. Se secó el sólido en un liofilizador durante 24 horas. Al secarse, se pesó el sólido (31,80 g, 69%).

Etapa 4 Éster 3-(4-hidroxi-fenil)-8-metil-4-oxo-croman-7-ílico del ácido acético



5 Se añadieron éster 3-(4-hidroxi-fenil)-8-metil-4-oxo-4H-croman-7-ílico del ácido acético (26,32 g), Pd al 10%/Al₂O₃ (12,93 g, 50%) y acetato de etilo (EtOAc) (1,5 l) a un matraz de fondo redondo de hidrogenación (2 l). Se puso el matraz en el hidrogenador, se evacuó, se purgó con gas nitrógeno (x5) y gas hidrógeno (x5). Se monitorizó la
 10 reacción mediante by HPLC. Se añadió Pd al 10%/Al₂O₃ (9 g, 35%) al matraz de fondo redondo a las 40 horas, se indicó que no había ningún pico de producto presente, sólo estaba presente material de partida. La HPLC a las 62 horas indicó que el pico principal era el pico de producto, siendo el pico de material de partida de la mitad de la altura del pico de producto. Se añadió Pd al 10%/Al₂O₃ (5,69 g, 20%) al matraz de fondo redondo para acelerar la
 15 velocidad de reacción. Se completó la reacción a las 64 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite para retirar el catalizador de Pd/Al₂O₃, se enjuagó el Celite con EtOAc (1 l) para garantizar que se recogió la mayoría del producto. Se eliminó por evaporación el EtOAc en un evaporador rotatorio dando un sólido de color amarillo. Se
 20 recristalizó el sólido en EtOH al 95% (650 ml) y se dejó en el congelador durante la noche. Se recogieron cristales de color hueso mediante filtración por succión. El ¹H-RMN en d-CDCl₃ indicó que los cristales de color hueso eran éster 3-(4-hidroxi-fenil)-8-metil-4-oxo-croman-7-ílico del ácido acético con una pureza >95%. Se almacenaron los cristales en un desecador durante 24 horas, y se pesaron (18,37 g, 69%).

Etapa 5 7-hidroxi-3-(4-hidroxi-fenil)-8-metil-croman-4-ona



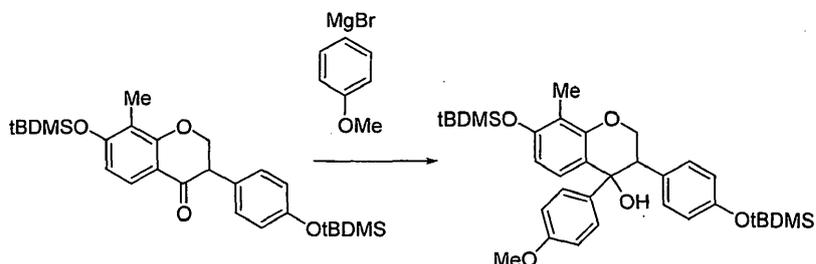
25 Se añadieron éster 3-(4-hidroxi-fenil)-8-metil-4-oxo-croman-7-ílico del ácido acético (18,37 g), imidazol (21,18 g, 6 equivalentes) y EtOH al 100% (536 ml) a un matraz de fondo redondo (2 l). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción y se monitorizó mediante HPLC. Se completó la reacción a las 8 horas. Se redujo la mezcla de reacción (~130 ml) en un evaporador rotatorio y se vertió en agua destilada helada, con agitación (1,9 l). Se dejó el producto
 30 añadido al agua con agitación en la sala fría durante la noche. Se recogió el sólido de color rosa pálido mediante filtración por succión. El ¹H-RMN del sólido indicó que era 7-hidroxi-3-(4-hidroxi-fenil)-8-metil-croman-4-ona con una pureza > 95%. Se secó el sólido en el liofilizador durante 3 horas (8,31 g, 59%).

Etapa 6 7,4'-bis-terc-butildimetilsililoxi-8-metil-dihidrodaidzeína



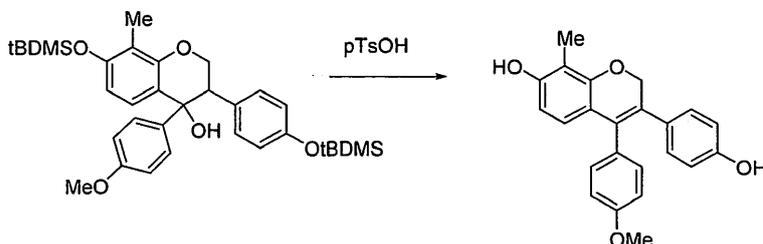
35 Se combinaron 4,2 g de 8-metildihidrodaidzeína, 13 g de imidazol, 12,7 g (70 mmoles) de cloruro de terc-butildimetilsililo y 50 ml de N,N-DMF en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Se extinguió la reacción con la adición de agua helada (100 ml) con la
 40 mezcla de reacción enfriada en un baño de hielo. Se retiró por filtración un sólido blanco, se enjuagó con agua. La recristalización en etanol produjo 3,2 g de cristales esponjosos de color blanco.

Etapa 7 7-(terc-butildimetilsililoxi)-3-3-(4-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ol



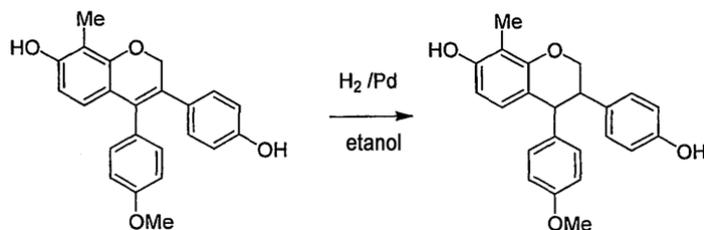
5 Se pesaron 2,5 g del producto de la etapa 6 en un matraz de fondo redondo de 2 bocas y se purgó con nitrógeno. Se añadieron 10 ml de THF anhidro al recipiente de reacción dando una disolución transparente de color ligeramente amarillo. Se unió a un condensador y se dispuso el recipiente de reacción en un baño de hielo. Se añadieron 22,5 ml de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio comercial (disolución 0,5 M en THF) a la mezcla de reacción gota a gota a lo largo de 10 minutos. Se extinguió la reacción mediante el goteo con éter húmedo (H₂O: dietil éter 50:50) mientras estaba todavía bajo nitrógeno, formándose un precipitado de color blanco a medida que se añadían cantidades crecientes de H₂O. Se añadió una cantidad adicional de agua a la mezcla de reacción antes de la extracción con dietil éter. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua, salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el disolvente a vacío dando un aceite transparente de color amarillo que solidificó durante la noche dando un sólido de color hueso. La naturaleza oleosa del material impidió que se calculara un rendimiento exacto. No hubo ninguna limpieza adicional del producto antes de su utilización en la siguiente reacción. La naturaleza oleosa del material impidió que se calculara un rendimiento exacto

Etapa 8 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-2H-cromen-7-ol



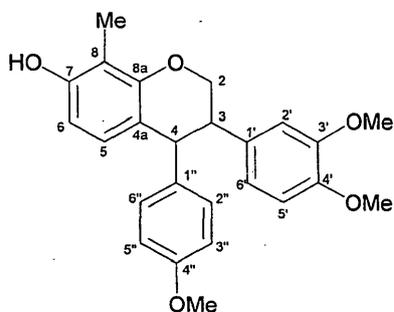
25 Se combinaron 4,2 g del producto de la etapa 7, 4,5 g de perlas de ebullición de pTsOH (ácido para-toluenosulfónico) y 200 ml de etanol en a matraz de fondo redondo de 500 ml de 2 bocas con condensador unido. Se calentó la reacción a reflujo durante 3 horas. Se concentró el disolvente a vacío hasta ~20 ml antes de verterse en agua con agitación, helada (100 ml). Entonces, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (3 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando un aceite de color rojo/marrón. Se disolvió el aceite en metanol (~15 ml) y se colocó en un congelador durante la noche. Se formó un precipitado de color blanco durante la noche que se retiró por filtración y se enjuagó con metanol. Se concentró el filtrado a vacío dando un aceite de color marrón.

Etapa 9 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-ol



35 Se combinaron 2,5 g del producto de la etapa 8, 0,4 g de Pd 10%/Al₂O₃ y 50 ml de etanol en un matraz de fondo redondo de 100 ml de 2 bocas. Se hidrogenó la reacción a baja presión utilizando condiciones convencionales durante 3 horas. Se filtró la reacción a través de Celite para retirar el catalizador, se enjuagó con etanol (100 ml). Se concentró el filtrado hasta ~15 ml antes de verterse en agua con agitación, helada (300 ml). Se formó un precipitado

de color naranja pálido que luego formó un aceite de color marrón. Entonces se extrajo la mezcla con dietil éter, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (3 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Se eliminó el disolvente a vacío dando un aceite de color rojo/marrón. Se recristalizó el producto en dietil éter (~15 ml), dando un sólido de color marrón que se enjuagó con dietil éter helado dando cristales de color hueso. 4 recogidas de (IV), ~1 g. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ y el esquema de numeración se muestran a continuación.

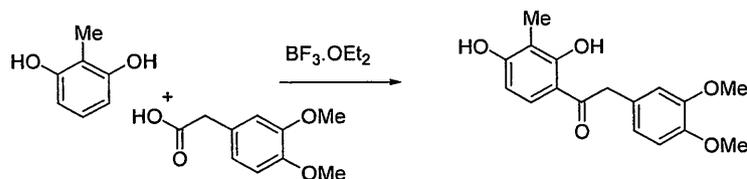


H	ppm	Forma de pico	J Hz	Integraciones	Comentarios
C2 ecuatorial	4,13	m		1	
C2 axial	4,25	m		1	
C3	3,31	m		1	Parcialmente oscurecido por pico de agua
C4	4,28	m		1	
C5	6,44	d	8,050	1	
C6	6,30	d	8,4	1	
C8-Me	2,0	s	-	3	
C2', C6'	7,5	d	8,7	2	
C3', C5'	6,92	d	8,7	2	
C2'', C6''	6,60	d	8,7	2	
C3'', C5''	6,43	d	8,7	2	
OMe	3,8	s	0	3	

10

Ejemplo 2 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-3',4'-dimetoxi-8-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-ol

Etapas 1.1 1-(2,4-dihidroxi-3-metil-fenil)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)etanona

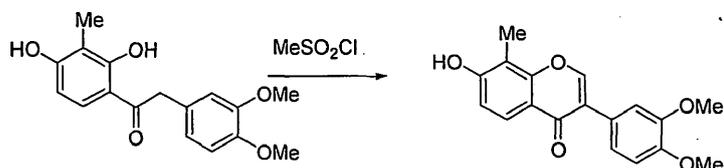


15

Se añadieron 2-metilresorcinol (6,285 g, 1 equivalente) y ácido 3,4-dimetoxifenilacético (9,251 g, 1 equivalente) a un matraz de fondo redondo. Se unió el matraz de fondo redondo a un condensador y se dispuso en un baño de aceite, se mantuvo todo el sistema bajo nitrógeno. Se añadió dietil eterato de trifluoruro de boro destilado, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (42 ml, 5 equivalente.) a la mezcla mientras se agitaba. Se sometió la mezcla a reflujo (110°C). Se formó un sólido de color amarillo a los 75 minutos indicando que la reacción había llegado a finalización. Se calentó la reacción durante unos 10 minutos más y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido de color amarillo mediante filtración por succión y se lavó con agua destilada (200 ml) para eliminar cualquier cantidad de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en exceso presente. El $^1\text{H-RMN}$ en d-DMSO indicó que el sólido de color amarillo era 1-(2,4-dihidroxi-3-metil-fenil)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)etanona con una pureza >95%. Se secó el sólido en un liofilizador durante 24 horas (6,303 g, 43%).

25

Etapas 2.1 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-hidroxi-8-metil-cromen-4-ona

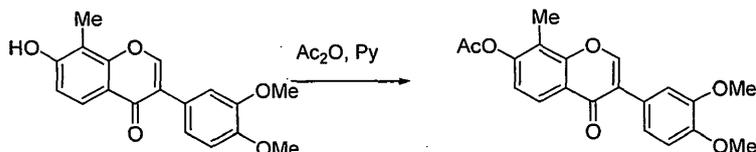


30

Se disolvió 1-(2,4-dihidroxi-3-metil-fenil)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)etanona (1078-1-49; 9,999 g, 34,4 mmol) en N,N-DMF

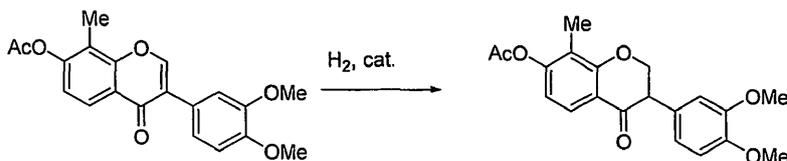
(15 ml), se secó con MgSO_4 . Bajo una atmósfera de N_2 , se añadió gota a gota $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ destilado (16.08.04) a t.a. El calentamiento comenzó después de 20 min. Después de 1 h, se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo en DMF (8 ml en 20 ml) a 50°C . Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1,5 h. Se añadió la disolución de color amarillo mate a 1,2 l de agua con agitación vigorosa, fría que se dejó a 4°C durante la noche. Se recogió el sólido de color amarillo mate mediante filtración, luego se puso en agua para eliminar el $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ residual. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó utilizando un liofilizador durante la noche. El $^1\text{H-RMN}$ en d-DMSO indicó que el sólido de color amarillo era 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-hidroxi-8-metil-cromen-4-ona con una pureza del 90% (8,85 g, 82%).

10 Etapa 3.1 Éster 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-8-metil-4-oxo-4H-cromen-7-ílico del ácido acético



15 Se combinaron 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-hidroxi-8-metil-cromen-4-ona (9,82 g, 31 mmol), anhídrido acético (62 ml) y piridina (6,2 ml) en un matraz de fondo redondo y se calentó a reflujo. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente después de 3 horas de calentamiento, y se formó un sólido cristalino. Se filtro el sólido y se enjuagó con H_2O (1 l). El $^1\text{H-RMN}$ en d- CDCl_3 indicó que los cristales de color marrón pálido eran éster 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-8-metil-4-oxo-4H-cromen-7-ílico del ácido acético con una pureza del 90% (7,214 g, 71 %).

20 Etapa 4.1 Éster 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-8-metil-4-oxo-croman-7-ílico del ácido acético



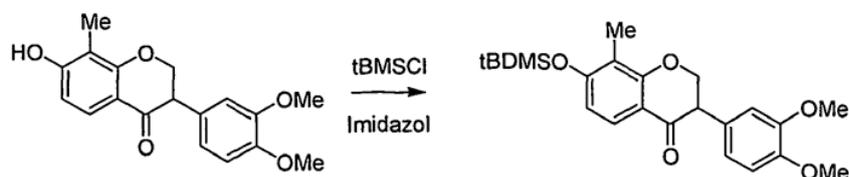
25 Se dispusieron éster 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-8-metil-4-oxo-4H-cromen-7-ílico (1,12 g, 3 mmol), Pd al 10%/ Al_2O_3 (0,501 g, 45% p/p) y EtOAc seco (100 ml) en un matraz de fondo redondo de dos bocas y se puso en el hidrogenador. Después de 4 horas, se observó 1 producto mayoritario. Se purgó la reacción y se retiró por filtración el catalizador a través de Celite. Se redujo el filtrado dando un sólido de color blanco. El $^1\text{H-RMN}$ en d- CDCl_3 indicó que el sólido era éster 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-8-metil-4-oxo-croman-7-ílico del ácido acético con una pureza del 85% (1,1 g).

30 Etapa 5.1 3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-7-hidroxi-8-metil-croman-4-ona



35 Se sometieron a reflujo éster 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-8-metil-4-oxo-croman-7-ílico del ácido acético (1,1 g, 3,2 mmol) e imidazol (3,2 g, 47 mmol) en EtOH (100 ml). Se completó la reacción después de 90 minutos y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de verter en H_2O con agitación (800 ml). Se retiró por filtración un precipitado blanco fino y el $^1\text{H-RMN}$ en d- CDCl_3 indicó que el sólido era 3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-7-hidroxi-8-metil-croman-4-ona con una pureza >95% (0,31 g, 30%).

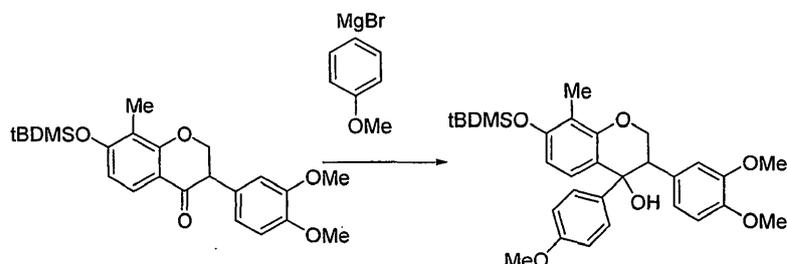
40 Etapa 6.1 7,4'-Bis-terc-butildimetilsiloxi-3',4'-dimetoxi-8-metil-dihidrodaidzeína



Se combinaron 2 g de 3',4'-dimetoxi-8-metildihidrodaidzeína, 6,8 g de imidazol, 6,3 g de cloruro de terc-

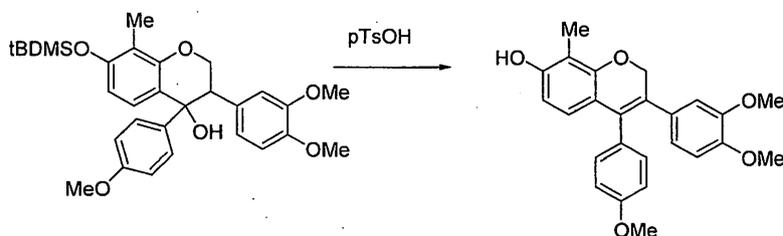
butildimetilsililo y 50 ml de N,N-DMF en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Se extinguió la reacción con la adición de agua helada (100 ml) con la mezcla de reacción enfriada en un baño de hielo. Se retiró por filtración un sólido de color blanco, se enjuagó con agua. La recristalización en etanol produjo 2,2 g de cristales esponjosos de color blanco

5 Etapa 7.1 7-(terc-butildimetilsililo)-3-(4-(terc-butildimetilsililo)fenil)-4-(4-metoxifenil)-3',4'-dimetoxi-8-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ol



10 Se pesaron 2 g del producto de la etapa 6.1 anterior en un matraz de fondo redondo de 2 bocas, y se purgaron con nitrógeno. Se añadieron 10 ml de THF anhidro al recipiente de reacción proporcionando una disolución transparente de color ligeramente amarillo. Se unió a un condensador y se dispuso el recipiente de reacción en un baño de hielo. Se añadieron 22,5 ml de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio comercial (disolución 0,5 M en THF) a la mezcla de reacción gota a gota a lo largo de 10 minutos. Se extinguió la reacción mediante el goteo con éter húmedo (H₂O: dietil éter 50:50) mientras todavía estaba bajo nitrógeno, formándose un precipitado a medida que se añadían cantidades crecientes de H₂O. Se añadió una cantidad de agua adicional a la mezcla de reacción antes de la extracción con dietil éter. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando un aceite transparente de color amarillo que solidificó durante la noche proporcionando un sólido de color hueso. La naturaleza oleosa del material impidió que se calculara un rendimiento exacto. No hubo ninguna limpieza adicional del producto antes de su utilización en la siguiente reacción. La naturaleza oleosa del material impidió que se calculara un rendimiento exacto.

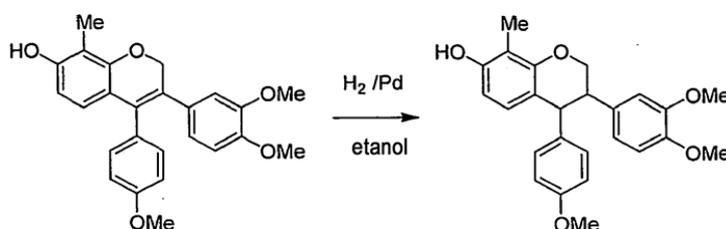
25 Etapa 8.1 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-3',4'-dimetoxi-8-metil-2H cromen-7-ol



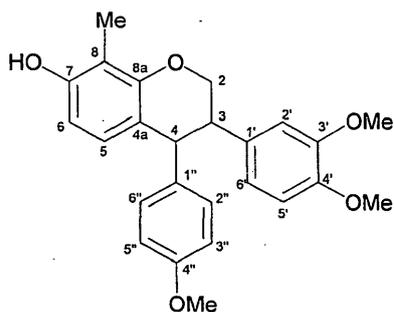
30 Se combinaron 2 g del producto de la etapa 7.1, 4,5 g de perlas de ebullición de pTsOH y 100 ml de etanol en un matraz de fondo redondo de 500 ml de 2 bocas con un condensador unido. Se calentó la reacción a reflujo durante 3 horas. Se concentró el disolvente a vacío hasta ~10 ml antes de verterse en agua con agitación, helada (100 ml). Entonces, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (3 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío dando un aceite de color rojo/marrón. Se disolvió el aceite en metanol (~15 ml) y se puso en un congelador durante la noche.

35 Se había formado un precipitado blanco durante la noche que se retiró por filtración y se enjuagó con metanol. Se concentró el filtrado a vacío dando un aceite marrón, que se añadió a agua dando un sólido de color marrón pálido.

40 Etapa 9.1 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-3',4'-dimetoxi-8-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-ol



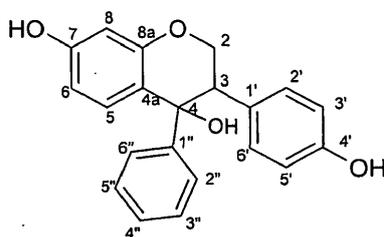
5 Se combinaron 1 g del producto de la etapa 8.1, 0,2 g de Pd al 10%/Al₂O₃ y 25 ml de etanol en un matraz de fondo redondo de 100 ml de 2 bocas. Se hidrogenó la reacción a baja presión utilizando condiciones convencionales durante 3 horas. Se filtró la reacción a través de Celite para retirar el catalizador, se enjuagó con etanol (100 ml). Se concentró el filtrado hasta ~5 ml antes de verterse en agua con agitación, helada (100 ml). Se formó un precipitado de color naranja pálido que formó a continuación un aceite de color marrón. Entonces se extrajo la mezcla con dietil éter, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (3 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Se eliminó el disolvente a vacío dando un aceite de color rojo/marrón. Se recristalizó el producto en dietil éter (~5 ml), dando un sólido de color marrón que se enjuagó con dietil éter helado dando cristales de color hueso. 4 recogidas de (IV), ~0,2 g. El espectro de ¹H-RMN y el esquema de numeración se muestran a continuación.



H	Desplazamiento químico	Forma de pico	J Hz	Integraciones	Comentarios
C2 ecuatorial	4,05	m		1	
C2 axial	4,25	m		1	
C3	3,38	m		1	Parcialmente oscurecido por pico de agua
C4	4,45	m		1	
C5	6,80	d	8,4	1	
C6	6,38	d	8,4	1	
C8-Me	2,1	s	-	3	
C2'	7,1	d	2,1	1	
C5'	6,95	d	8,4	1	
C6'	6,98	dd	2,1, 8,4	1	
C2'', C6''	6,66	d	8,7	2	
C3'', C5''	6,33	d	8,7	2	
OMe x3	3,8, 3,82, 3,83	s	0	9	

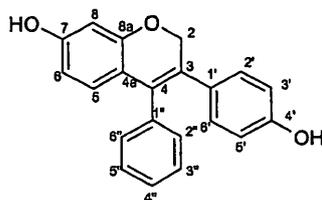
15 Se proporcionan las asignaciones de ¹H-RMN para los siguientes compuestos:

Comp. 14



H	δ ppm	Forma de pico	J Hz	Integraciones	Comentarios
C2	3,30	dd	3,293, 11,709	1	dd está ligeramente bajo el pico de H ₂ O
C2	4,05	dd	3,659, 10,612	1	
C3	4,62	dd	10,612, 12,075	1	dd está solapado
C5	6,45	d			Bajo duplete de C3', C5'
C6	6,20	dd	2,561, 8,416	1	
C8	6,23	d	2,196	1	Adyacente a O
C2', C6'	6,70	d	8,782	2	
C3', C5'	6,45	d	8,782	2	Integraciones para 3 en total incluyendo C5
C2'', C6''	7,11	m		2	Solapamiento con 4'', 3'', 5'', no puede medirse J
C3'', C5''	7,11	m		2	Solapamiento con 4'', 2'', 6'', no puede medirse J
C4''	7,11	m		1	Solapamiento con 3'', 5'', 4'' no puede medirse J

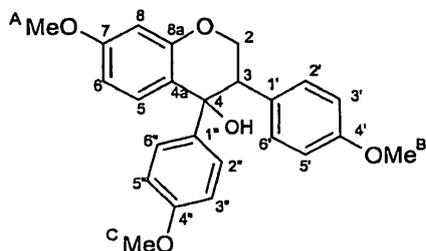
Comp. 30



H	δ ppm	Forma de pico	J Hz	Integraciones	C	Comentarios
C2	4,95	s		2	69	
C3	-					
C4	-					
C4a	-				116,5	
C5	6,43	d	8,416	1	130,5	
C6	6,30	dd	2,561, 8,416	1	108	
C7					156	
C8	6,30	d	2,561	1	102	Adyacente a O
C8a					158	
C1'						
C2', C6'	6,79	d	8,416	2	128	
C3', C5'	6,49	d	8,416	2	114,5	
C4'					155	Adyacente a O
C1''						
C2'', C6''	7,04	m		2	130	
C3'', C5''	7,27	m		2	129	Solapamiento con 4'', no puede medirse J
C4''	7,27	m		1	126,5	Solapamiento con 3'', 5'', no puede medirse J

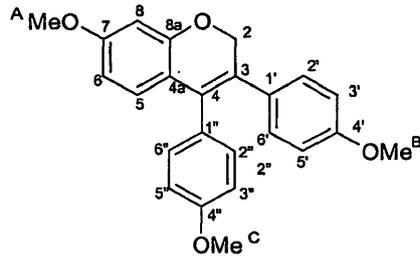
5

Comp. 12 (no es según la invención)



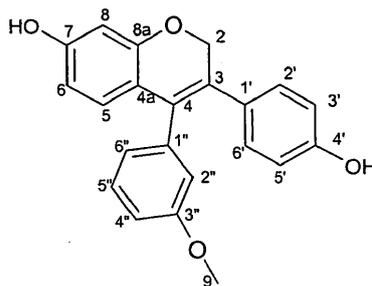
H	δ ppm	Forma de pico	J Hz	Integraciones	Comentarios
C2 ecuatorial	4,30	dd	3,659, 10,612	1	
C2 axial	4,69	dd	10,978	1	dd está solapado
C3	3,44	dd	3,293, 10,978	1	
C5	6,83	d	8,782	1	
C6	6,43	dd	2,561, 8,416	1	
C8	6,47	d	2,561	1	
C2', C6'	6,83	d	8,782	2	
C3', C5'	6,71	d	8,782	2	
C2'', C6''	7,05	d	8,782	2	
C3'', C5''	6,76	d	8,782	2	
Me A	3,75	s	-	3	Los picos de metoxilo son intercambiables
MeB	3,79	s	-	3	
MeC	3,79	s	-	3	

Comp. 28 (no es según la invención)



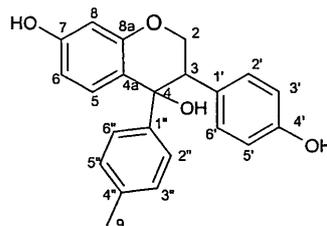
H	δ ppm	Forma de pico	J Hz	Integraciones	Comentarios
C2	5,05	s	-	2	
C5	6,75	d	8,416	1	
C6	6,38	dd	2,561, 8,416	1	
C8	6,50	d	2,651	1	
C2', C6'	6,90	d	8,782	2	
C3', C5'	6,67	d	8,782	2	
C2'', C6''	7,02	d	8,782	2	
C3'', C5''	6,81	d	8,416	2	
Me A	3,74	s	-	3	Los picos de metoxilo son intercambiables
Me B	3,79	s	-	3	
Me C	3,81	s	-	3	

5 Comp. 31



H	δ ppm	Forma de pico	J Hz	Integraciones	Comentarios
C2	4,93	s		2	
C5	6,28	d	2,196	1	
C6	6,24	dd	2,196, 8,416	1	
C8	6,47	d	8,416	1	
C9	3,63	s		3	
C2', C6'	6,82	d	8,416	2	Solapamiento con C2', C6'
C3', C5'	6,51	d	8,416	2	
C2''	6,57			1	
C4''	6,81			1	
C5''	7,20	t	8,050	1	
C6''	6,63			1	

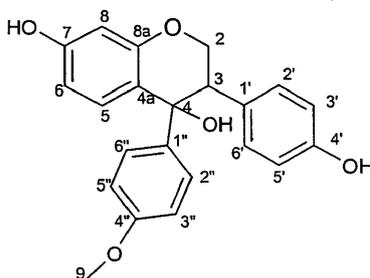
Comp.10



ES 2 377 073 T3

H	δ ppm	Forma de pico	J Hz	Integraciones	Comentarios
C2	4,02	dd	4,391, 11,343	1	Bajo el pico de H ₂ O
C2	4,02	dd	4,391, 11,343	1	
C3	4,60	dd	10,612, 12,075	1	dd está solapado
C5	6,21	d	2,196	1	
C6	6,18	dd	2,561, 8,416	1	
C8	6,42	d	8,416	1	Solapamiento con C3', C5'
C9	2,21	s		3	
C2', C6'	6,72	d	8,782	2	
C3', C5'	6,44	d	8,416	2	Solapamiento con C8
C2'', C6''	6,94	d	8,050	2	
C3'', C5''	7,01	d	8,050	2	

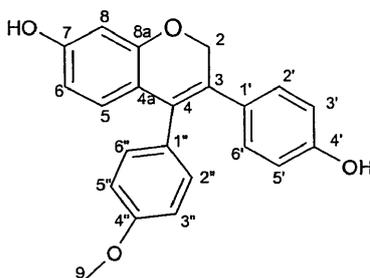
Comp. 11



H	δ ppm	Forma de pico	J Hz	Integraciones	Comentarios
C2	3,30	dd	3,659, 11,709	1	dd está ligeramente bajo el pico de H ₂ O, J medido de RMN anterior
C2	4,05	dd	3,659, 10,612	1	
C3	4,62	dd	10,978, 11,709	1	dd está solapado
C5	6,47	d	8,416	1	Solapamiento con duplete de C3', C5'
C6	6,20	dd	2,561, 8,416	1	Solapamiento con duplete de C8
C8	6,23	d	2,196	1	Solapamiento con dd de C6
C9	3,65	s		3	
C2', C6'	6,72	d	8,416	2	
C3', C5'	6,45	d	8,416	2	Integraciones para 3 en total incluyendo C5
C2'', C6''	6,70	d	8,782	2	
C3'', C5''	7,03	d	8,782	2	

5

Comp. 27



H	δ ppm	Forma de pico	J Hz	Integraciones	Comentarios
C2	4,94	s			
C5	6,48	d	8,416	1	
C6	6,25	dd	2,561, 8,416	1	
C8	6,30	d	2,561	1	
C9	3,65	s		3	
C2', C6'	6,81	d	8,416	2	C2', C3', C2'', C3'' basado en la asignación de ¹ H-RMN anterior para compuestos similares. esta asignación.
C3', C5'	6,53	d	8,782	2	
C2'', C6''	6,86	d	8,782	2	
C3'', C5''	6,97	d	8,782	2	

2.0. Materiales y métodos

2.1. Cultivo tisular

5 Se cultivó de manera rutinaria la línea celular de cáncer de páncreas humana, HPAC (CRL-2119) en una mezcla 1:1 de DMEM (Sigma) más medio F12 de Ham (Sigma) que contenía HEPES (15 mM), insulina (0,002 mg/ml), transferrina (0,005 mg/ml), hidrocortisona, (40 ng/ml), factor de crecimiento epidérmico (10 ng/ml). Se obtuvo la línea celular de cáncer de ovario; CP70 como un obsequio del Dr. Gil Mor (Yale University) y se cultivó en una mezcla 1:1 de DMEM más medio F12 de Ham, y se adquirió SKOV-3 de la ATCC y se cultivó en medio McCoys 5a. Se cultivó la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-468 en medio L-15 de Leibovitz. Se obtuvo la línea celular de melanoma MM200 como un obsequio de Peter Hersey (University of Newcastle) y se obtuvo A2058 como un obsequio del Dr Peter Parsons (QIMR). Ambas se cultivaron en medio DMEM.

15 Se complementaron todos los cultivos con FCS al 10% (CSL, Australia), penicilina (100 U/ml), estreptomycin (100 mg/ml), L-glutamina (2 mM) y bicarbonato de sodio (1,2 g/l), y se cultivaron a 37°C en una atmósfera humidificada del 5% de CO₂. Se adquirieron todas las líneas celulares de la ATCC (Maryland, EE.UU.) excepto cuando se indica expresamente.

20 La línea celular normal NFF (fibroblastos de prepucio neonatal) fue un obsequio del Dr. Peter Parsons (Queensland Institute of Medical Research). Se obtuvieron células RK (riñón de conejo) de Miller Whalley (Macquarie University). Se cultivaron ambas líneas celulares en RPMI complementado con FCS al 10% (CSL, Australia), penicilina (100 U/ml), estreptomycin (100 mg/ml), L-glutamina (2 mM) y bicarbonato de sodio (1,2 g/l), y se cultivaron a 37°C en una atmósfera humidificada del 5% de CO₂

25 2.2. Ensayos de proliferación

Se determinaron los valores de CI50 para cada línea celular. Se sembraron las células en placas de 96 pocillos a una densidad celular apropiada tal como se determinó a partir del análisis de la cinética de crecimiento y se cultivaron durante 5 días en ausencia y presencia de los compuestos de prueba. Se evaluó la proliferación celular después de la adición de 20 µl de bromuro de 3-4,5-dimetiltiazol-2,5-difenil-tetrazolio (MTT, 2,5 mg/ml en PBS, Sigma) durante 3-4 horas a 37°C según las instrucciones del fabricante. Se calcularon los valores de CI50 a partir de representaciones gráficas semilogarítmicas del % de proliferación de control en el eje y frente a la dosis logarítmica en el eje x.

35 2.3. Farmacocinética del compuesto nº 1 - oral

Se preparó el compuesto nº 1 marcado anteriormente como suspensiones homogéneas en CMC al 1% (m:v, agua). Se suministró la formulación por vía oral mediante sonda nasogástrica a ratones BALB/c hembras a una dosificación de 50 mg/kg. Se asignaron tres animales a cada punto de tiempo (15 min., 30 min., 1 h, 4 h y 24 h). En cada punto de tiempo respectivo, se sacrificaron los animales mediante dislocación cervical y se extrajo sangre. Se analizó la concentración del compuesto libre mediante espectroscopía de masas.

45 3.0. Resultados

45 3.1. Toxicidad en células normales.

Los ensayos de citotoxicidad por duplicado frente a células de riñón de conejo demostraron que el compuesto nº 1 presenta una toxicidad leve frente a estas células (tabla 1). En comparación con cisplatino y fenoxodiol, otro patrón de referencia frente al que pueden someterse a prueba potenciales fármacos anticancerígenos, el grado de toxicidad mostrado por el compuesto nº 1 fue mayor que para ambos compuestos de comparación (compuesto nº 1 2 µM frente a cisplatino 9,9 µM).

Tabla 1. Toxicidad relativa del compuesto nº 1 y cisplatino frente a células de riñón de conejo.

Tipo de tejido/célula	Designación	Análogo (CI50 uM)		Antineoplásico (CI50 µM)
		Fenoxodiol	Compuesto nº 1	Cisplatino
Riñón	Riñón de conejo	>150	>60	NT
Fibroblasto	Fibroblastos de prepucio neonatal (ser humano, NFF)	>150	~2	9,85 ± 5

55

3.2. Eficacia *in vitro* frente a células cancerosas.

En la comparación, se compararon los valores de CI50 de fenoxodiol y el compuesto nº 1, el compuesto nº 1 demostró actividad superior (~ 2-10 veces mayor) frente a la línea celular de cáncer de ovario (CP70), la línea celular de cáncer de próstata P53 Mt, negativa para AR (PC3), línea celular de cáncer de mama (p53 Mt) negativa para ER

60

(MDA-MB-468 respectivamente), glioma P53 Mt (HTB-138), y carcinoma micrótico pulmonar p53 Mt (tabla 2). El compuesto nº 1 mostró una actividad anticancerígena comparable con la del fenoxodiol frente a todas las otras líneas celulares sometidas a prueba (tabla 2) excepto HT-29 que es una línea celular colorrectal. El compuesto nº 1 también fue equipotente frente a la línea celular de melanoma MM200 (tabla 2.1).

5 Por tanto, el compuesto nº 1 muestra una buena actividad anticancerígena frente a una amplia gama de tipos de células cancerosas, incluyendo de ovario, de próstata, de mama, de glioma, de páncreas, de pulmón, colorrectal y de melanoma.

10 Tabla 2.1. Comparación de la citotoxicidad del compuesto nº 1 y fenoxodiol frente a líneas celulares representativas de diferentes tumores malignos

Indicación	Línea celular	Fenoxodiol	Compuesto nº 1
Ovario	A2780	1,7 ± 0,61	NT
	CCP70	11,1 ± 23,6	1,7
Próstata	PC3	9,1 ± 8	1,7 ± 0,5
Mama	MDA-MB-468	8,9 ± 4,8	0,6 ± 0,01
Glioma	HTB-138	20,4 ± 17,5	1,1
Páncreas	HPAC	56,6 ± 16,8	NT
Pulmón	NCI-H23	8,3 ± 6,7	1,9 ± 0,1
Colorrectal	HT-29	52,5 ± 19,5	17,44
Melanoma	MM200	6,2 ± 4,5	1,0 ± 0,01

15 Se sometieron a prueba varias líneas de células cancerígenas frente a análogos del compuesto nº 1 y se compararon sus valores de CI50. Los resultados muestran que el compuesto nº 1 es el mejor a lo largo de una amplia gama de líneas celulares, aunque el compuesto nº 20 también mostró buenos resultados frente a líneas celulares de ovario, próstata, mama, leucemia y melanoma. Los compuestos n.ºs 15 y 17 también mostraron buenos resultados frente a líneas celulares de ovario y melanoma, respectivamente (tabla 2.2).

20 Tabla 2.2(a). Comparación de la citotoxicidad de los compuestos n.ºs 1, 10, 11, 12 y 14 a 20 frente a líneas celulares representativas de diferentes tumores malignos

Indicación	Línea celular	Compuestos (CI50 uM)					
		Comp. 14	Comp. 30	Comp. 11	Comp. 15	Comp. 27	Comp. 31
Ovario	CP70	61,3	18	52,7 ± 13	65 ± 1,9	22,4 ± 0,7	53,4
Próstata	PC3	74 ± 4	45 ± 4,9	>100	>100	28 ± 7,3	47 ± 8,4
Mama	MDA-MB-468	>100	>100	NT	NT	NT	NT
Glioma	HTB-138	>100	45,7	86,3	>100	33,7	94,6
Páncreas	HPAC	>100	41 ± 5,3	>100	>100	27,6 ± 5,3	34,6
Leucemia (ALL)	CCRF-CEM	90,2	66,6	95,4	81,8	16,6	51,5 ± 12
Pulmón NSC	NCI-H460	>100	43,5 ± 9,2	>100	>100	31,6 ± 4,9	76,3
Colorrectal	HT-29	NT	NT	NT	NT	NT	>100
Melanoma	MM200	72,8	33 ± 3	60,4 ± 9,2	NT	14,6	27,2 ± 4,6

25 Tabla 2.2(b). Comparación de la citotoxicidad de los compuestos n.ºs 1, 10, 11, 12 y 14 a 20 frente a líneas celulares representativas de diferentes tumores malignos

Indicación	Línea celular	Compuestos (CI50 uM)				
		Comp. 10	Comp. 12	Comp. 28	Comp. 32	Comp. 1
Ovario	CP70	27,5	>100	62 ± 44	17,7 ± 5,9	1,9 ± 0,4
Próstata	PC3	37,5 ± 0,4	32,8 ± 4,7	49 ± 16	13 ± 0,6	1,6 ± 0,8
Mama	MDA-MB-468	NT	63,5 ± 4,6	30,5 ± 4	9,2 ± 5,1	1 ± 0,6
Glioma	HTB-138	60,2	47,7	62,4	29 ± 2	1,16
Páncreas	HPAC	50	86,3 ± 67	50,7 ± 35	35,8	51,7 ± 8
Leucemia (ALL)	CCRF-CEM	40,7	>100	>100	15,4	1,6 ± 1,2
Pulmón NSC	NCI-H460	39,7	NT	41,6	39,3 ± 7,7	1,2 ± 0,45
Colorrectal	HT-29	NT	49,5 ± 32	29,4 ± 4,4	24,8 ± 3,9	15,7 ± 2,4
Melanoma	MM200	NT	>100	64 ± 74	12,6 ± 3,7	0,78 ± 0,23

3.3. Farmacocinética del compuesto nº 1 – oral

30 Se determinó la farmacocinética oral en ratones BALB/c hembra. Se observó una Cmax de 27,3 µM del compuesto nº 1 libre en los sueros 15 minutos tras las administraciones. Se eliminó rápidamente el compuesto nº 1 de los

sueros con una concentración de 8,2 μM observada después de 30 min. y 2,4 μM después de 1 h, haciendo que la semivida de este agente sea de aproximadamente 30 minutos (figura 1 y tabla 3). La mayor parte del compuesto nº 1 en los sueros estuvo presente en su estado conjugado obteniéndose la concentración del compuesto nº 1 total (libre más conjugado) de ~100 μM 15 min. tras la administración (1:4; libre:total). La razón libre:total disminuyó con el tiempo (1:12 después de 30 min. y 1:13 después de 1 h). La rápida aparición del compuesto nº 1 en orina en altas concentraciones (815 μM) 15 min. tras la administración demuestra que se absorbe el compuesto nº 1 desde el tracto gastrointestinal y se excreta a través de los riñones.

Las concentraciones del compuesto nº 1 en orina alcanzaron su punto máximo a los 30 min. (2640 μM) disminuyendo los niveles hasta ~1500 μM y 545 μM a 1 y 4 h, respectivamente, tras la administración. La mayor parte de dicho compuesto estuvo presente en su forma conjugada observándose sólo $\leq 2\%$ como la entidad libre en cualquier punto de tiempo. Una gran proporción de dicho compuesto también se excretó en las heces, lo que se observó al menos 1 h tras la administración. Sin embargo, no es posible saber si la excreción hepática es un modo de eliminación para este compuesto debido al hecho que no se evaluó ninguna muestra de hígado y porque la observación del compuesto en heces puede deberse al polvo de compuesto residual no absorbido desde el tracto gastrointestinal. Es interesante observar que casi el 100% del compuesto recuperado de las heces estaba presente en su forma libre.

Tabla 3. Farmacocinética del compuesto nº1 y distribución en suero, heces y orina. Los datos son representativos de promedio \pm EEM.

Tiempo (días)	Concentración del compuesto nº 1								
	Libre en suero (μM)	Total en suero (μM)	% libre	Libre en heces (μM)	Total en heces (μM)	% libre	Libre en orina (μM)	Total en orina (μM)	% libre
0,25	27,3 \pm 23	103,4 \pm 36,5	26,4				17,1 \pm 7,2	815 \pm 268	2,1
0,5	8,2 \pm 6,5	77,2 \pm 8	10,6				22,1 \pm 1,5	2640 \pm 1190	0,8
1	2,4 \pm 1,6	31,4 \pm 9,4	7,6	1055 \pm 913	1067 \pm 924	98,9	26,3 \pm 2,2	1535 \pm 158	1,7
4	0,3 \pm 0,02	5,2 \pm 0,8	5,8	1792 \pm 625	1861 \pm 630	96,3	1,1 \pm 0,1	545 \pm 203	0,2
24	0,05 \pm 0,02	0,56 \pm 0,5	8,9	800 \pm 670	815 \pm 680	98,2	0,1 \pm 0,1	7,04 \pm 3,6	1,4

En comparación con los datos de farmacocinética oral de fenoxodiol y el compuesto nº 1 parecería que presentan una semivida similar, sin embargo se lograron concentraciones de compuesto nº 1 libre 10-20 veces mayores después de 15 y 30 min. Se observaron concentraciones aproximadamente 2 veces mayores después de 1 h.

Tabla 4. Datos comparativos de farmacocinética oral para el compuesto nº 1 y fenoxodiol.

Tiempo	Compuesto nº 1 (μM)		(μM)Fenoxodiol	
	Libre	Total	Libre	Total
0,25	27,3 \pm 23	103 \pm 36,5	3,3 \pm 0,13	511,5 \pm 99
0,5	8,2 \pm 6,5	77,2 \pm 8	2,9 \pm 0,05	357 \pm 82
1	2,4 \pm 1,6	31,3 \pm 9,4	1,5 \pm 0,11	387 \pm 22,8
4	0,33 \pm 0,02	5,2 \pm 0,7	1,3 \pm 0,07	117,6 \pm 42
24	0,05 \pm 0,02	0,56 \pm 0,49	0,15 \pm 0,04	0,13 \pm 0,1
Dosis*	13,8 mg/ml		4,6 mg/ml	

4.0. Efecto en macrófagos murinos (RAW 264,7) estimulados con LPS

Se cultivó la línea celular de macrófagos de ratón RAW 264,7 en DMEM complementado con suero de ternero fetal (FCS), glutamina 2 mM y penicilina/estreptomocina 50 U/ml. Se desprendieron las células subconfluentes del matraz raspando cuidadosamente y se sembraron placas de 24 pocillos a 5×10^5 células por pocillo y se dejaron adherir durante 1 h. Entonces se trataron las células o bien con compuesto de prueba a una concentración de 10 μM (en DMSO al 0,025%) o bien con vehículo solo, se incubaron durante 1 h. Entonces se añadió LPS 50 ng/ml (LPS - Sigma-Aldrich). Después de la incubación durante 16 h, se recogieron los medios de cultivo y se almacenaron a -80°C para mediciones de eicosanoides utilizando ensayos inmunométricos enzimáticos (PGE2 y TXB2 - Cayman Chemical).

Tabla 5: Cambio en porcentaje en la síntesis de eicosanoides después de incubar el compuesto de prueba a 10 μM en comparación con la incubación con vehículo solo. Los valores positivos indican síntesis potenciada; los valores negativos indican inhibición de la síntesis y por consiguiente sugieren actividad inflamatoria.

Compuesto	PGE2	TXB2
1	-53,8	-15,9
14	-23,6	-40,9
30	-60,7	-62,6
11	-51,0	-53,2
15	-38,3	-58,4
27	-84,2	-86,1
31	-41,4	-48,3
10	-23,1	-7,1
12	-68,3	-34,0
28	-85,1	-50,1
32	-71,1	-34,4

5

5.0 Conclusiones

El compuesto n^o 1 muestra una toxicidad notable hacia explantes primarios de fibroblastos de prepucio neonatal no transformados a concentraciones menores que el cisplatino (CI50 = compuesto n^o 1 2 μM frente a cisplatino 9 μM , respectivamente). Sin embargo, se observó una toxicidad leve relativa frente a células de riñón de conejo (CI50 del compuesto n^o 1 >60 μM). Los estudios de eficacia demuestran que el compuesto n^o 1 es activo frente a líneas celulares representativas de melanoma (MM200) y glioma (HTB-128). Sin embargo, el compuesto parece particularmente activo frente a líneas celulares representativas de cáncer de próstata (PC3), mama (MDA-MB-468) y pulmón (NCIHH-H23) que tradicionalmente han sido cánceres que son muy difíciles de tratar.

15

El compuesto n^o 1 fue moderadamente activo frente a la línea celular colorrectal HT-29.

El análisis farmacocinético del compuesto n^o 1 reveló que la administración oral del fármaco produce concentraciones notablemente mayores de la forma libre del fármaco en comparación con fenoxodiol administrado de manera similar a los 15 y 30 min. tras la administración. El compuesto n^o 1 y fenoxodiol muestran cada uno t_{1/2} similares (~30 min.).

20

Los estudios de formulación preliminares del compuesto n^o 1 revelan que la molécula presenta solubilidad moderada a baja en HPBCD al 20% (11,2 mg/ml).

25

La invención se ha descrito en la presente memoria, haciendo referencia a determinadas realizaciones preferidas, con el fin de permitir al lector poner en práctica la invención sin experimentación excesiva. Sin embargo, un experto ordinario en la materia reconocerá fácilmente que muchos de los componentes y parámetros pueden variarse o modificarse en cierto grado sin apartarse del alcance de la invención. Además, se proporcionan títulos, encabezados o similares para potenciar la comprensión del lector de este documento, y no deben interpretarse como limitativos del alcance de la presente invención.

30

Las descripciones completas de todas las solicitudes, patentes y publicaciones, citadas en la presente memoria, si las hubiese, se incorporan a la presente memoria como referencia.

35

En la totalidad de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, el término "comprender" y variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderán que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas establecidos pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

40

Los expertos en la materia apreciarán que la invención descrita en la presente memoria es susceptible de variaciones y modificaciones distintas de las específicamente descritas. Debe apreciarse que la invención incluye todas las variaciones y modificaciones de este tipo. La invención también incluye todas las etapas, características, composiciones y compuestos a los que se hace referencia o se indican en esta descripción de manera individual o colectiva, y todas y cada una de las combinaciones de dos cualesquiera o más de dichas etapas o características.

45

La referencia a cualquier técnica anterior en esta memoria descriptiva no es, y no debe considerarse, un reconocimiento ni ninguna forma de sugerencia de que esa técnica anterior forma parte del conocimiento general común en el campo de trabajo.

50

Artículos de referencia seleccionados

Constantinou AI, Mehta R, Husband A. 2003 Phenoxodiol, a novel isoflavone derivative, inhibits dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced mammary carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats. Eur J Cancer. 39, 1012-8

Constantinou AI, Husband A. 2002 Phenoxodiol (2H-1-benzopyran-7-0,1,3-(4-hydroxyphenyl)), a novel isoflavone derivative, inhibits DNA topoisomerase II by stabilizing the cleavable complex. *Anticancer Res.* 22, 2581-5.

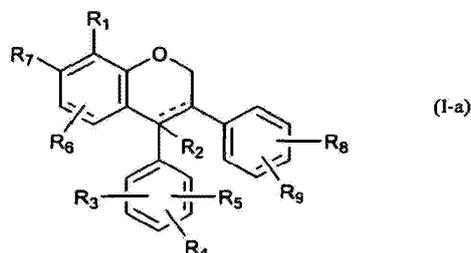
5 Gamble, JR., Xia, P., Hahn, C., Drew, J., Drogemuller, C., Carter, C., Walker, C., Brown, DM., Vadas, MA. 2003 Phenoxodiol, a derivative of plant flavanoids, shows potent antitumour and anti-angiogenic properties. *Nature Medicine*. Presentado.

10 Hersey, P y Zhang, X. D. 2001 How melanoma cells evade Trail-induced apoptosis. *Nature reviews, Cancer*, 1, 142-150.

15 Kamsteeg, M., Rutherford, T., Sapi, E., Hanczaruk, B., Shahabi, S., Flick, M., Brown, D.M y Mor, G. 2003 Phenoxodiol- an isoflavone analogue- induces apoptosis in chemo-resistant ovarian cancer cells. *Oncogene*;22, 2611-20.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I-a):



5

en la que:

10 R₁ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NR₁₀R₁₁, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

el trazado "----" y R₂ representan juntos un doble enlace o

15

el trazado "----" representa un enlace sencillo y R₂ es hidrógeno o hidroxilo;

R₃ es hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

20

R₄, R₅, R₆, R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NR₁₀R₁₁, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, COOR₁₂, COR₁₃ o alquilo C₁₋₆;

R₇ es hidroxilo;

R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o trialkilsililo;

25

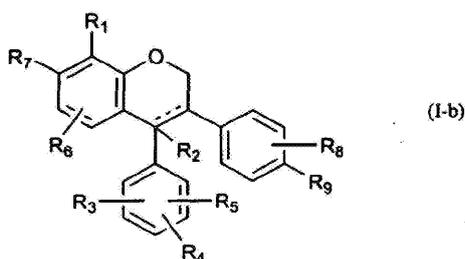
R₁₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o NR₁₀R₁₁;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

30

con la condición de que cuando R₁ representa hidrógeno y "----" es un enlace sencillo, entonces R₂ no representa hidrógeno.

2. Compuesto según la reivindicación 1, según la fórmula (I-b):



35

en la que

40 R₁ representa hidroxilo, halógeno, NR₁₀R₁₁, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; y

40

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se definen en la reivindicación 1.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R₃ se encuentra en la posición para.

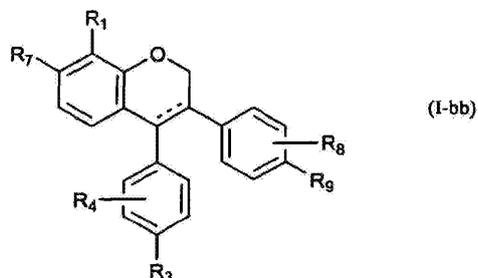
45

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno, hidroxilo o alcoxilo C₁₋₆.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el trazado “---” representa un enlace sencillo.

5 7. Compuesto según la reivindicación 2, según la fórmula (I-bb):



en la que

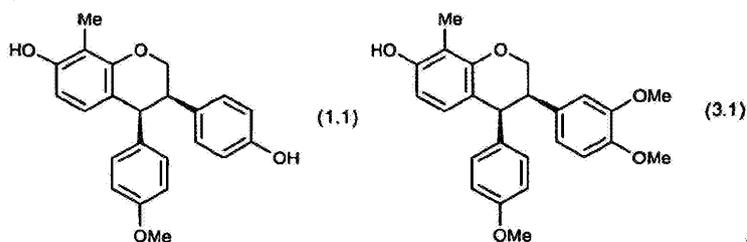
10 R_1 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 y R_9 son tal como se definen en la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 8. Compuesto según la reivindicación 7, seleccionado de los compuestos n^{os} 1, 3-4, 6, 8-9 y 42:

3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-croman-7-ol (1);
 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-croman-7-ol (3);
 3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-croman-7-ol (4);
 20 3-(3-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-croman-7-ol (6);
 3-(3-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-croman-7-ol (8);
 3-(3,4-dihidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-croman-7-ol (9);
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-bromo-croman-7-ol (42);

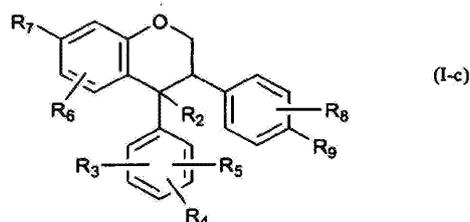
25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Compuesto según la reivindicación 8, seleccionado de los compuestos n.ºs 1.1 y 3.1:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Compuesto según la reivindicación 1, según la fórmula (I-c):

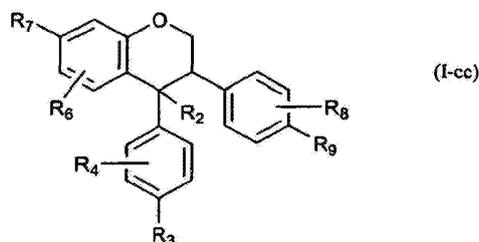


en la que

40 R_2 representa hidroxilo; y

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son tal como se definen en la reivindicación 1,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 11. Compuesto según la reivindicación 10, según la formula (I-cc):



en la que:

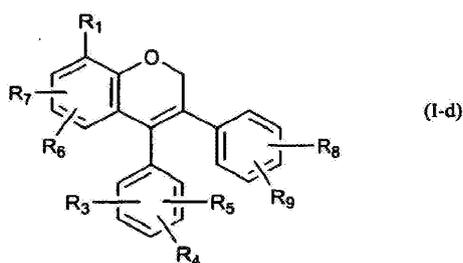
10 R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₉ son tal como se definen en la reivindicación 10,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 12. Compuesto según la reivindicación 11, seleccionado de los compuestos n.^{os} 10-11, 14-16, 18-19, 21 y 23-25:

- 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metilfenil)-croman-4,7-diol (10);
- 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-croman-4,7-diol (11);
- 3-(4-hidroxifenil)-4-fenil-croman-4,7-diol (14);
- 20 3-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxifenil)-croman-4,7-diol (15);
- 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-croman-4,7-diol (16);
- 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-croman-4,7-diol (18);
- 3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-croman-4,7-diol (19);
- 3-(3-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-croman-4,7-diol (21);
- 25 3-(3-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-croman-4,7-diol (23);
- 3-(3,4-dihidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-croman-4,7-diol (24);
- 3-(4-hidroxifenil)-4-(3-aminofenil)-croman-4,7-diol (25);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 13. Compuesto según la reivindicación 1, según la fórmula (I-d):



35 en la que

R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son tal como se definen en la reivindicación 1,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 14. Compuesto según la reivindicación 13, seleccionado de los compuestos n.^{os} 26-27, 30-32, 34-35, 37, 39-41 y 44:

- 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metilfenil)-2H-cromen-7-ol (26);
- 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-2H-cromen-7-ol (27);
- 45 3-(4-hidroxifenil)-4-fenil-2H-cromen-7-ol (30);
- 3-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxifenil)-2H-cromen-7-ol (31);
- 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-2H-cromen-7-ol (32);
- 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-2H-cromen-7-ol (34);
- 3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-2H-cromen-7-ol (35);

3-(3-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-2H-cromen-7-ol (37);
 3-(3-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-2H-cromen-7-ol (39);
 3-(3,4-dihidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metil-2H-cromen-7-ol (40);
 3-(4-hidroxifenil)-4-(3-aminofenil)-2H-cromen-7-ol (41);
 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-2H-cromen-7-ol (44);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. Compuesto seleccionado de los compuestos n.^{os} 2, 5, 7, 12-13, 17, 20, 22, 29, 33, 36, 38 y 45:

3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metil-cromano (2);
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metil-cromano (5);
 3-(3,4-dihidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metil-cromano (7);
 3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-croman-4-ol (12);
 3-(4-metoxifenil)-4-(3-metoxifenil)-7-metoxi-croman-4-ol (13);
 3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metil-croman-4-ol (17);
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metil-croman-4-ol (20);
 3-(3,4-dihidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metil-croman-4-ol (22);
 3-(4-metoxifenil)-4-(3-metoxifenil)-7-metoxi-2H-cromeno (29);
 3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metil-2H-cromeno (33);
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metil-2H-cromeno (36);
 3-(3,4-dihidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metil-2H-cromeno (38);
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-fenoxifenil)-2H-cromen-7-ol (45);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para quimioterapia o como agente de radiosensibilización o quimiosensibilización.

17. Utilización según la reivindicación 16, en la que la quimioterapia está destinada al tratamiento del cáncer o una masa tumoral.

18. Utilización según la reivindicación 17, en la que el cáncer o la masa tumoral es de origen epitelial, de origen mesenquimatoso o de origen neural.

19. Utilización según la reivindicación 18, en la que el cáncer es cáncer de próstata, de ovario, de cuello uterino, de mama, de vesícula biliar, de páncreas, colorrectal, renal, carcinoma amicrónico de pulmón, melanoma, mesotelioma, sarcoma o glioma.

20. Utilización según la reivindicación 16, en la que el compuesto es un agente de quimiosensibilización para cisplatino, deshidroequol o taxol.

21. Utilización según la reivindicación 16, en la que el agente de quimiosensibilización es para el tratamiento de cáncer de ovario o de páncreas.

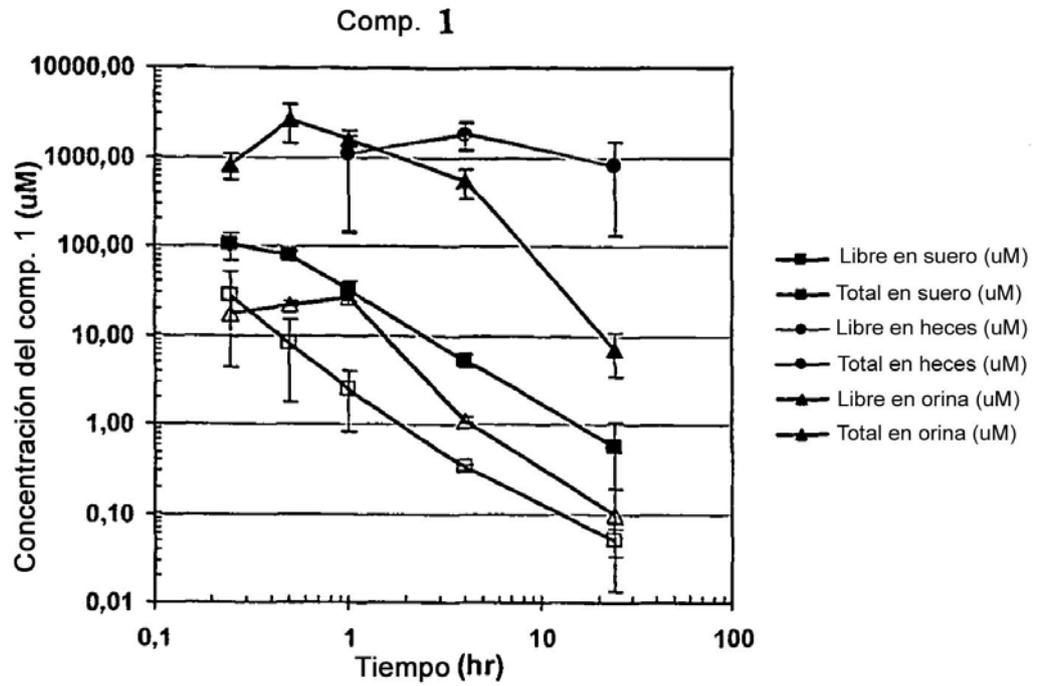
22. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, que incluye la etapa que consiste en poner un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

23. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del/de los mismo/s, en asociación con uno o más portadores, excipientes, componentes auxiliares y/o diluyentes farmacéuticos.

24. Composición farmacéutica según la reivindicación 23, que comprende además un agente quimioterapéutico adicional.

25. Composición farmacéutica según la reivindicación 24, en la que el agente quimioterapéutico adicional es cisplatino, deshidroequol o taxol.

A



B

