

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 038**

51 Int. Cl.:
C07D 493/20 (2006.01) **A61P 33/02** (2006.01)
C07D 497/20 (2006.01)
C07D 487/20 (2006.01)
C07D 471/20 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01)
C07D 498/20 (2006.01)
C07C 13/72 (2006.01)
A61K 31/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06840408 .6**
96 Fecha de presentación: **22.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1971608**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2008**

54 Título: **Espiroacetales**

30 Prioridad:
23.12.2005 AU 2005907277

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.08.2012

73 Titular/es:
ECOBOTICS LIMITED
7 PENDA STREET
YUNGABURRA QLD 4884, AU

72 Inventor/es:
REDDELL, Paul Warren y
GORDON, Victoria Anne

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 386 038 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

Espiroacetales.

Campo de la invención

5 Esta invención se relaciona con moléculas bioactivas. Más particularmente, esta invención se relaciona con espiroacetales de beneficio terapéutico potencial y/o que pueden ser usados como compuestos farmacéuticos o agroquímicos.

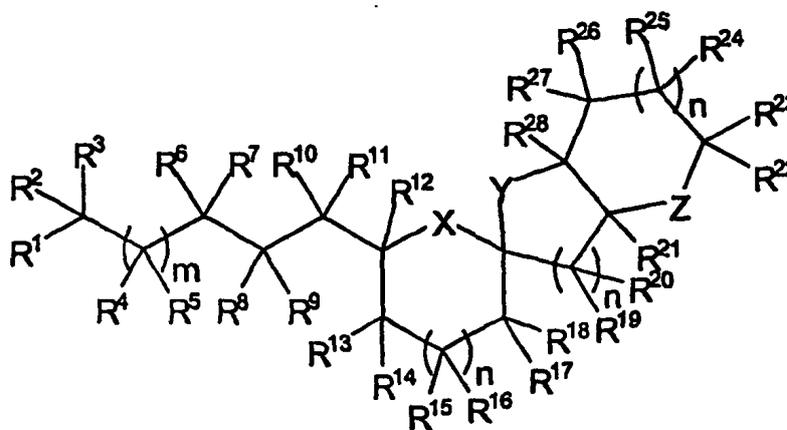
Antecedentes de la invención

10 El biodescubrimiento es un campo en crecimiento, que investiga y selecciona productos naturales bioactivos a partir de fuentes naturales, incluidas plantas, microorganismos, corales y otro tipo de vida marina. En la búsqueda de productos naturales bioactivos, se selecciona material biológico por moléculas que tengan propiedades que puedan ser de beneficio terapéutico para uso potencial en una serie de tratamientos, por ejemplo tratamientos para el cáncer, tratamientos contra protozoarios, tratamientos antiparasitarios, tratamientos contra los hongos, tratamientos antibióticos y tratamientos antiinflamatorios, o para actividad pesticida.

Resumen de la invención

15 La presente invención surge del descubrimiento de nuevos derivados de espiroacetales que tienen usos terapéuticos potencialmente nuevos como agentes citotóxicos, agentes contra protozoarios, agentes antiparasitarios, agentes antibióticos y agentes antiinflamatorios o inmunosupresores, o potencial como agentes pesticidas para uso farmacéutico o agrícola.

Un aspecto de la invención provee compuestos de fórmula (I)



I

20

en donde:

X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre -S-, -O-, -NH-, -N(alquilo C₁ - C₆), y -C(R)₂;

n es 1 a 10;

m es 1 a 16;

25

R¹ a R²⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR -N(R)₂, NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -Si(R)₃, -B(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R;

30

R se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, haloalquilo C₁ - C₁₀,

dihaloalquilo C₁-C₁₀ y trihaloalquilo C₁-C₁₀; o

5 uno o más de R¹ (o R² o R³) está conectado a R⁴ (o R⁵), R⁴ (o R⁵) está conectado a R⁶ (o R⁷), R⁶ (o R⁷) está conectado a R⁸ (o R⁹), R⁸ (o R⁹) está conectado a R¹⁰ (o R¹¹), R¹⁰ (o R¹¹) está conectado a R¹², R¹² está conectado a R¹³ (o R¹⁴), R¹³ (o R¹⁴) está conectado a R¹⁵ (o R¹⁶), R¹⁵ (o R¹⁶) está conectado a R¹⁷ (o R¹⁸), R¹⁹ (o R²⁰) está conectado a R²¹, R²² (o R²³) está conectado a R²⁴ (o R²⁵), R²⁶ (o R²⁷) está conectado a R²⁸ para formar anillos carbo y heterocíclicos saturados o insaturados disustituídos C₁-C₈ (fusionados) sustituidos adicionalmente por R, -(C=W)R y -W(C=W)R;

10 uno o más de R¹ (o R² o R³) está conectado a R⁴ (o R⁵), R⁴ (o R⁵) está conectado a R⁶ (o R⁷), R⁶ (o R⁷) está conectado a R⁸ (o R⁹), R⁸ (o R⁹) está conectado a R¹⁰ (o R¹¹), R¹⁰ (o R¹¹) está conectado a R¹², R¹² está conectado a R¹³ (o R¹⁴), R¹³ (o R¹⁴) está conectado a R¹⁵ (o R¹⁶), R¹⁵ (o R¹⁶) está conectado a R¹⁷ (o R¹⁸), R¹⁹ (o R²⁰) está conectado a R²¹, R²² (o R²³) está conectado a R²⁴ (o R²⁵), R²⁶ (o R²⁷) está conectado a R²⁸ para formar un conexión con doble enlace, un epóxido o un tioepóxido;

15 uno o más de R¹ y R² (o R¹ y R³) (o R² y R³), R⁴ y R⁵, R⁶ y R⁷, R⁸ y R⁹, R¹⁰ y R¹¹, R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, R²² y R²³, R²⁴ y R²⁵, R²⁴ (o R²⁵) está conectado a R²⁶ (o R²⁷), R²⁶ y R²⁷ forman un doble enlace con W, y W se selecciona entre azufre, oxígeno, NH o N(alquilo C₁-C₆);

uno o más de R¹ y R² (o R³) conectado a R⁴ y R⁵, R⁴ y R⁵ conectado a R⁶ y R⁷, R⁶ y R⁷ conectado a R⁸ y R⁹, R⁸ y R⁹ conectado a R¹⁰ y R¹¹ para formar un triple enlace;

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, aceptable para uso agrícola o como pesticida.

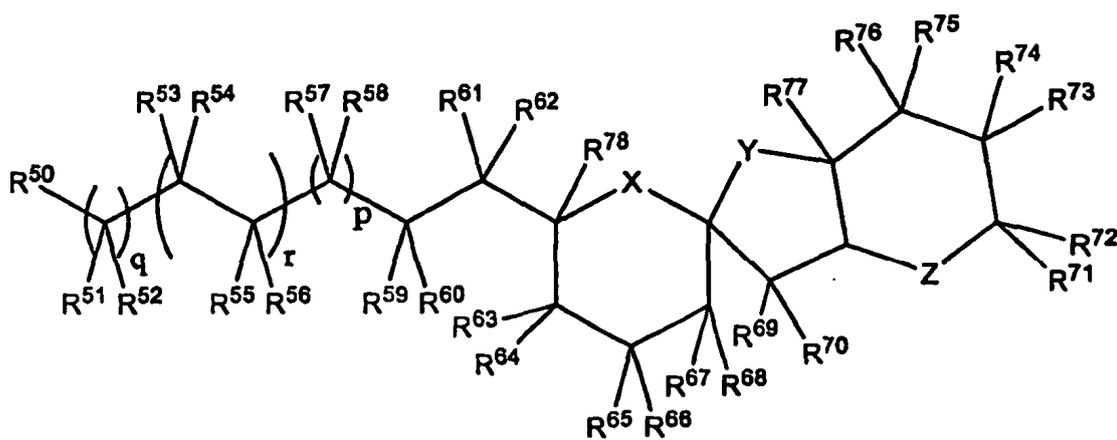
20 En algunas realizaciones, donde uno cualquiera o más de R¹ a R²⁸ es alqueno C₂-C₂₀, uno o más de R¹ a R²⁸ pueden incluir adicionalmente un grupo arilo o heteroarilo.

En algunas realizaciones, donde uno cualquiera o más de R¹ a R²⁸ es alqueno C₂-C₂₀, las unidades alqueno pueden ser una sola o varias.

En aún otras realizaciones, donde uno cualquiera o más de R¹ a R²⁸ es alqueno C₂-C₂₀, uno o más de R¹ a R²⁸ pueden incluir además un grupo arilo o heteroarilo.

25 En incluso aún otras realizaciones, donde uno cualquiera o más de R¹ a R²⁸ es alqueno C₂-C₂₀, las unidades alqueno pueden ser una sola o varias.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II):



II

en donde

30 X, Y y Z se seleccionan independientemente entre -O-, -S-, NH-, -N(alquilo C₁-C₆)- y -CH₂-;

R⁵⁰ se selecciona entre -CH₃, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, heterociclo y heteroarilo;

5 R^{51} , R^{52} , R^{57} , R^{58} , R^{61} , R^{62} , R^{67} , R^{68} , R^{69} y R^{70} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₄, heteroarilo C₅-C₁₄, heterociclilo C₃-C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁-C₁₀, dihaloalquilo C₁-C₁₀, trihaloalquilo C₁-C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R;

10 R^{53} a R^{56} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₄, heteroarilo C₅-C₁₄, heterociclilo C₃-C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁-C₁₀, dihaloalquilo C₁-C₁₀, trihaloalquilo C₁-C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R^{54} y R^{55} forman entre sí un doble enlace o son -O-; o R^{53} y R^{54} o R^{55} y R^{56} forman entre sí un grupo carbonilo;

15 R^{59} y R^{60} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₄, heteroarilo C₅-C₁₄, heterociclilo C₃-C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁-C₁₀, dihaloalquilo C₁-C₁₀, trihaloalquilo C₁-C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R^{59} y R^{60} forman entre sí un grupo carbonilo;

20 R^{63} a R^{66} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₄, heteroarilo C₅-C₁₄, heterociclilo C₃-C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁-C₁₀, dihaloalquilo C₁-C₁₀, trihaloalquilo C₁-C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R^{64} y R^{65} forman entre sí un doble enlace o son -O-; o R^{63} y R^{64} o R^{65} y R^{66} forman entre sí un grupo carbonilo;

25 R^{71} y R^{72} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₄, heteroarilo C₅-C₁₄, heterociclilo C₃-C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁-C₁₀, dihaloalquilo C₁-C₁₀, trihaloalquilo C₁-C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R^{71} y R^{72} forman entre sí un grupo carbonilo;

30 R^{73} y R^{76} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₄, heteroarilo C₅-C₁₄, heterociclilo C₃-C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁-C₁₀, dihaloalquilo C₁-C₁₀, trihaloalquilo C₁-C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R^{74} y R^{75} forman entre sí un doble enlace o son -O-; o R^{73} y R^{74} o R^{75} y R^{76} forman entre sí un grupo carbonilo;

R^{77} y R^{78} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ y alquino C₂-C₁₀;

35 W se selecciona entre -O-, -S-, -NH- y -N(alquilo C₁-C₆);

R se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₄, heteroarilo C₅-C₁₄, heterociclilo C₃-C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, haloalquilo C₁-C₁₀, dihaloalquilo C₁-C₁₀ y trihaloalquilo C₁-C₁₀;

p y q son independientemente 0 o 1; y

40 r es un entero de 1 a 8;

en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido;

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, aceptable para uso agrícola o como pesticida.

En algunas realizaciones de fórmula II,

X, Y y Z se seleccionan independientemente entre -O- y -S-;

45 R^{50} se selecciona entre -CH₃, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

R^{51} , R^{52} , R^{57} , R^{58} , R^{61} , R^{62} , R^{67} , R^{68} , R^{69} y R^{70} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₄, heteroarilo C₅-C₁₄, heterociclilo C₃-C₁₄,

arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliarilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R;

5 R⁵³ a R⁵⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₃ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliarilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R⁵⁴ y R⁵⁵ forman entre sí un doble enlace o -O-;

10 R³⁹ es hidrógeno y R⁶⁰ se selecciona entre -OH, -O-alquilo C₁ - C₁₀, -O-alqueno C₂ - C₁₀, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heterociclo, -O-heteroarilo, -O-alquilocicloalquilo C₁ - C₁₀, -O-alquilarilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheterociclo C₁ - C₁₀, -O-alquilheteroarilo C₁ - C₁₀ y -OC(O)R; o R⁵⁹ y R⁶⁰ forman entre sí un grupo carbonilo;

15 R⁶³ y R⁶⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₁ - C₁₄, heterociclo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliarilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R;

20 R⁶⁵ es hidrógeno y R⁶⁶ se selecciona entre -OH, -O-alquilo C₁ - C₁₀, -O-alqueno C₂ - C₁₀, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heterociclo, -O-heteroarilo, -O-alquilocicloalquilo C₁ - C₁₀, -O-alquilarilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheterociclo C₁ - C₁₀, -O-alquilheteroarilo C₁ - C₁₀ y -OC(O)R; o R⁶⁵ y R⁶⁶ forman entre sí un grupo carbonilo; o R⁶⁴ y R⁶⁵ forman entre sí un doble enlace;

R⁷¹ es hidrógeno y R⁷² se selecciona entre -OH, -O-alquilo C₁ - C₁₀, -O-alqueno C₂ - C₁₀, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heterociclo, -O-heteroarilo, -O-alquilocicloalquilo C₁ - C₁₀, -O-alquilarilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheterociclo C₁ - C₁₀, -O-alquilheteroarilo C₁ - C₁₀ y -OC(O)R; o R⁷¹ y R⁷² forman entre sí un grupo carbonilo;

25 R⁷³ a R⁷⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliarilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R⁷⁴ y R⁷⁵ forman entre sí un doble enlace o -O-;

R⁷⁷ y R⁷⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁ - C₁₀;

30 W se selecciona entre -O-, -S-, -NH- y -N(alquilo C₁ - C₆);

R se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliarilalquilo, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀ y trihaloalquilo C₁ - C₁₀;

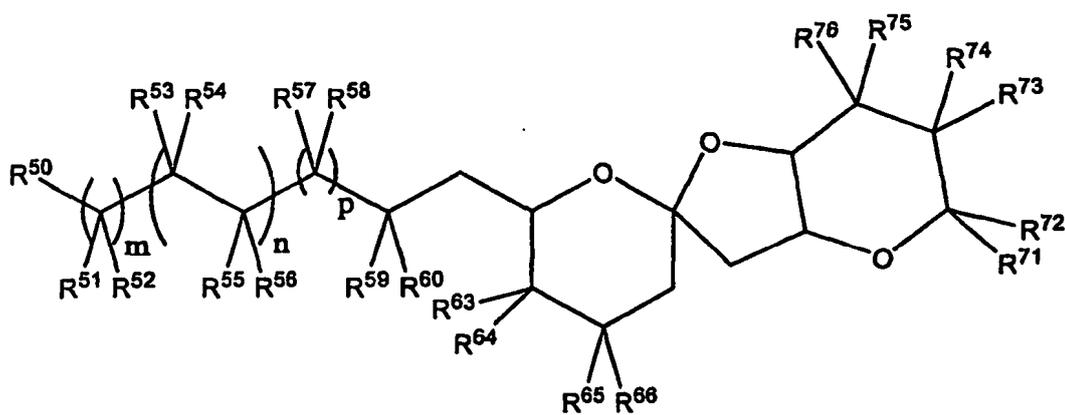
p y q son 0 o 1; y

35 r es un entero de 1 a 8;

en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo está opcionalmente sustituido;

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, aceptable para uso agrícola o como pesticida.

En algunas realizaciones el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula H:



III

en donde:

R⁵⁰ se selecciona entre -CH₃, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

5 R⁵¹, R⁵², R⁵⁷ y R⁵⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(O)R y -OC(O)R;

10 R⁵³ a R⁵⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(O)R y -OC(O)R; o R⁵⁴ y R⁵⁵ forman entre sí un doble enlace o -O-;

15 R⁵⁹ es hidrógeno y R⁶⁰ se selecciona entre -OH, -O-alquilo C₁ - C₁₀, -O-alqueno C₂ - C₁₀, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heterociclilo, -O-heteroarilo, -O-alquilocicloalquilo C₁ - C₁₀, -O-alquilarilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheterociclilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheteroarilo C₁ - C₁₀ y -OC(O)R; o R⁵⁹ y R⁶⁰ forman entre sí un grupo carbonilo;

R⁶³ y R⁶⁴ hidrógeno;

20 R⁶⁵ es hidrógeno y R⁶⁶ se selecciona entre -OH, -O-alquilo C₁ - C₁₀, -O-alqueno C₂ - C₁₀, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heterociclilo, -O-heteroarilo, -O-alquilocicloalquilo C₁ - C₁₀, -O-alquilarilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheterociclilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheteroarilo C₁ - C₁₀ y -OC(O)R; o R⁶⁵ y R⁶⁶ forman entre sí un grupo carbonilo; o R⁶⁴ y R⁶⁵ forman entre sí un doble enlace;

R⁷¹ es hidrógeno y R⁷² se selecciona entre -OH, -O-alquilo C₁ - C₁₀, -O-alqueno C₂ - C₁₀, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heterociclilo, -O-heteroarilo, -O-alquilocicloalquilo C₁ - C₁₀, -O-alquilarilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheterociclilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheteroarilo C₁ - C₁₀ y -OC(O)R; o R⁷¹ y R⁷² forman entre sí un grupo carbonilo;

25 R⁷³ a R⁷⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R⁷⁴ y R⁷⁵ forman entre sí un doble enlace o -O-;

30 R se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀ y trihaloalquilo C₁ - C₁₀;

p y q son 0 o 1; y

r es un entero de 1 a 8;

en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido; o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, aceptable para uso agrícola o como pesticida.

En realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula II, uno o más de lo siguiente aplica:

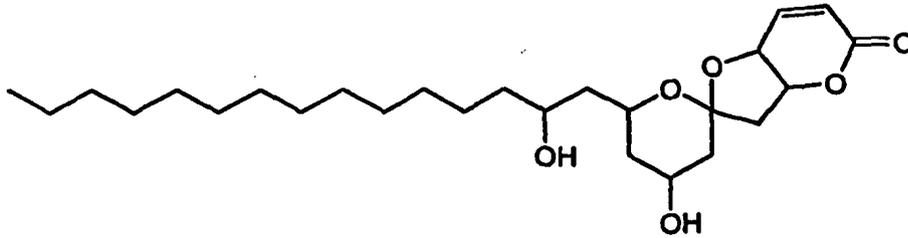
X, Y y Z son independientemente oxígeno o azufre; especialmente oxígeno;

- 5 R^{50} es $-CH_3$, arilo, heterociclilo o heteroarilo, especialmente $-CH_3$, fenilo o heteroarilo, más especialmente $-CH_3$, fenilo o benzodioxolano;
- 10 R^{51} , R^{52} , R^{57} y R^{58} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$, alqueno $C_2 - C_6$, alquino $C_2 - C_6$, cicloalquilo $C_3 - C_8$, arilo $C_6 - C_{14}$, heteroarilo $C_5 - C_{14}$, heterociclilo $C_3 - C_{14}$, halo, $-CN$, $-NO_2$, haloalquilo $C_1 - C_6$, dihaloalquilo $C_1 - C_6$, trihaloalquilo $C_1 - C_6$, $-CO$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-CO_2H$, CO_2 -alquilo $C_1 - C_6$, $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-SH$, $-S$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-N$ (alquilo $C_1 - C_6$) $_2$ y $-OC(O)$ alquilo $C_1 - C_6$; especialmente hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$, $-CO$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-CO_2H$, CO_2 -alquilo $C_1 - C_6$, $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_6$ y $-OC(O)$ alquilo $C_1 - C_6$; especialmente hidrógeno;
- 15 R^{53} a R^{56} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$, alqueno $C_2 - C_6$, alquino $C_2 - C_6$, cicloalquilo $C_3 - C_8$, arilo $C_6 - C_{14}$, heteroarilo $C_5 - C_{14}$, heterociclilo $C_3 - C_{14}$, halo, $-CN$, $-NO_2$, haloalquilo $C_1 - C_6$, dihaloalquilo $C_1 - C_6$, trihaloalquilo $C_1 - C_6$, $-CO$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-CO_2H$, CO_2 -alquilo $C_1 - C_6$, $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-SH$, $-S$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-N$ (alquilo $C_1 - C_6$) $_2$ y $-OC(O)$ alquilo $C_1 - C_6$ o R^{54} y R^{55} forman entre sí un doble enlace o $-O-$; especialmente hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$, $-CO$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-CO_2H$, CO_2 -alquilo $C_1 - C_6$, $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_6$ y $-OC(O)$ alquilo $C_1 - C_6$ o R^{54} y R^{55} forman entre sí un doble enlace o $-O-$; especialmente hidrógeno o R^{54} y R^{55} forman entre sí un doble enlace o $-O-$;
- 20 R^{59} es hidrógeno y R^{60} se selecciona entre $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alqueno $C_2 - C_{10}$, $-O$ -cicloalquilo, $-O$ -arilo, $-O$ -heterociclilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ -alquilcicloalquilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilarilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilheterociclilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilheteroarilo $C_1 - C_{10}$ y $-OC(O)R$; o R^{59} y R^{60} forman entre sí un grupo carbonilo; especialmente donde R^{60} es $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_{10}$ y $-OC(O)$ alquilo $C_1 - C_{10}$; o R^{59} y R^{60} forman entre sí un grupo carbonilo;
- 25 R^{61} , R^{62} , R^{67} , R^{68} , R^{69} y R^{70} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$, alqueno $C_2 - C_6$, alquino $C_2 - C_6$, cicloalquilo $C_3 - C_8$, arilo $C_6 - C_{14}$, heteroarilo $C_5 - C_{14}$, heterociclilo $C_3 - C_{14}$, halo, $-CN$, $-NO_2$, haloalquilo $C_1 - C_6$, dihaloalquilo $C_1 - C_6$, trihaloalquilo $C_1 - C_6$, $-CO$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-CO_2H$, CO_2 -alquilo $C_1 - C_6$, $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-SH$, $-S$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo $C_1 - C_6$, N (alquilo $C_1 - C_6$) $_2$ y $-OC(O)$ alquilo $C_1 - C_6$; especialmente hidrógeno, alquilo $C_1 - C_3$, $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_6$ y $-OC(O)$ alquilo $C_1 - C_6$; más especialmente hidrógeno;
- 30 R^{63} y R^{64} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$, alqueno $C_2 - C_6$, alquino $C_2 - C_6$, cicloalquilo $C_3 - C_8$, arilo $C_6 - C_{14}$, heteroarilo $C_5 - C_{14}$, heterociclilo $C_3 - C_{14}$, halo, $-CN$, $-NO_2$, haloalquilo $C_1 - C_6$, dihaloalquilo $C_1 - C_6$, trihaloalquilo $C_1 - C_6$, $-CO$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-CO_2H$, CO_2 -alquilo $C_1 - C_6$, $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-SH$, $-S$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo $C_1 - C_6$, N (alquilo $C_1 - C_6$) $_2$ y $-OC(O)$ alquilo $C_1 - C_6$; especialmente hidrógeno, alquilo $C_1 - C_3$, $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_6$ y $-OC(O)$ alquilo $C_1 - C_6$; más especialmente hidrógeno;
- 35 R^{65} es hidrógeno y R^{66} se selecciona entre $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alqueno $C_2 - C_{10}$, $-O$ -cicloalquilo, $-O$ -arilo, $-O$ -heterociclilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ -alquilcicloalquilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilarilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilheterociclilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilheteroarilo $C_1 - C_{10}$ y $-OC(O)R$; o R^{59} y R^{60} forman entre sí un grupo carbonilo; especialmente donde R^{60} es $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_{10}$ y $-OC(O)$ alquilo $C_1 - C_{10}$; o R^{59} y R^{60} forman entre sí un grupo carbonilo;
- o donde R^{64} y R^{65} forman un doble enlace o $-O-$; especialmente un doble enlace;
- 40 R^{71} es hidrógeno y R^{72} se selecciona entre $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alqueno $C_2 - C_{10}$, $-O$ -cicloalquilo, $-O$ -arilo, $-O$ -heterociclilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ -alquilcicloalquilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilarilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilheterociclilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilheteroarilo $C_1 - C_{10}$ y $-OC(O)R$; o R^{71} y R^{72} forman entre sí un grupo carbonilo; especialmente donde R^{72} es $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_{10}$ y $-OC(O)$ alquilo $C_1 - C_{10}$; o R^{71} y R^{72} forman entre sí un grupo carbonilo;
- 45 R^{73} , R^{74} , R^{75} y R^{76} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$, alqueno $C_2 - C_6$, alquino $C_2 - C_6$, cicloalquilo $C_3 - C_8$, arilo $C_6 - C_{14}$, heteroarilo $C_5 - C_{14}$, heterociclilo $C_3 - C_{14}$, halo, $-CN$, $-NO_2$, haloalquilo $C_1 - C_6$, dihaloalquilo $C_1 - C_6$, trihaloalquilo $C_1 - C_6$, $-CO$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-CO_2H$, CO_2 -alquilo $C_1 - C_6$, $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-SH$, $-S$ -alquilo $C_1 - C_6$, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo $C_1 - C_6$, N (alquilo $C_1 - C_6$) $_2$ y $-OC(O)$ alquilo $C_1 - C_6$ o R^{74} y R^{75} forman entre sí un doble enlace o $-O-$; especialmente hidrógeno, alquilo $C_1 - C_3$, $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_6$ y $-OC(O)$ alquilo $C_1 - C_6$ o R^{74} y R^{75} forman entre sí un doble enlace o $-O-$; más especialmente hidrógeno o R^{74} y R^{75} forman entre sí un doble enlace o $-O-$;
- 50

R⁷⁷ y R⁷⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁ - C₃; especialmente hidrógeno y metilo, más especialmente hidrógeno;

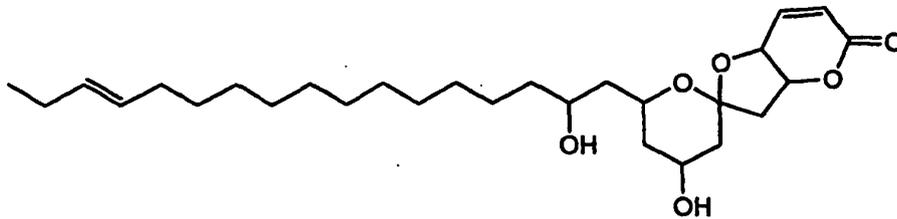
r es un entero de 3 a 7.

En algunas realizaciones el compuesto de la invención se selecciona entre: es

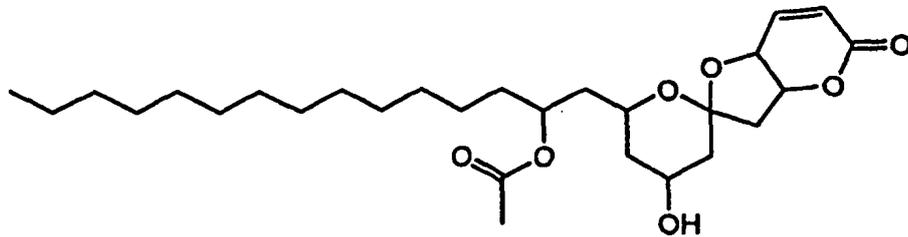


5

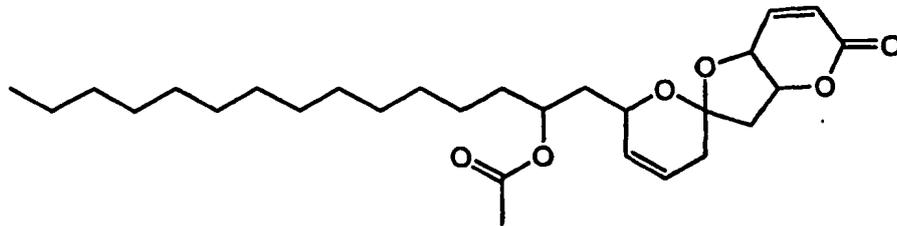
también denominado como EBI-23;



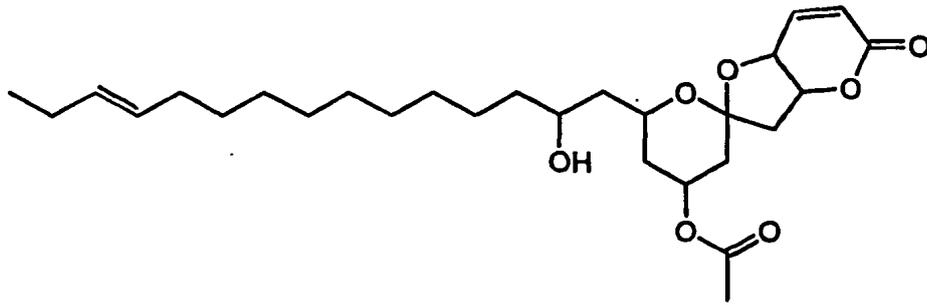
también denominado como EBI-24;



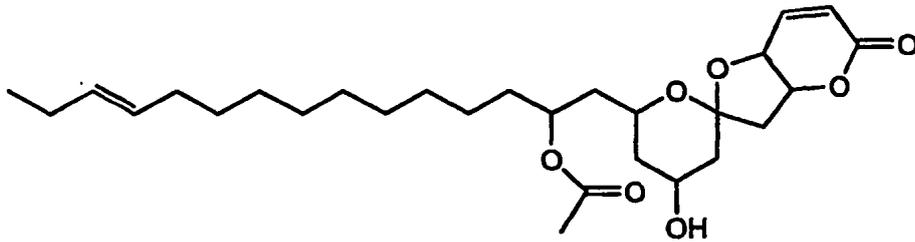
10 también denominado como EBI-25;



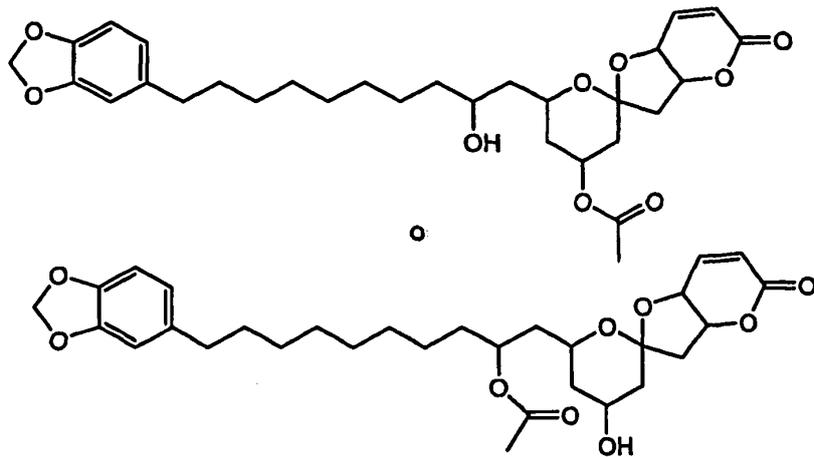
también denominado como EBI-42;



o



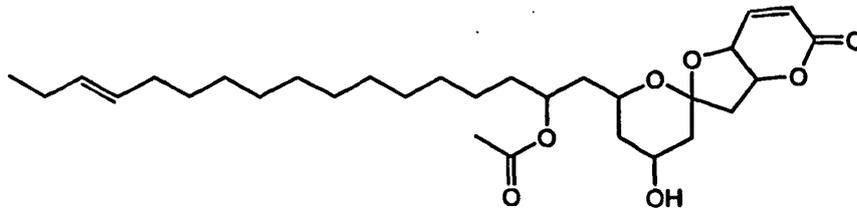
también denominado aquí como EBI-72;

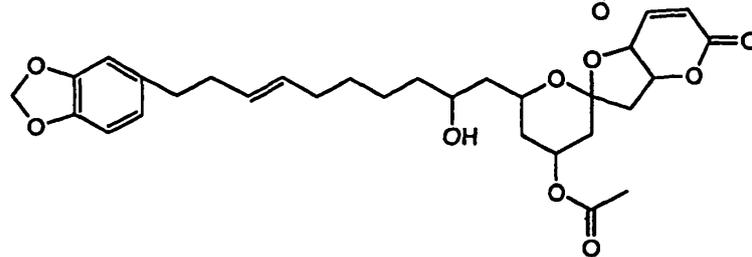
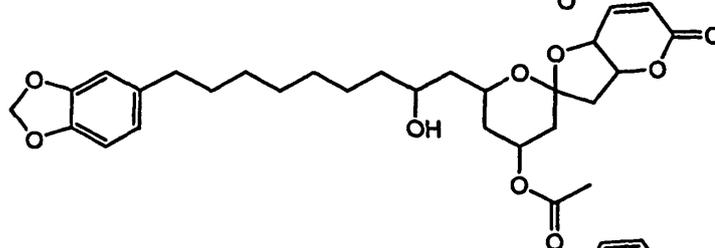
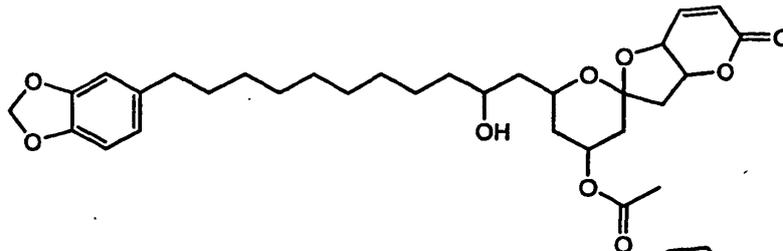
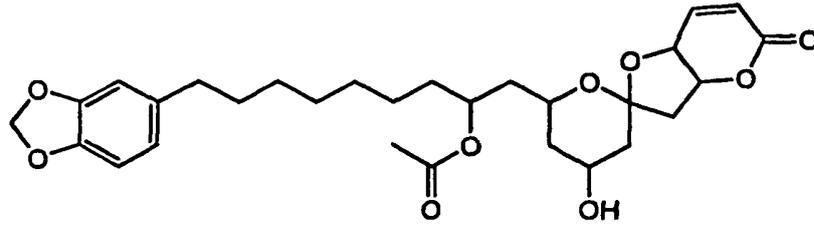
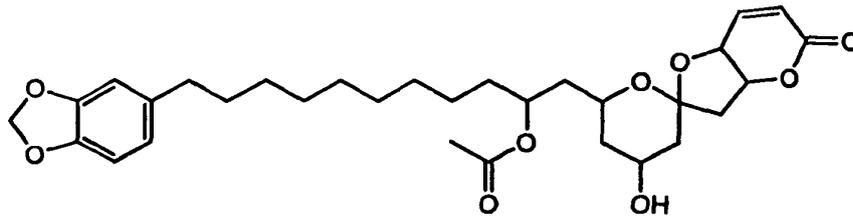


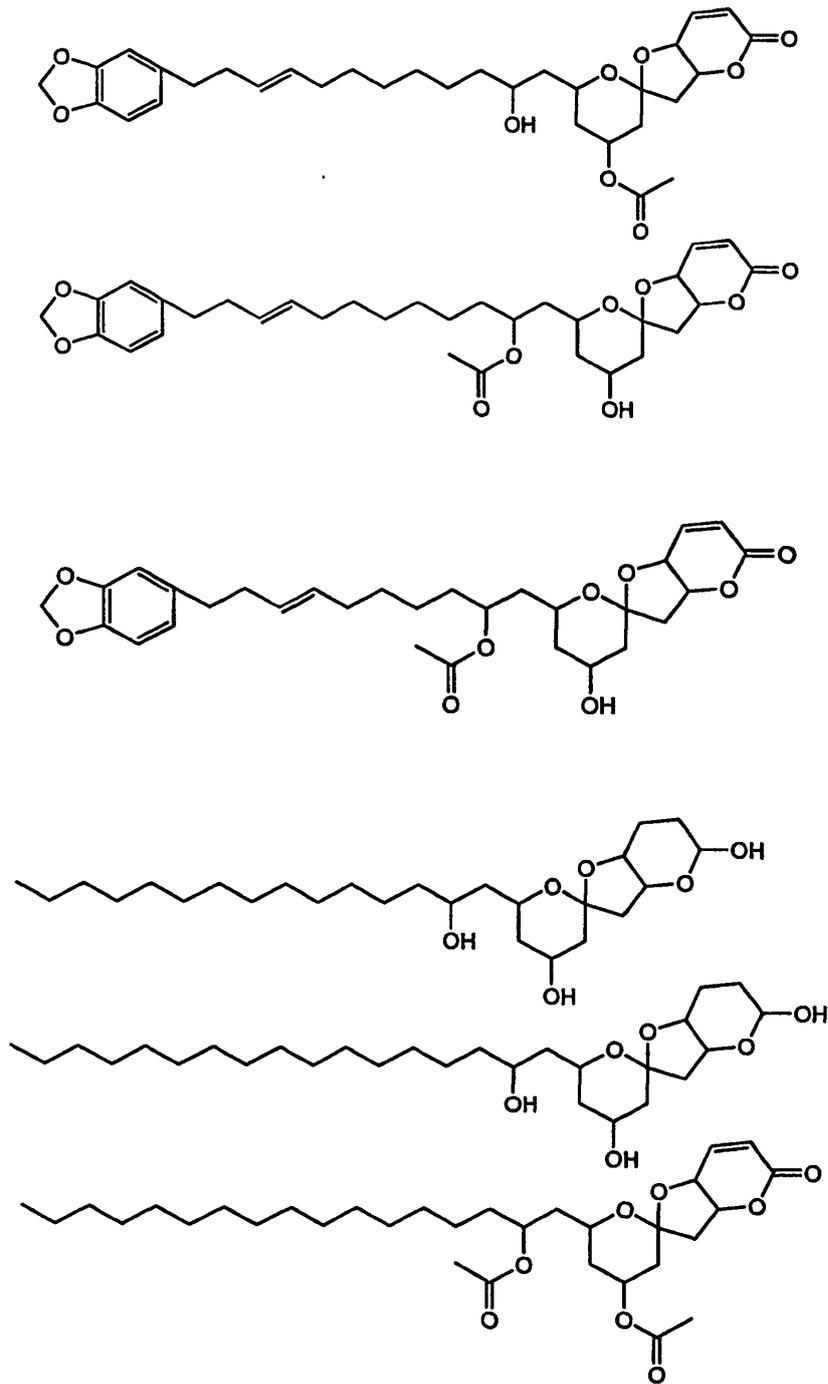
5

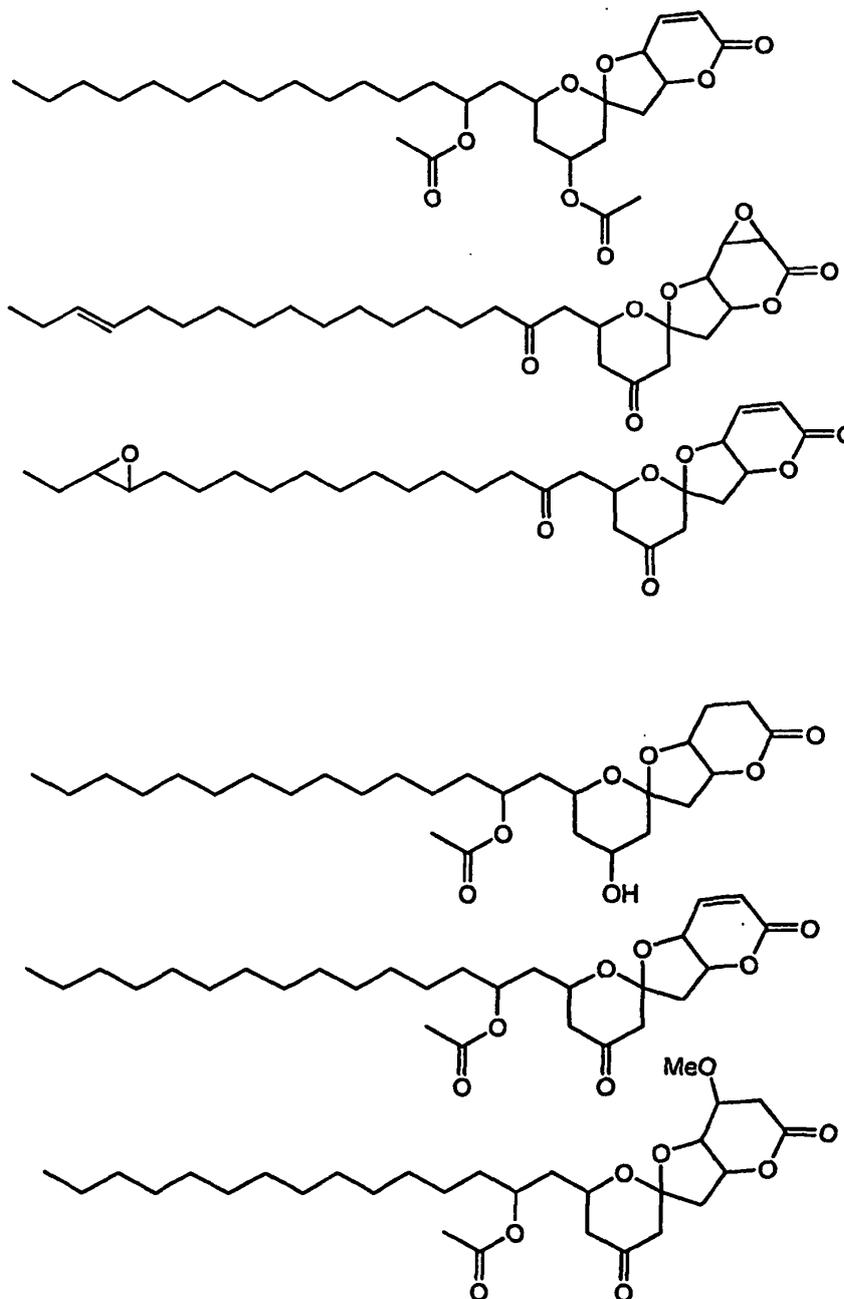
también denominado aquí como EBI-73;

Otros compuestos de la invención incluyen:









- 5 El término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos lineales y ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 20 átomos de carbono. Según sea el caso, el grupo alquilo puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alquilo $C_1 - C_6$ que incluye grupos alquilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en estructuras lineales o ramificadas. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s- y t-butilo, pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, heptilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo.
- 10 El término "alqueno" se refiere a grupos de hidrocarburos insaturados lineales y ramificados opcionalmente sustituidos, que tienen 2 a 20 átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace. Según sea el caso, el grupo alqueno puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alqueno $C_2 - C_6$ que incluye grupos alqueno que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en estructuras lineales o ramificadas. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno incluyen, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, s- y t-butenilo, pentenilo, hexenilo, hepta-1,3-dieno, hexa-1,3-dieno, nona-1,3,5-trieno y similares.
- 15 El término "alquino" se refiere a grupos de hidrocarburos insaturados lineales y ramificados opcionalmente sustituidos, que tienen 2 a 20 átomos de carbono y que tienen al menos un triple enlace. Según sea el caso, el grupo alquino puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, los grupos alquino $C_2 - C_6$ tienen

2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en estructuras lineales o ramificadas. Los ejemplos no limitantes de grupos alquínico incluyen etínico, propínico, butínico, pentínico, hexínico y similares.

Los términos "cicloalquilo" y "carbocíclico" se refieren a grupos carbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o insaturados opcionalmente sustituidos. Según sea el caso, el grupo cicloalquilo puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₆ es un grupo carbocíclico que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes pueden incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y similares.

"Ariolo" quiere decir un sistema de anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico de C₆-C₁₄ miembros que tiene hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de grupos ariolo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo. El ariolo puede incluir 1 - 3 anillos de benceno. Si están presentes dos o más anillos aromáticos, entonces los anillos pueden estar fusionados entre sí, de tal manera que anillos adyacentes compartan un enlace común.

"Heterocíclico" o "heterociclilo" se refieren a un anillo no aromático que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo y de esos átomos 1 a 4 son heteroátomos, dicho anillo estando aislado o fusionado con un Segundo anillo seleccionado entre un anillo alicíclico de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos, en donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente entre O, N y S. Heterocíclico incluye grupos heterocíclicos parcial y completamente saturados. Los sistemas heterocíclicos pueden estar unidos a otra unidad estructural a través de cualquier cantidad de átomos de carbono o heteroátomos del radical y pueden ser ambos saturados e insaturados, que incluyen todas las formas de unidades estructurales de carbohidratos. Los ejemplos no limitantes de heterociclos incluyen pirrolidinilo, pirrolinilo, piranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirazolinilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxanilo, dioxinilo, oxazinilo, azepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, oxepinilo y tiapinilo, imidazolinilo, tiomorfolinilo, y similares.

El término "heteroarilo" como se utiliza aquí significa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático y al menos un anillo contiene de 1 - 4 heteroátomos, seleccionados entre azufre, oxígeno y nitrógeno. Heteroarilo incluye, pero no se limita a, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo, 1-isobenzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isooxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piradazinilo, indolizínico, isoindolilo, indolilo, purinilo, ftalazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3,4-oxatriazolilo, 1,2,3,5-oxatriazolilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tionaftenilo, isotionaftenilo, indoleninilo, 2-isobenzazolilo, 1,5-pirindinilo, pirano[3,4-b]pirrolilo, isoindazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridinilo, pirido[3,2-b]piridinilo, pirido[4,3-b]piridinilo, acridinilo, carbazolilo, quinaoxalinilo, pirazolilo, benzotriazolilo, tiofenilo, isoquinolinilo, piridinilo, tetrahidroquinolinilo, benzazepinilo, benzodioxanilo, benzoxepinilo, benzodiazepinilo, benzotiazepinilo y benzotiepínico y similares.

Los grupos alquilo, alquénico, alquínico, cicloalquilo, ariolo, heteroarilo y heterociclilo pueden ser sustituidos con uno o más sustituyentes independiente seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -CO₂R, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -NO₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(=O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂ en donde R es como se definió anteriormente.

Como se utilizan aquí, los términos "halo" o "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

Aún otro aspecto de la invención provee una sal farmacéuticamente aceptable, aceptable para uso agrícola o como pesticida de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II).

Los términos "sales farmacéuticamente aceptables", "sales aceptables para uso agrícola" o "sales aceptables para uso como pesticidas" como se utilizan aquí se refieren a sales que son toxicológicamente seguras para administración sistémica o localizada o adecuadas para aplicación a una planta o en un ambiente agrícola, industrial o doméstico. Las sales farmacéuticamente aceptables, aceptables para uso agrícola o como pesticidas pueden seleccionarse entre el grupo que incluye sales alcalinas y alcalinotérreas, de amonio, de aluminio, de hierro, de amina, de glucosamina, de cloro, de sulfato, de sulfonato, de bisulfato, de nitrato, de citrato, de tartrato, de bitartrato, de fosfato, de carbonato, de bicarbonato, de malato, de maleato, de napsilato, fumarato, de succinato, de acetato, de benzoato, de tereftalato, de palmoato, de pectinato y de S-metil metionina, piperazina y similares.

Se reconocerá también que compuestos de la invención pueden poseer centros asimétricos y son por lo tanto capaces de existir en más de una forma estereoisomérica. La invención por lo tanto también se relaciona con compuestos en forma isomérica sustancialmente pura en uno o más centros asimétricos, por ejemplo, aproximadamente superiores a 90% de ee, tal como aproximadamente 95% o 97% de ee o superior a 99% de ee, así como mezclas, incluidas mezclas racémicas, de los mismos. Tales isómeros pueden obtenerse por medio de aislamiento a partir de fuentes naturales, por medio de síntesis asimétrica, por ejemplo utilizando compuestos intermedios quirales, o por medio de resolución quiral. Los compuestos de la invención pueden existir como

isómeros geométricos. La invención también se relaciona con compuestos en formas cis (Z) o trans (E) sustancialmente puras o mezclas de las mismas.

Los compuestos de la presente invención pueden ser obtenidos por medio de aislamiento a partir de una planta o parte de una planta, o por medio de la formación de un derivado del compuesto aislado, o por medio de la formación de un derivado de un compuesto relacionado.

También se describe un método para aislamiento de uno o más compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II), el cual incluye la etapa de extraer uno o más compuestos a partir de una planta o parte de una planta.

Preferiblemente, la planta es de la familia *Lauraceae*.

Preferiblemente, el género es *Litsea*, *Cinnamomum*, *Cryptocarya*, *Beilschmiedia*, *Endiandra*, *Neolitsea* y *Lindera*.

- 10 Preferiblemente la especie es *Litsea* spp. tales como *Litsea sebifera*, *Litsea polyantha*, *Litsea cossiaefolia*, *Litsea elliptica*, *Litsea ferruginea*, *Litsea firma*, *Litsea garciae*, *Litsea oppositifolia*, *Litsea australis*, *Litsea bennettii*, *Litsea bindoniana*, *Litsea breviumbellata*, *Litsea connorsii*, *Litsea faweettiana*, *Litsea glutinosa*, *Litsea granitica*, *Litsea leefeana*, *Litsea macrophylla*, *Litsea reticulata*; especialmente *Litsea breviumbellata*, *Litsea connorsii* y *Litsea leefeana*; *Cinnamomum* spp. tal como *Cinnamomum acuminatifolium*, *Cinnamomum acuminatissimum*,
 15 *Cinnamomum acutatum*, *Cinnamomum africanum*, *Cinnamomum aggregatum*, *Cinnamomum alainii*, *Cinnamomum alatum*, *Cinnamomum albiflorum*, *Cinnamomum alcinii*, *Cinnamomum alexel*, *Cinnamomum alibertii*, *Cinnamomum alternifolium*, *Cinnamomum altissimum*, *Cinnamomum ammannii*, *Cinnamomum amoenum*, *Cinnamomum amplexicaule*, *Cinnamomum amplifolium*, *Cinnamomum anacardium*, *Cinnamomum andersonii*, *Cinnamomum angustifolium*, *Cinnamomum angustitepalum*, *Cinnamomum antillarum*, *Cinnamomum appelianum*, *Cinnamomum arbusculum*, *Cinnamomum archboldianum*, *Cinnamomum areolatocostae*, *Cinnamomum areolatum*, *Cinnamomum areolatum*, *Cinnamomum arfakense*, *Cinnamomum argenteum*, *Cinnamomum aromaticum*, *Cinnamomum arsenei*, *Cinnamomum asa-grayi*, *Cinnamomum assamicum*, *Cinnamomum aubletii*, *Cinnamomum aureo-fulvum*, *Cinnamomum australe*, *Cinnamomum austro-sinense*, *Cinnamomum austro-yunnanense*, *Cinnamomum bahianum*, *Cinnamomum bahiense*, *Cinnamomum baileyianum*, *Cinnamomum baillonii*, *Cinnamomum balansae*, *Cinnamomum bamoense*, *Cinnamomum barbato-axillatum*, *Cinnamomum barbeyanum*, *Cinnamomum barlowii*, *Cinnamomum bartheifolium*, *Cinnamomum barthii*, *Cinnamomum bazania*, *Cinnamomum beccarii*, *Cinnamomum bejolghota*, *Cinnamomum bengalense*, *Cinnamomum bialfranum*, *Cinnamomum bintulense*, *Cinnamomum birmanicum*, *Cinnamomum blumei*, *Cinnamomum bodinieri*, *Cinnamomum bonii*, *Cinnamomum bonplandii*, *Cinnamomum borneense*, *Cinnamomum bourgeauvianum*, *Cinnamomum boutonii*, *Cinnamomum brachythyrsum*, *Cinnamomum bractefoliaceum*, *Cinnamomum burmannii*, *Cinnamomum camphora*, *Cinnamomum cassia* (sin. *C. aromaticum*), *Cinnamomum caudiferum*, *Cinnamomum chartophyllum*, *Cinnamomum citriodorum*, *Cinnamomum contractum*, *Cinnamomum filipes*, *Cinnamomum glanduliferum*, *Cinnamomum glaucescens*, *Cinnamomum ilicioides*, *Cinnamomum impressinervium*, *Cinnamomum iners*, *Cinnamomum japonicum*, *Cinnamomum javanicum*, *Cinnamomum jensenianum*, *Cinnamomum kotoense*, *Cinnamomum kwangtungense*, *Cinnamomum liangii*,
 35 *Cinnamomum longepaniculatum*, *Cinnamomum longipetiolatum*, *Cinnamomum loureiroi*, *Cinnamomum mairei*, *Cinnamomum micranthum*, *Cinnamomum migao*, *Cinnamomum mollifolium*, *Cinnamomum oliveri*, *Cinnamomum osmophloeum*, *Cinnamomum parthenoxylon*, *Cinnamomum pauciflorum*, *Cinnamomum philippinense*, *Cinnamomum pingbienense*, *Cinnamomum pittosporoides*, *Cinnamomum platyphyllum*, *Cinnamomum porphyrium*, *Cinnamomum propinquum*, *Cinnamomum reticulatum*, *Cinnamomum rigidissimum*, *Cinnamomum saxatile*, *Cinnamomum septentrionale*, *Cinnamomum subavenium*, *Cinnamomum tamala*, *Cinnamomum tenuipilum*, *Cinnamomum tonkinense*, *Cinnamomum triplinerve*, *Cinnamomum tsangii*, *Cinnamomum tsoi*, *Cinnamomum validinerve*, *Cinnamomum verum*, *Cinnamomum virens*, *Cinnamomum wilsonii* y *Cinnamomum laubatii* especialmente *Cinnamomum laubatii*, *Cinnamomum oliveri*, *Cinnamomum virens* y *Cinnamomum camphora*; o *Cryptocarya* spp. tal como *C. alba*, *C. angulata*, *C. aristata*, *C. ashersoniana*, *C. chinensis*, *C. cinnamomifolia*, *C. corrugata*, *C. crassinervia*, *C. cunninghamiana*, *C. densiflora*, *C. ferrea*, *C. foetida*, *C. gigantocarpa*, *C. glaucescens*, *C. grandis*, *C. hypospodia*, *C. invasorium*, *C. laevigata*, *C. leptospermoides*, *C. inackinnoniana*, *C. massaia*, *C. meisneri*, *C. membranacea*, *C. multipaniculata*, *C. murrayi*, *C. nigra*, *C. nitens*, *C. oblata*, *C. odorata*, *C. palawanensis*, *C. pleurosperma*, *C. pluricostata*, *C. rigida*, *C. scortechinii*, *C. transversa*, *C. tomentosa*, *C. triplinervis*, *C. vulgaris*, *C. angulata*, *C. bamagana*, *C. bellendenkerana*, *C. bidwillii*, *C. brassii*, *C. burckiana*, *C. clarksoniana*, *C. claudiana*, *C. cocosoides*, *C. cunninghamii*, *C. endiandrifolia*, *C. erythroxylon*, *C. exfoliata*, *C. floydii*, *C. foveolata*, *C. glaucocarpa*, *C. leucophylla*, *C. lividula*, *C. macdonaldii*, *C. meisneriana*, *C. melanocarpa*, *C. microneura*, *C. obovata*, *C. onoprienkoana*, *C. putida*, *C. rhodosperma*, *C. saccharata*, *C. sclerophylla*, *C. smaragdina*, *C. sp Boonjee*, *C. sp Gadgarra*, *C. triplinervis* var. *riparia*; especialmente *C. angulata*, *C. bamagana*, *C. bellendenkerana*, *C. bidwillii*, *C. brassii*, *C. clarksoniana*, *C. cocosoides*, *C. corrugata*, *C. cunninghamii*, *C. exfoliata*, *C. glaucescens*, *C. grandis*, *C. hypospodia*, *C. laevigata*, *C. leucophylla*, *C. lividula*, *C. macdonaldii*, *C. mackinnoniana*, *C. melanocarpa*, *C. microneura*, *C. murrayi*, *C. oblata*, *C. onoprienkoana*, *C. pleurosperma*, *C. putida*, *C. rhodosperma*, *C. triplinervis* var. *riparia*, *C. vulgaris*; *Beilschmiedia bancroftii*, *Beilschmiedia brunnea*, *Beilschmiedia castrisinensis*, *Beilschmiedia collina*, *Beilschmiedia elliptica*, *Beilschmiedia obtusifolia*, *Beilschmiedia oligandra*, *Beilschmiedia peninsularis*, *Beilschmiedia recurva*, *Beilschmiedia tooram*, *Beilschmiedia volckii*; especialmente *Beilschmiedia bancroftii*,
 60 *Beilschmiedia castrisinensis*, *Beilschmiedia peninsularis*, *Beilschmiedia recurva*, *Beilschmiedia tooram*, *Beilschmiedia*

volckii; *Endiandra acuminata*, *Endiandra anthropophagorum*, *Endiandra bellendenkerana*, *Endiandra bessaphila*, *Endiandra collinsii*, *Endiandra compressa*, *Endiandra cooperana*, *Endiandra cowleyana*, *Endiandra crassiflora*, *Endiandra dichrophylla*, *Endiandra dielsiana*, *Endiandra discolor*, *Endiandra floydii*, *Endiandra glauca*, *Endiandra globosa*, *Endiandra grayi*, *Endiandra hayesii*, *Endiandra hypotephra*, *Endiandra impressicosta*, *Endiandra insignis*, *Endiandra introrsa*, *Endiandra jonesii*, *Endiandra leptodendron*, *Endiandra limnophila*, *Endiandra longipedicellata*, *Endiandra microneura*, *Endiandra monothya* subespecie *monothya*, *Endiandra monothya* subespecie *trichophylla*, *Endiandra montana*, *Endiandra muelleri*, *Endiandra palmerstonii*, *Endiandra phaeocarpa*, *Endiandra sankeyana*, *Endiandra sideroxylon*, *Endiandra sieberi*, *Endiandra virens*, *Endiandra wolfei*, *Endiandra xanthocarpa*; especialmente *Endiandra bessaphila*, *Endiandra compressa*, *Endiandra globosa*, *Endiandra insignis*, *Endiandra jonesii*, *Endiandra microneura*, *Endiandra monothya* subespecie *monothya*, *Endiandra montana*, *Endiandra palmerstonii*, *Endiandra sankeyana*; *Neolitsea australiensis*, *Neolitsea brassii*, *Neolitsea dealbata*; especialmente *Neolitsea dealbata*; y *Lindera queenslandica*.

Las partes de la planta pueden incluir fruto, semilla, corteza, hoja, flor, raíces y madera.

Preferiblemente el extracto se obtiene a partir de la semilla, el epicarpio o el mesocarpio.

15 Por ejemplo, la biomasa obtenida a partir de semillas, hojas y corteza de la planta es sometida a extracción inicial con solvente, por ejemplo con un disolvente polar tal como metanol. La extracción inicial es luego concentrada y diluida con agua y sometida a extracción con un Segundo disolvente, por ejemplo, acetato de etilo. Las muestras de disolvente de la segunda extracción se reúnen y someten a separación por medio de fraccionamiento por HPLC preparativo. Las fracciones se analizan por medio de HPLC analítica y reúnen de acuerdo con el tiempo de retención de los compuestos encontrados en las muestras. Las fracciones reunidas se pesan, se hacen bioensayos y analizan por medio de HPLC analítica. Se lleva a cabo el fraccionamiento adicional utilizando uno o más HPLC preparativas para aislar compuestos específicos. Se hacen bioensayos de cada compuesto y se identifica su estructura por medio de técnicas de UV, RMN y de espectrometría de masas.

25 Otros compuestos de la invención pueden ser obtenidos por medio de la formación de derivados de compuestos aislados de plantas o de partes de plantas, especialmente del género *Litsea*, *Cinnamomum* y *Cryptocarya*.

Los derivados de los compuestos naturales pueden ser obtenidos por medio de técnicas conocidas en el arte. Por ejemplo, grupos hidroxilo pueden ser oxidados, hasta cetonas, aldehídos o ácidos carboxílicos por exposición a agentes oxidantes tales como ácido crómico, reactivo de Jones, KMnO_4 , perácidos tales como mCPBA (ácido metacloroperbenzoico) o dioxiranos tales como dimetildioxirano (DMDO) y metil(trifluorometil)dioxirano (TFDO). Los agentes oxidantes pueden escogerse de tal manera que otros grupos funcionales en la molécula sean o no sean también oxidados. Por ejemplo, un alcohol primario puede ser selectivamente oxidado hasta un aldehído o ácido carboxílico en presencia de alcoholes secundarios utilizando reactivos tales como $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ -benceno. Los alcoholes secundarios pueden ser selectivamente oxidados hasta cetonas en presencia de un alcohol primario utilizando Cl_2 -piridina o NaBrO_3 -nitrato cérico de amonio. Los alcoholes pueden ser oxidados en presencia de dobles y triples enlaces y sin epimerización en estereocentros adyacentes utilizando reactivo de Jones. Alternativamente, los reactivos escogidos pueden ser menos selectivos lo que resulta en oxidación en más de un grupo funcional.

40 También se pueden formar derivados de grupos hidroxilo por medio de eterificación o acilación. Por ejemplo, los éteres pueden ser preparados por medio de la formación de un ion alcóxido en presencia de base y la reacción de el alcóxido con un haluro de alquilo, haluro de alquenilo, haluro de alquinilo o haluro de arilo apropiado. En forma similar se puede lograr la acilación por medio de la formación de un ion alcóxido y la reacción con un ácido carboxílico apropiado o ácido carboxílico activado (tales como un anhídrido).

Los grupos acilo pueden ser hidrolizados para proporcionar alcoholes por medio de hidrólisis ácida o básica como se conoce en al arte.

45 Se pueden introducir grupos sililo en grupos hidroxilo para proveer silil éteres utilizando una base suave y un reactivo de cloruro de sililo, por ejemplo Me_3SiCl y trietilamina en THF o agentes tales como $\text{MeSiNFICO}_2\text{SiMe}_3$ en THF.

Los sulfonatos pueden ser fácilmente introducidos en grupos hidroxilo por reacción con un grupo sulfonato adecuado. Por ejemplo, se pueden introducir metanosulfonatos por tratamiento de un grupo hidroxilo con MsCl y trietilamina en diclorometano. Se pueden introducir grupos tosilato por reacción de un grupo hidroxilo con TsCl y piridina. Se pueden introducir alilsulfonatos por reacción de un grupo hidroxilo con cloruro de alilsulfonilo y piridina en diclorometano.

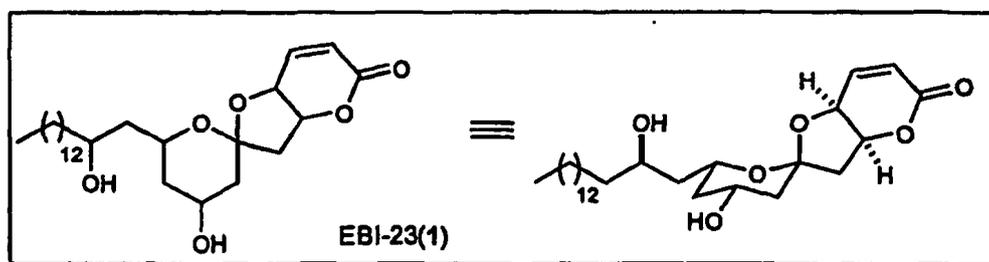
Las cetonas pueden ser reducidas hasta alcoholes secundarios por medio de agentes de reducción tales como hidruro de litio y aluminio y otros hidruros metálicos sin reducción de doble enlaces, incluyendo cetonas α -

insaturadas.

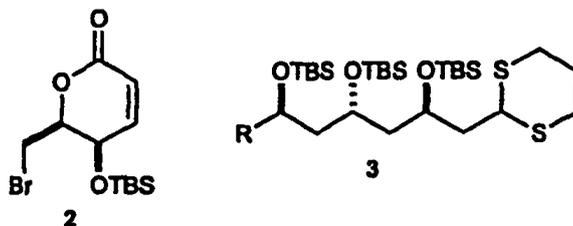
5 Los dobles enlaces y los triple enlaces pueden ser reducidos a enlaces sencillos utilizando reducción catalítica, por ejemplo, H_2/Pd . Los dobles enlaces también pueden ser oxidados a epóxidos utilizando agentes oxidantes tales como perácidos, por ejemplo mCPBA o dioxiranos, tales como DMDO y TFDO. Los dobles enlaces también pueden ser sometidos a reacciones de adición para introducir sustituyentes tales como grupos halo, grupos hidroxilo o alcoxi y aminas.

10 Una persona capacitada en el arte sería capaz de determinar condiciones adecuadas para obtener derivados de compuestos aislados, por ejemplo, por referencia a textos relacionados con metodología de síntesis, ejemplos de los cuales son Smith M. B. y March J., *March's Advanced Organic Chemistry, Fifth Edition*, John Wiley & Sons Inc., 2001 y Larock R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers Ltd., 1989. Además, las manipulaciones selectivas de grupos funcionales pueden requerir la protección de otros grupos funcionales. Los grupos de protección adecuados para prevenir reacciones secundarias indeseadas son suministrados en Green y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc., 3rd Edition, 1999.

15 Los compuestos de la invención pueden ser sintetizados también a partir de materiales de partida que se encuentran disponibles en el comercio. A continuación se exponen tres rutas de síntesis para sintetizar el EBI-23:

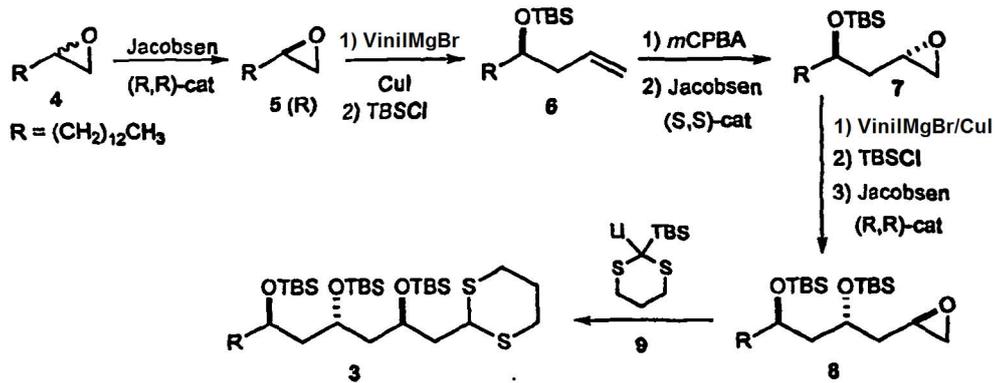


Síntesis 1: El primer enfoque para EBI-23 (1) se basa en una síntesis convergente de dos mitades, la lactona (2) y el triol (3).



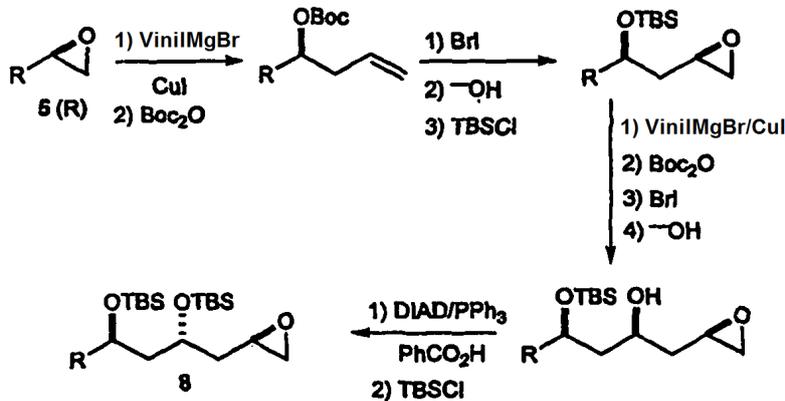
20 El triol **3** se prepare en forma asimétrica en 9 etapas por medio del siguiente protocolo (Esquema 1). Se resolvió el epóxido **4** en el R-estereoisómero **5** utilizando catalizador de Jacobsen (R,R). Se abrió el anillo del epóxido **5** con bromuro de vinil magnesio en presencia de yoduro de cobre (I) y se protegió el alcohol resultante con un éter de TBS (**6**). Se convirtió el éter de TBS **6** en epóxido **7** utilizando ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) seguido por resolución cinética con catalizador de Jacobsen (S,S). Se sometió el epóxido **7** a la misma secuencia produciendo epóxido **8** que reaccionó con el ditiano **9** produciendo ditiano **3**.

25



Esquema 1

Alternativamente, 8 puede ser preparado por medio del Esquema 1.1 siguiente:

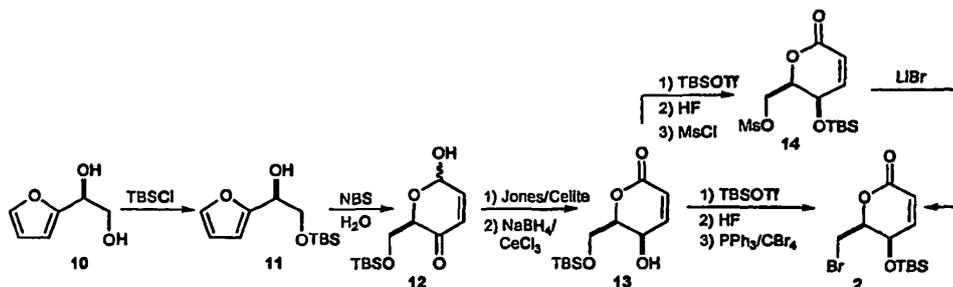


Esquema 1.1

5

10

La porción del lado derecho de EBI-23, que es una lactona 2, se obtiene a partir de pirona 13, que se construye de acuerdo con la literatura (por ejemplo Harris et al., Strategies y Tactics en Organic Synthesis, 2004, 5, 221 y O'Doherty et al., Organic Letters 2000, 2, 2983 - 2986, Tetrahedron Letters 2000, 41, 183 - 187). El diol 10 es mono protegido con TBS (es decir 11) y luego se alarga el anillo (NBS/H₂O) produciendo el lactol 12. La oxidación de Jones seguida por reducción estereoselectiva de Luche 13, que puede ser transformada en el bromuro (lactona) 2, por medio de dos protocolos diferentes, después de protección con TBS y desprotección selectiva del éter primario de TBS. El primer protocolo convierte al alcohol (13) en el mesilato 14, que sufre una reacción de Finkelstein con bromuro de litio produciendo 2. El Segundo procedimiento convierte directamente el alcohol 13 en 2 utilizando tetrabromometano y trifenilfosfina (Esquema 2).

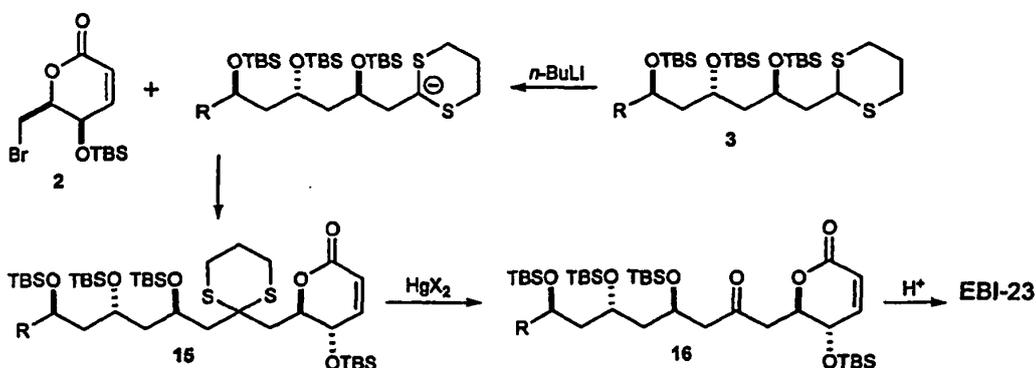


15

Esquema 2

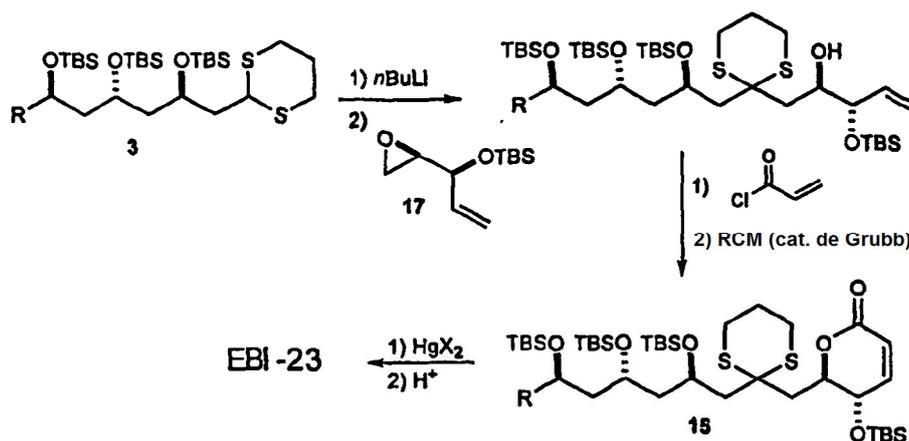
Ambas mitades, es decir 2 y 3, se acoplan (15) por desprotonación de butil litio de ditiano 3 y adición del anión al

bromuro 2. El ditiano resultante se desprotege con sales de mercurio produciendo cetona 16, que sufre desprotección con TBS y posterior cerramiento del anillo catalizado por ácido produciendo EBI-23 (Esquema 3).



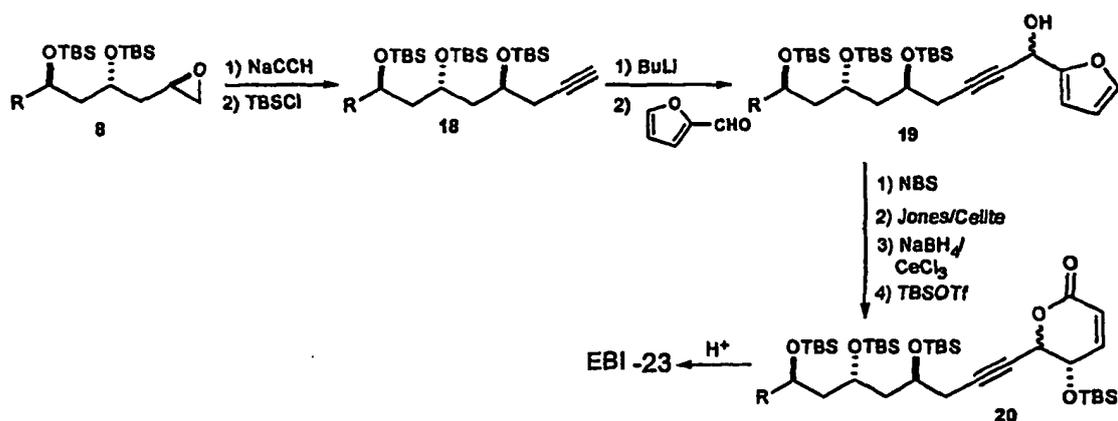
Esquema 3

- 5 Síntesis 2: La ruta 2 (Esquema 4) se basa en una estrategia de metatesis de cerramiento de anillo de Grubb (RCM). La reacción del triol 3 con el epóxido conocido 17 seguido por acilación (cloruro de acrolilo) y RCM permitirá un acceso rápido a la lactona 15, que por tratamiento con sales de mercurio y posterior catálisis ácida provee EBI-23.



Esquema 4

- 10 Síntesis 3: La ruta 3 (Esquema 5) utiliza química de acetileno, en la que se convierte el epóxido 8 en acetileno 18, utilizando acetilida de sodio seguido por protección con TBS. El tratamiento de 18 con butil litio y la reacción con 2-furfurilo produce furano 19. El furano 19 experimenta alargamiento del anillo, oxidación de Jones, reducción de Luche y protección con TBS produciendo 20, que por exposición al ácido revela EBI-23. Infortunadamente, este enfoque carece de estereocontrol en una posición.



Esquema 3

El uso de materiales de partida sustituidos de diferentes maneras dará lugar a la sustitución sobre los productos espiroacetales.

5 Un aspecto adicional de la invención provee una composición farmacéutica para tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición que comprende una cantidad efectiva de uno o más compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La forma de dosificación y las proporciones para uso farmacéutico y las composiciones pueden ser determinadas fácilmente por una persona capacitada en el arte.

15 Las formas de dosificación incluyen tabletas, dispersiones, suspensiones, inyecciones, soluciones, jarabes, comprimidos, cápsulas, supositorios, aerosoles, parches transdérmicos y similares. Estas formas de dosificación pueden incluir también inyección o implante de dispositivos diseñados, o modificados para, liberación controlada de la composición farmacéutica. La liberación controlada del agente terapéutico puede ser afectada por el recubrimiento de la misma, por ejemplo, con polímeros hidrófobos incluyendo resinas acrílicas, ceras, alcoholes alifáticos superiores, ácidos polilácticos y poliglicólicos y ciertos derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetil celulosa. Además, la liberación controlada puede ser afectada por el uso de otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas.

20 También se pueden incorporar portadores farmacéuticamente aceptables y portadores aceptables para administración sistémica en las composiciones de esta invención.

25 Adecuadamente, la composición farmacéutica comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable o un excipiente aceptable. Por "excipiente farmacéuticamente aceptable" se entiende un relleno sólido o líquido, diluyente o sustancia de encapsulación que puede ser utilizada en forma segura en administración sistémica. Dependiendo de la vía particular de administración, se pueden utilizar una variedad de portadores, bien conocidos en el arte. Estos portadores o excipientes se pueden seleccionar de un grupo que incluye azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, soluciones amortiguadas de fosfato, emulsificantes, solución salina isotónica, y agua libre de pirógenos.

30 Cualquier ruta adecuada de administración puede ser empleada para proveer a un individuo humano o no humano con la composición farmacéutica de la invención. Por ejemplo, se puede emplear una vía oral, rectal, parenteral, sublingual, bucal, intravenosa, intraarticular, intramuscular, intradérmica, subcutánea, por inhalación, intraocular, intraperitoneal, intracerebroventricular, transdérmica y similares.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración pueden ser presentadas en unidades discretas tales como viales, cápsulas, sobres o tabletas cada una conteniendo una cantidad predeterminada de uno o más compuestos farmacéuticamente activos de la invención, como un polvo o gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. Tales composiciones pueden ser preparadas por medio de cualquier método farmacéutico pero todos los métodos incluyen la etapa de asociar uno o más compuestos farmacéuticamente activos de la invención con el portador que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando en forma íntima y uniforme los agentes de la invención con portadores líquidos o portadores

sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si fuera necesario, la formación del producto en la presentación deseada.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el componente activo finamente dividido.

- 5 En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene la capacidad de enlazamiento necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.

- 10 Los polvos y las tabletas contienen preferiblemente de cinco a diez hasta aproximadamente setenta por ciento del compuesto activo. Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" tiene por objeto incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como portador proveyendo una cápsula en la cual el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que está por lo tanto asociado con él. En forma similar, se incluyen cápsulas y grageas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, pastillas, y grageas pueden ser utilizados como formas sólidas adecuadas para administración oral.

- 15 Para la preparación de supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y se dispersa allí en forma homogénea el componente activo, por medio de agitación. La mezcla homogénea fundida es luego vertida en moldes de tamaño conveniente, se permite que se enfríen, y por lo tanto que solidifiquen.

- 20 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o atomizadores que contienen además del ingrediente activo portadores tales como los que se conoce en el arte que son apropiados.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilén glicol. Por ejemplo, se pueden formular preparaciones líquidas para inyección parenteral como soluciones en solución acuosa de polietilén glicol.

- 25 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden por lo tanto ser formuladas para administración parenteral (por ejemplo por medio de inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden ser presentados en forma de dosis unitarias en ampollitas, jeringas previamente llenadas, infusión en volumen pequeño o en contenedores de múltiples dosis con un preservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico del sólido estéril o por liofilización de la solución, para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril, libre de pirógenos, ante de uso.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden ser preparadas por disolución del componente activo en agua y la adición de agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

- 35 Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden ser elaboradas por dispersión del componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, u otros agentes de suspensión bien conocidos.

- 40 También se incluyen preparaciones en forma sólida que son convertidas, justamente antes de ser usadas, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes, amortiguadores, endulzantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, solubilizantes, y similares.

- 45 Para administración tópica a la epidermis los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser formulados como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas, por ejemplo, pueden ser formulados con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa o aceitosa y en general contendrán también uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes.

- 50 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que contienen el agente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que contienen el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, una pipeta o un atomizador. Las formulaciones pueden ser suministradas en forma individual o de múltiples dosis. En el último caso de un gotero o una pipeta, esto puede lograrse por medio de la administración al paciente de un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un atomizador, esto se puede lograr por ejemplo por medio de una bomba dosificadora que rocía por atomización. Para mejorar el suministro y la retención en la nariz, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser encapsulados con ciclodextrinas, o formulados con sus agentes que se espera que mejoren el suministro y retención en la mucosa nasal.

La administración al tracto respiratorio también se puede lograr por medio de una formulación en aerosol en la cual se suministra el ingrediente activo en un empaque presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, u otro gas adecuado. El aerosol puede contener convenientemente también un surfactante tal como lecitina. La dosis de fármaco puede ser controlada por medio del uso de una válvula dosificadora.

Alternativamente, se pueden suministrar los ingredientes activos en la forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados del almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP).

Convenientemente el portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede ser presentada en forma de dosificación unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos, por ejemplo, de gelatina, o blister a partir de los cuales se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

En formulaciones destinadas para ser administradas al tracto respiratorio, incluidas formulaciones intranasales, el compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño por ejemplo del orden de 1 a 10 micras o menos. Tal tamaño de partícula puede ser obtenido por medios conocidos en el arte, por ejemplo por medio de micronización.

Los compuestos activos de la invención y de la composición de esta invención están presentes en una cantidad suficiente para evitar, inhibir o mejorar una o más enfermedades o condiciones seleccionadas del grupo que consiste de: una infección bacteriana, una infección de protozoos, una infestación de parásitos, un trastorno proliferativo celular, un trastorno inflamatorio o una infestación de plagas. Las dosis adecuadas de los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas que las contienen pueden ser fácilmente determinadas por aquellos capacitados en el arte.

También se divulga un método para tratar o prevenir una enfermedad o condición que comprende la administración a un individuo que requiera de tal tratamiento de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En aún otro aspecto de la invención, se provee uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en un método de tratamiento o para prevenir una enfermedad o condición.

En realizaciones no limitantes, compuestos de la invención tienen uno o más actividades seleccionadas entre actividad antiparasitaria (por ejemplo contra un endoparásito y/o un ectoparásito, tales como, *Haemonchus contortus*), actividad antibiótica (por ejemplo contra *Bacillus subtilis*), actividad antiprotozoaria (por ejemplo contra *Giardia* sp. Portland), actividad citotóxica (por ejemplo contra un carcinoma de células basales y/o un carcinoma de células escamosas y/o un melanoma y/o un fibrosarcoma y/o un mieloma de múrido, y/o una actividad antitumoral (por ejemplo contra una leucemia, un melanoma, un cáncer de próstata, un cáncer de mama, un cáncer de ovario y/u otros cánceres de tumor sólido), actividad antiinflamatoria o inmunosupresora y/o actividad pesticida.

En un aspecto de la invención, se provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para el tratamiento o prevención de una infección bacteriana que comprende la administración a un individuo de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula (I) y de fórmula (II) es uno de EBI-23, EBI-24 y EBI-25.

La infección bacteriana puede ser causada por una bacteria Gram positiva o Gram negativa, especialmente una bacteria Gram positiva incluidas bacterias del Género *Bacillus* (por ejemplo *B. subtilis*, *B. anthracis*, *B. cereus*, *B. firmis*, *B. licheniformis*, *B. megaterium*, *B. pumilus*, *B. coagulans*, *B. pantothenicus*, *B. alvei*, *B. brevis*, *B. circulans*, *B. laterosporus*, *B. macerans*, *B. polymyxa*, *Stearothermophilus*, *B. thuringiensis*, *Sphaericus*), *Staphylococcus* (por ejemplo *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*), *Streptococcus* (por ejemplo *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. equisimilis*, *S. equi*, *S. zooepidemicus*, *S. anginosus*, *S. salivarius*, *S. milleri*, *S. sanguis*, *S. mitior*, *S. mutans*, *S. faecalis*, *S. faecium*, *S. bovis*, *S. equinus*, *S.*

uberus, *S. avium*), *Acrococcus*, *Gemella*, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Kurthia*, *Lactobacillus*, *Erysipelothrix*, *Arachnia*, *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Rothia*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Nocardia*, *Mycobacterium*.

5 En otro aspecto de la invención se provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para el tratamiento o la prevención de una infección parasitaria que comprende la administración a un individuo de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En realizaciones preferidas, el parásito es un helminto (gusano), especialmente nematodos, trematodos y cestodos, especialmente *Haemonchus contortus*, *Trichinella spiralis*, *H. placei*, *Bursaphelenchus xylophilus*, *Ostertagia circumcincta*, *O. ostertagi*, *Mecistocirrus digitatus*, *Trychostrongylus axei*, *Trichuris trichiura*, *T. vulpis*, *T. campanula*, *T. suis*, *T. ovis*, *Bunostomum trigonocephalum*, *B. phlebotomum*, *Oesophagostomum columbianum*, *O. radiatum*,
 15 *Cooperia curticei*, *C. punctata*, *C. oncophora*, *C. pectinata*, *Strongyloides papillosus*, *Chabertia ovina*, *Ancylostoma duodenale*, *A. braziliense*, *A. tubaeforme*, *A. caninum*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *E. gregorii*, *Ascaris lumbricoides*, *Paragonimus Westermani*, *Clonorchis sinensis*, *Fasciola hepatica*, *Taenia solium*, *T. saginata*, *Capillaria aerophila*, *Necator americanus*, especies del género *Trichuris*, *Baylisascaris*, *Aphelenchoides*, *Melioidogyne*, *Heterodera*, *Globodera*, *Nacobbus*, *Pratylenchus*, *Ditylenchus*, *Xiphinema*, *Longidorus*, *Trichodorus*, *Nematodirus*.

En esta realización, los compuestos preferidos incluyen EBI-23 y EBI-24.

20 En aún otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno celular proliferativo que comprende la administración a un individuo de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, el trastorno celular proliferativo es un cáncer, especialmente donde el cáncer se selecciona entre leucemia, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, fibrosarcoma, cáncer de colon, cáncer de pulmón, un neoplasma y otros cánceres tumorales sólidos.

25 En esta realización, los compuestos preferidos incluyen EBI-23, EBI-24, EBI-25 y EBI-42.

30 La presente invención contempla además compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son utilizados en una combinación de terapias, tales como la administración de los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos junto con el sometimiento del individuo a otros agentes o procedimientos que son útiles en el tratamiento trastornos celulares proliferativos tales como tumores. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, o con otros tratamientos tales como radioterapia. Los fármacos quimioterapéuticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclofosfamida, doxorubicina, fosfato de etoposida, paclitaxel, topotecano, camptotecinas, 5-fluorouracilo, tamoxifeno, estaurosporina, avastina, erbitux, imatinib y vincristina. Los compuestos de la invención pueden ser administrados simultáneamente, en forma separada o secuencial con el fármaco quimioterapéutico.

35 En aún otra realización de la presente invención, se provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para el tratamiento o la prevención de una infección por protozoarios que comprende la administración a un individuo de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En una realización preferida, la infección por protozoarios se selecciona entre *Giardia* spp., *Trichomonas* spp., tripanosomiasis africana, disentería amebiana, babesiosis, disentería balantidiana, enfermedad de Chagas, coccidiosis, malaria y toxoplasmosis, especialmente infecciones por *Giardia* spp. y *Trichomonas* spp.

En esta realización, los compuestos preferidos incluyen EBI-23, EBI-24 y EBI-25.

45 En aún otro aspecto de la presente invención, se provee el uso de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana, una infección parasitaria, una infección por protozoarios o un trastorno celular proliferativo.

50 En aún otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno inflamatorio que comprende la administración a un individuo de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, el trastorno inflamatorio es inflamación general, artritis reumatoide, colitis, o un

trastorno asociado con un sistema inmunológico que está funcionando mal, tal como un trastorno autoinmune. En una realización preferida, el compuesto de la invención es capaz de inmunomodulación, especialmente inmunosupresión. Los compuestos de la invención son también útiles como agentes inmunosupresores en trasplante de órganos.

- 5 Sin querer vincularse a ninguna teoría, la presencia en los compuestos de taglienona de una unidad estructural cetona insaturada alfa-beta, susceptible a sustitución nucleofílica por tioles reactivos de la proteína, compara la estructura reactiva y potencialmente las actividades farmacológicas del ácido etacrínico. Este último compuesto inhibe la glutatona transferasa y otras proteínas sensibles al tiol, potencia los agentes anticancerosos tales como la radiación ionizante debido al agotamiento del contenido de tiol, y se utiliza clínicamente como un diurético. El ácido etacrínico también inhibe la ruta de señalización B NF-kappa proinflamatoria, que incluye la inhibición de la secreción de los mediadores proinflamatorios IL-6, IL-10, óxido nítrico, y HMGB1 de macrófago (Killeen et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2006, 316: 1070 - 9).

- 15 Los compuestos de la invención son de una clase estructural preferida debido a que muchas variaciones en la estructura de la cola hidrófoba pueden conferir potencial para una serie de bioactividades que dependen del microambiente del sitio de enlazamiento de la proteína. Por ejemplo, el ácido etacrínico requirió de una concentración 10 veces mayor que EBI-23 para lograr la detención de la célula, y no mostró selectividad contra las células tumorales.

- 20 En aún otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para use en un método para la diuresis que comprende la administración a un individuo, de un compuesto de acuerdo con la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también provee el uso de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento diurético.

- 25 El término "individuo" como se utiliza aquí incluye humanos, primates, cabezas de ganado (por ejemplo ovejas, cerdos, vacas, caballos, asnos), animales de laboratorio (por ejemplo ratones, conejos, ratas, cobayas), animales de compañía (por ejemplo perros, gatos), aves (por ejemplo pollos, patos, gansos, loros, cacatúas, palomas, pinzones, aves rapaces, aves corredoras, codornices, canarios), animales silvestres en cautiverio (por ejemplo zorros, canguros, ciervos) y reptiles (por ejemplo lagartos y serpientes). Preferiblemente, el individuo es un humano, un animal de compañía, una cabeza de ganado o un animal de laboratorio. Incluso más preferiblemente, el individuo es un humano, un animal de compañía o ganado.

- 30 Una "cantidad efectiva" significa una cantidad necesaria al menos parcialmente para alcanzar la respuesta deseada, o para retrasar el inicio o inhibir el avance o detener completamente, el inicio o el avance de una condición particular que está siendo tratada. La cantidad varía dependiendo de la salud y de la condición física del individuo que va a ser tratado, el grupo taxonómico del individuo que va a ser tratado, el grado de protección deseado, la formulación de la composición, la evaluación de la condición médica, y otros factores relevantes. Se espera que la cantidad caerá en un rango relativamente amplio que puede ser determinado a través de ensayos de rutina. Una cantidad efectiva en relación con un paciente humano, por ejemplo, puede caer en el rango aproximadamente de 0,1 ng por kg de peso corporal hasta 1 g por kg de peso corporal por dosis. La dosis está preferiblemente en el rango de 1 µg hasta 1 g por kg de peso corporal por dosis, tal como en el rango de 1 mg hasta 1 g por kg de peso corporal por dosis. En una realización, la dosis está en el rango de 1 mg hasta 500 mg por kg de peso corporal por dosis. En otra realización, la dosis está en el rango de 1 mg hasta 250 mg por kg de peso corporal por dosis. En aún otra realización, la dosis está en el rango de 1 mg hasta 100 mg por kg de peso corporal por dosis, tal como hasta 50 mg por kg de peso corporal por dosis. En aún otra realización, la dosis está en el rango de 1 µg hasta 1 mg por kg de peso corporal por dosis. Los regímenes e dosificación pueden ser ajustados para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, varias dosis divididas pueden ser administradas en forma diaria, semana, mensual u otros intervalos de tiempo adecuados, o la dosis puede ser reducida proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación.

- 50 La referencia que se hace aquí a "tratamiento" y "profilaxis" debe ser considerada en su contexto más amplio. El término "tratamiento" no necesariamente implica que un individuo es tratado hasta su recuperación total. En forma similar, "profilaxis" no necesariamente significa que el individuo eventualmente no contraerá una condición de enfermedad. Por lo tanto, tratamiento y profilaxis incluyen el mejoramiento de los síntomas de una condición particular o la prevención o incluso la reducción del riesgo de desarrollar una condición particular. El término "profilaxis" puede ser considerado como la reducción de la severidad o el comienzo de una condición particular. El "tratamiento" puede reducir también la severidad de una condición existente.

- 55 En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención son adecuados para el uso como pesticidas. La invención proporciona adicionalmente por lo tanto una composición pesticida que contiene un compuesto de la invención o un sal farmacéuticamente aceptable, aceptable para uso agrícola o como pesticida del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable, aceptable para uso agrícola o como pesticida.

La composición pesticida puede estar en la forma de un concentrado que puede ser emulsionado, un polvo que puede ser puesto en forma fluida, un polvo hidratable, un polvo soluble, una solución, un aerosol, un polvo, un granulado o un cebo. Una persona capacitada en la formulación de composiciones pesticidas sería capaz de preparar tales formulaciones.

- 5 Los portadores adecuados para las composiciones pesticidas incluyen, pero no se limitan a, aceites, especialmente aceites de petróleo, emulsificantes, solventes tales como agua o hidrocarburos, surfactantes, componentes para atomización en aerosol tales como los CFC, talco o arcilla.

10 En otro aspecto de la invención se provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para controlar los pesticidas sobre un individuo humano o animal infestado con el pesticida.

En aún otro aspecto de la invención, se provee un método para controlar los pesticidas en un ambiente agrícola, doméstico o industrial infestado con el pesticida que comprende la aplicación al medio ambiente de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una sal aceptable para uso agrícola o como pesticida del mismo.

- 15 La plaga es preferiblemente un insecto, especialmente moscas, escarabajos, saltamontes, langostas, mariposas y polillas y sus larvas o ninfas, especialmente moscas (Diptera) tales como moscas verdaderas, pulgas, piojos, garrapatas, mosquitos, jején y moscas.

En algunas realizaciones, las plagas infestan plantas. Los ejemplos de tales plagas incluyen, pero no se limitan a, *Acyrtosiphon kondoi* (pulgón verde-azul), *Acyrtosiphon pisum* (pulgón del guisante), *Agrotis spp.* (gusano cortador), *Agrypnus variabilis* (elatérico de la caña de azúcar), *Anoplognathus spp.* (escarabajos de navidad), *Aphodius tasmaniae* (abejorro de cabeza negra de pastizales), *Austroasca alfalfae* (insecto saltador de la hoja de alfalfa), *Bathytricha truncate* (barrenador de la caña de azúcar y el maíz), *Bemisia tabaci* (mosca blanca), *Brachycaudus helichrysi* (pulgón de la ciruela de hoja enrollada), *Brevicoryne brassicae* (pulgón de la col), *Bruchophagus roddi* (avispa de la semilla de alfalfa), *Bruchus pisorum* (picudo del guisante), *Bryobia spp.* (ácaro bryobia), *Ciampa arletaria* (isoca marrón de los pastizales), *Chortoicetes terminifera* (plaga Australiana de langosta), *Chrysodeitis argentifera* (isoca del tabaco), *Chrysodeitis eriosoma* (isoca verde), *Contarinia sorghicola* (mosquito del sorgo), *Deroceras spp.* (babosas), *Diachrysa oricalcea* (isoca de la soja), *Etiella behrii* (polilla telaraña de la semilla de alfalfa), *Frankliniella schultzei* (trips del tomate), *Graphognathus leucoloma* (picudo flecudo blanco), *Halotydeus destructor* (ácaros de tierra de patas rojas), *Hednota pedionoma* (gusano tejedor de los pastizales), *Helicoverpa armigera* (gusano de la mazorca), *Helicoverpa punctigera* (gusano nativo de los capullos), *Helix spp.* (caracoles), *Heteronychus arator* (escarabajo negro africano), *Leucania convecta* (cogollero común del maíz), *Lipaphis erysimi* (pulgón del nabo), *Listroderes difficilis* (gorgojo de los vegetales), *Melanacanthus scutellaris* (chinche marrón de la alubia), *Merophyas divulsana* (enrollador de la hoja de alfalfa), *Myzus persicae* (pulgón del melocotón verde), *Nala lividipes* (tijereta negra de campo), *Mythimna convectator* (cogollero común), *Nezara viridula* (chinche de los vegetales verdes), *Nysius vinitor* (chinche de Rutherglen), *Nysius clevelandensis* (chinche gris agrupador), *Oncopera rufobrunnea* (excavador subterráneo de la hierba), *Orondina spp.* (elatérico falso), *Othnonius batesi* (escarabajos negros del suelo), *Penthaleus major* (ácaro azul de la avena), *Persectania ewingii* (cogollero del sur), *Petrobia lateans* (ácaro marrón del trigo), *Pieris rapae* (mariposa blanca de la col), *Piezodorus hybneri* (chinche con armadura de bandas rojas), *Plutella xylostella* (polilla de la col/ polilla espalda de diamante), *Rhopalosiphum maidis* (pulgón del maíz), *Sericesthis spp.* (abejorros parduscos pequeños), *Sitona discoideus* (picudo sitona), *Sminthurus viridis* (pulga de alfalfa), *Spodoptera exigua* (cogollero menor), *Spodoptera letura* (oruga formadora de racimos) *Spodoptera mauritia* (cogollero del césped), *Stomopteryx simplexella* (polilla de la soja), *Tetranychus ludeni* (ácaro araña de la alubia), *Tetranychus urticae* (ácaro de doble mancha), *Therioaphis trifolii f. maculata* (pulgón manchado de la alfalfa), *Thrips tabaci* (trips de la cebolla), *Thrips imaginis* (trips plaga), *Zizina labradus* (mariposa azul de la hierba), *Zygrita diva* (barrenador con corona de la alfalfa).

45 En otras realizaciones, las plagas infestan individuos y/o ambientes diferentes a las plantas. Los ejemplos de tales plagas incluyen, pero no se limitan a, piojos, hormigas que incluyen *Camponotus spp.*, *Lasius alienus*, *Acanthomyops interjectus*, *Monomorium pharaonis*, *Solenopsis molesta*, *Tetramorium caepitum*, *Monomorium minimum*, *Prenolepts imparis*, *Formica exsectoides*, *Iridomyrmex pruinosus*, *Cremastogaster lineolata*, *Tapinoma sessile*, *Paratrechina longicornis*, cucarachas, mosquitos, chinches de cama que incluyen *Leptoglossus occidentalis*, *Acrosternum hiare*, *Chlorochroa sayi*, *Podius maculiventris*, *Murgantia histrionica*, *Oncopeltus fasciatus*, *Nabis alternatus*, *Leptopterna dolabrata*, *Lygus lineolaris*, *Adelpocoris rapidus*, *Poecilocapsus lineatus*, *Orius insidiosus*, *Corythucha ciliata*, abejas, avispas, araña viuda negra, piojo de los libros, chinche del arce, araña reclusa parda, polillas de la ropa que incluyen *Tineola spp.*, *Tinea spp.*, *Trichophaga spp.*, escarabajos de las alfombras, ciempiés, ácaros del trébol, moscas de racimo y de la cara, escarabajos de los cigarrillos y de las farmacias, grillos que incluyen *Acheta spp.*, *Gryllus spp.*, *Nemobius spp.*, *Oecanthus spp.*, *Ceuthophilus spp.*, *Neocurtilla spp.*, típulas, moscas domésticas, moscas de drenaje, tijeretas, avispa europea, pulgas que incluyen *Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides spp.*, *Nosopsyllus fasciatus*, *Nosopsyllus spp.*, *Xenopsylla cheopis*, *Xenopsylla spp.*, *Cediopsylla simplex*, *Cediopsylla spp.*, moscas de los hongos, escarabajos del suelo, escarabajos de sitios ocultos y de la despensa, moscas del caballo/ganado/ciervo/cerdo, ácaros del polvo que

5 incluyen *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides spp.*, ácaros que incluyen *Ornithonyssus sylviarum*, *Dermanyssus gallinae*, *Ornithonyssus bacoti*, *Liponyssoides sanuineus*, *Demodex folliculorum*, *Sarcoptes scabiei hominis*, *Pyemotes tritici*, *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Dermatophagoides sp.*, piojos de los humanos, moscas jorobadas, polilla india de la harina, milpiés, avispas del barro, mariquita asiática
 10 multicolor, barrenador doméstico, mosquitos y moscas grúa, cigarras periódicas y "perro-día", escarabajos de la viruta, barrenadores cabeza redonda y cabeza plana, pseudoescorpiones, psílidos o piojos saltadores de las plantas, escarabajos araña, arañas bolsa, escarabajos de la savia, termitas, pececillos de plata y insectos del fuego, cochinillas, colémbolos, orugas urticantes del cabello, tarántulas, moscas del vinagre, avispas y avispones, barrenador de muelle, cucaracha de los bosques, avispas chaqueta amarilla, escarabajos de los hongos, gorgojos de la semilla, escarabajos dentados y del grano del comerciante, escarabajos rojos de la harina y confundidos, gorgojos del arroz y de granero, polilla india de la harina, gusanos de la harina, moscas del drenaje, garrapatas que incluyen *Dermaacentar spp.*, *Ixodes spp.*, *Rhipicentphalus spp.*, abejas carpinteras, pulgas, chinches asesinos, piojo de los humanos, niguas, chiches misterio, avispon europeo, orugas urticantes del cabello, garrapata de patas negras, moscas de un día, moscas negras, gusanos crin de caballo, grillos, polillas gitanas, saltamontes, mosquitos, mosquitos pequeños, langostas, mosquitos que incluyen *Aedes albopictus*, *Aedes Canadensis*, *Aedes triseriatus*, *Aedes tivittatus*, *Aedes vexans*, *Aedes spp.*, *Anopheles quadrimaculatus*, *Anopheles spp.*, *Coquillettidia perturbans*, *Coquillettidia spp.*, *Culex pipiens*, *Culex spp.*

Una cantidad efectiva para agricultura puede ser determinada por aquellos capacitados en el arte utilizando métodos conocidos y estarían típicamente en el rango de 5 g a 500 g por hectárea.

20 El medio ambiente que está infestado con una plaga puede ser un ambiente agrícola, un ambiente doméstico o un ambiente industrial.

25 Como se utiliza aquí, el término "ambiente agrícola" se refiere a un ambiente en el cual se llevan a cabo labores agrícolas, por ejemplo, el crecimiento de cultivos, árboles, y otras plantas de importancia comercial. El ambiente agrícola incluye no solamente la planta en sí misma, sino también el suelo y el área alrededor de las plantas donde ellas crecen y también las zonas donde se pueden almacenar partes de plantas, por ejemplo, semillas, granos, hojas o frutos.

30 Un "ambiente doméstico" incluye aquellos ambientes que están habitados por humanos o animales y pueden incluir ambientes interiores tales como alfombras, cortinas, alacenas, ropa de cama y el aire dentro de una casa. Un "ambiente industrial" incluye ambientes que se utilizan para propósitos industriales tales como manufactura, almacenamiento o venta de productos. Los ambientes industriales incluyen bodegas, plantas de fabricación, almacenes, instalaciones para almacenamiento y similares.

En este aspecto, los compuestos preferidos de la invención incluyen EBI-24 y EBI-25.

La invención provee además el uso de un compuesto de la invención como un agroquímico.

35 Por lo tanto, el compuesto de la invención puede ser formulado en una forma apropiada para ser suministrado a los cultivos, pasturas, bosques y otros ambientes agrícolas, preferiblemente para el mejoramiento y/o erradicación de una o más plagas de insectos.

Breve descripción de los dibujos

FIG. 1: Diagrama de flujo para extracción inicial por solventes de los compuestos de fórmula (I);

40 FIG. 2A: Diagrama de flujo que muestra la repartición en el solvente para el concentrado acuoso obtenido a partir de la Fig. 1;

FIG. 2B: Diagrama de flujo que muestra la repartición en el solvente para el residuo en acetato de etilo obtenido a partir de la Fig. 1;

FIG. 3: Diagrama de flujo que muestra las etapas en cromatografía preparativa HPLC;

FIG. 5: Representa en forma gráfica el tratamiento de células de melanoma B16 con EBI-23 en ratones C57BL/6;

45 FIG. 6: Representa gráficamente el tratamiento de tumores de próstata DU145 en ratones desnudos como se describe a partir del momento en que se inicia el tratamiento; y

FIG. 7: Representa gráficamente el tratamiento de tumores de próstata DU145 en ratones desnudos como se describe a partir del momento en que se inicia la inyección de células tumorales.

Descripción detallada

Selección de la actividad

- 5 Se analizaron muestras de extracción con solvente de *Litsea leefeana* (epicarpio y mesocarpio), *Cinnamomum laubatii* (semilla) y *Cryptocarya lividula* (epicarpio y mesocarpio) que contenían compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II) para determinar la actividad terapéutica por medio de selección en un rango de bioensayos de Tecnologías de Selección Microbiana, notablemente NemaTOX, ProTOX, MycoTOX, CyTOX, DipteraTOX y TriTOX. Para facilitar la descripción, se describirán brevemente estos bioensayos antes de las metodologías de extracción y elucidación de la estructura química.
- 10 NemaTOX (alternativamente denominada aquí como Ne) es un bioensayo de antihelmínticos, aplicable a todos los nematodos parásitos con etapas del ciclo de vida de vida libre, y puede ser utilizado como selección para detectar actividad y definir el espectro de especies de compuestos contra nematodos parásitos y examinar el impacto de la resistencia preexistente a otras clases antihelmínticas en potencia. Se utilizó *Haemonchus contortus* para este ensayo.
- 15 El efecto sobre el desarrollo larval se determina en este ensayo por medio del método descrito por Gill et al. (1995) Int. J. Parasitol. 25: 463- 470. En resumen, en este ensayo se aplicaron huevos de nematodos a la superficie de una matriz de agar que contenía la muestra de prueba y se permitió que se desarrollaran hasta la etapa L3, infectiva (6 días). En este momento se observaron a través de un examen microscópico la etapa del desarrollo larvario alcanzada y cualquier característica inusual (deformidad, parálisis, toxicidad).
- 20 ProTOX, (alternativamente denominada aquí como Bs) es un bioensayo antibacteriano, que puede ser ampliamente aplicado a la mayoría de las bacterias aerobias y anaerobias. El bioensayo consta de una base de agar en fase sólida dentro de la cual se ha incorporado el compuesto de prueba junto con un cromógeno. A medida que las bacterias se multiplican en la placa, el cromógeno se metaboliza desde el color azul en un proceso en dos etapas hasta un compuesto incoloro. Los compuestos con potente actividad bactericida inhiben el metabolismo bacteriano del cromógeno mientras que los compuestos bacteriostáticos inducen un metabolismo limitado como se indica por
- 25 medio de un color intermedio rosado. ProTOX es ampliamente aplicable a un rango de bacterias Gram positivas y Gram negativas bajo condiciones aerobias y microaerofílicas. Los ensayos con ProTOX se realizaron utilizando *Bacillus subtilis*.
- 30 En resumen, en ProTOX, se aplicaron las bacterias (caldo durante 24 horas) a la superficie de una matriz de agar que contiene la muestra de prueba y se permitió que se desarrollaran durante 48 h. Se hizo control del ensayo a las 24 y 48 horas y se anotaron las placas activas. Los antibióticos conocidos produjeron transiciones de color consistentes que dependen del tiempo y de la concentración. Estos patrones suministraron una guía importante para el reconocimiento temprano de las características de interés. Generalmente las actividades bactericidas no produjeron cambio de color ni a las 24 ni a las 48 horas mientras que las actividades bacteriostáticas son activas a las 24 horas pero menos potentes o inactivas a las 48 horas.
- 35 MycoTOX (alternativamente denominada aquí como Tr) es un bioensayo no cromogénico utilizado para detectar actividad contra hongos patógenos filamentosos de plantas y animales. El bioensayo consta de una base de agar en fase sólida dentro de la cual ha sido incorporado el compuesto de prueba. A medida que se hacen evidentes los patrones de crecimiento de hongos filamentosos sobre la superficie de agar, se miden el grado de crecimiento del micelio, la esporulación (si es relevante para la especie bajo investigación) y los cambios de color con la
- 40 maduración. Los compuestos con potente actividad contra los hongos inhiben la germinación de esporas del hongo y proveen un contraste completo con las placas que contienen compuestos inactivos con el crecimiento excesivo del hongo. Concentraciones menores de tales compuestos, o compuestos que exhiben un modo más fungistático de acción, muestran reducciones en crecimiento del micelio, grado de esporulación o reducciones en otros patrones característicos de maduración de colonias.
- 45 MycoTOX, involucra un hongo (suspensión de esporas o de fragmentos de micelio) aplicado a la superficie de una matraz de agar que contiene la sustancia de prueba y se permite que crezca durante un período de hasta una semana (dependiendo de la especie). El ensayo fue controlado en dos momentos específicos para identificar fases clave del desarrollo en el ciclo de vida (por ejemplo crecimiento del micelio y grado de esporulación) y se anotaron las placas activas. Los periodos de control dependieron de la especie de hongo bajo investigación.
- 50 El ensayo MycoTOX se llevó a cabo utilizando *Trichophyton rubrum*.
- CytoX (alternativamente denominada aquí como Cy) es un bioensayo en placa de microtitulación usado para identificar actividades antitumorales potenciales. CyTOX es un bioensayo cromogénico con amplia aplicación para un amplio rango de líneas de células tumorales y no tumorales. Las transiciones de color en CyTOX son proporcionales al metabolismo celular y de volteo y por lo tanto ofrecen patrones de reconocimiento útiles para

soportar la clasificación diagnóstica de actividades dentro de un entramado de actividades antitumorales y citotóxicas conocidas.

5 CyTOX consta de un medio líquido dentro del cual se ha incorporado el compuesto de prueba junto con un nuevo cromógeno. A medida que crecen y se dividen las células, se metaboliza el cromógeno desde un color púrpura en un proceso de una sola etapa hasta un metabolito incoloro. CyTOX se lleva a cabo rutinariamente utilizando la línea de células de mieloma de murino NS1 como guía para toxicidad celular para el mamífero.

En resumen, en CyTOX se aplicaron las células en el medio que contenía la sustancia de prueba y se permitió que crecieran durante 72 horas. El ensayo fue controlado a las 24, 48 y 72 horas y se identificaron las placas activas.

DipteraTOX,

10 DipteraTOX es denominado aquí como Diµg, DipP y DipH. Diµg representa no raspado de larva. DipP representa no formación de pupas y Dip H representa no eclosión de moscas. Un valor de A en Diµg, Dip P o Dip H representa muy activo y un valor de P representa activo. En DipteraTox se aplican los huevos de mosca a la superficie de una matriz de agar que contiene 250 µg por mL de la sustancia de prueba y se permite que eclosionen, de desarrollen y formen pupas durante un período hasta de dos semanas. El ensayo fue controlado en dos momentos particulares para determinar el grado de raspado de la matriz de agar en la Semana 1 y la presencia de moscas adultas en la
15 Semana 2. Se hizo un recuento cualitativo de la actividad como activa o inactiva en los Días 7 y 14 para denotar la falta de alimentación y la falta de desarrollo hasta la etapa adulta, respectivamente. Se utilizó *Drosophila melanogaster* para este ensayo.

20 TriTOX (alternativamente denominada aquí como Gi) es un bioensayo cromogénico con base en una placa de microtitulación para la selección de actividad contra protozoarios de protozoarios patógenos, anaerobios/microaerofílicos por ejemplo *Giardia spp.* y *Trichomonas spp.* Los bioensayos se corren bajo condiciones anaerobias y consta de especies de cromógenos específicos. Las concentraciones inhibitorias mínimas (LD99 aproximado) se determinan por medio del método siguiente: se diluyen en forma serial soluciones patrón desconocidas 1/2 para producir 12 concentraciones en un rango de 2.048 veces. Se aplican alícuotas de cada
25 concentración(es) a las placas de microtitulación de 96 pozos y se diluye con medio. Se anotan las sustancias de prueba como activas o inactivas con base en el cambio de color del cromógeno. La concentración más baja a la cual el compuesto es activo se anota como la concentración inhibitoria mínima (MIC). Adicionalmente, se lleva a cabo una inspección microscópica para identificar cualquiera de los patrones de cambio morfológico que puedan ser consistentes con un tipo de toxicidad y por lo tanto con el modo de acción. Se utilizó *Giardia spp.* para este ensayo.

30 Con el propósito de que la invención pueda ser fácilmente entendida y puesta en práctica, se describirán ahora realizaciones particulares preferidas a manera de ejemplos no limitantes.

EJEMPLO 1

Métodos

Extracción

35 Se recolectaron muestras de biomasa, incluidas las semilla, hojas y corteza, de *Litsea leefeana* (epicarpio y mesocarpio), *Cinnamomum laubatii* (semilla) y *Cryptocarya lividula* (epicarpio y mesocarpio) y se las sometió al siguiente proceso de extracción. Estas muestras sus fracciones posteriores se denominan en los ejemplos que se presentan más adelante como EB116, EB 115 y EB 77 para las muestras y las fracciones posteriores de *Litsea leefeana*, *Cinnamomum laubatii* y *Cryptocarya lividula*, respectivamente.

40 Fase 1- Extracción

La biomasa fue generosamente convertida con metanol y agitada (~2 L, durante la noche) seguido por filtración para producir el primer extracto. Este proceso fue repetido una segunda vez (~2 L, ~5 horas) para generar el segundo extracto. Cada extracto fue examinado por HPLC analítico y bioensayado (FIG. 1). Los extractos secuenciales con metanol se combinan y se remueve el solvente por medio de evaporación rotatoria para producir un concentrado
45 acuoso.

Fase 2 - Repartición en el solvente

Se diluyó el concentrado acuoso de la extracción con agua hasta 400 mL. La muestra diluida (código 'Cr') fue submuestreada para HPLC y bioensayo, luego agitada con un volumen igual de acetato de etilo (EtOAc) en un embudo de separación y se recolectaron las capas individuales, EtOAc1 y H2O1. Obsérvese que ocasionalmente se formaba un precipitado que era insoluble en cada capa. Este precipitado fue recolectado por medio de filtración y
50

disuelto en metanol (código 'Me'). La capa acuosa inferior (H2O1) fue extraída dos veces más con acetato de etilo para producir EtOAc2 y EtOAc3 junto con la capa restante de H2O3. Se examinaron submuestras de todas las capas por medio de HPLC analítico y bioensayo (FIG. 2A).

5 Los extractos secuenciales en acetato de etilo fueron reunidos y se removió el solvente por medio de evaporación rotatoria para producir un residuo que es pesado. En ocasiones, la HPLC analítica indicó que el extracto en EtOAc contenía cantidades considerables de material extremadamente lipofílico (RT>9 minutos). Para remover este material se llevó a cabo una repartición en hexano:metanol:agua en proporción 10:9:1 (FIG. 2B).

Fase 3 - Fraccionamiento por HPLC preparativa

10 El residuo de la repartición en el solvente fue investigado por medio de HPLC analítica para encontrar las condiciones cromatográficas óptimas para separación de los metabolitos presentes. Utilizando estas condiciones óptimas se fraccionó el residuo (~2 g) por medio de HPLC preparativa en fase reversa (C18, una sola inyección) en 100 fracciones (FIG. 3). Las submuestras de todas las 100 fracciones se examinan por medio de HPLC analítica. Después del análisis de las trazas de la HPLC, se consolidaron las 100 fracciones en 20 a 30 fracciones reunidas (reservorios), algunas de las cuales pueden ser puras en > 80%. Estas fracciones reunidas fueron pesadas, 15 bioensayadas y examinadas por medio de HPLC analítica.

Resumen de la repartición en el solvente para EB116, EB115 y EB 77

20 Las muestras de biomasa anteriores de *Litsea leefeana* (EB116), *Cinnamomum laubatii* (EB115), y *Cryptocarya lividula* (EB77) fueron extraídas y repartidas en el solvente, utilizando las Fases 1 y 2 descritas anteriormente. La Tabla 1 resume las cantidades de material extractable obtenido después de la repartición en el solvente con acetato de etilo.

Tabla 1: Pesos después de la repartición en Acetato de etilo de los extractos

Muestra	Peso ¹	EtOAc ²	Ext. en % ³	Comentario de la HPLC
EB116	780	32.8	4.2	Muy complejo #
EB115	902	39.6	4.4	Bueno %
EB77	416	11.4	2.7	Excelente

¹ Peso: Peso total de la muestra en gramos de material de la planta suministrado y utilizado para el estudio. ²EtOAc: extractables en acetato de etilo. ³Ext. en %: extractables en acetato de etilo expresados como un porcentaje del peso total de la muestra.

#0,6 g de precipitación del material durante la extracción con acetato de etilo. %31,6 g de precipitación del material durante la extracción con acetato de etilo.

HPLC preparativa

25 La HPLC preparativa fue llevada a cabo sobre un sistema que consiste de dos equipos de cromatografía líquida preparativa Shimadzu LC-8A con mezclador estático, un detector de arreglo de diodos Shimadzu SPD-M1 OAVP y un controlador del sistema Shimadzu SCL-10AVP. La columna utilizada era una columna de 50 x 100 mm (diámetro x longitud) empacada con EPS Platino C18 (Alltech).

30 Se disolvieron aproximadamente 2 gramos de material extraído con acetato de etilo en dimetil sulfóxido (4 mL) y fueron sometidos a HPLC preparativa con condiciones típicas de 60 mL/minuto con elución por gradiente de 30% a 100% de acetonitrilo/agua durante 20 minutos seguido por acetonitrilo durante 10 minutos. Se recolectaron cien fracciones (20 mL), se evaporó bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego se combinaron con base en un análisis por HPLC.

Análisis de UV

Los espectros de UV fueron adquiridos durante la HPLC con el detector de arreglo de diodos Shimadzu SPD-

M10AVP como se mencionó más arriba.

Análisis de RMN

- 5 Todos los espectros de RMN fueron adquiridos en d_6 -dimetil sulfóxido y referenciados con las señales residuales de dimetil sulfóxido o cloroformo deuterado ($CDCl_3$) y referenciado con las señales de cloroformo residual. Los espectros de RMN 1D, 1H y ^{13}C [APT], fueron adquiridos a 300 y 75 MHz respectivamente en un espectrómetro Varian Gemini 300BB (Palo Alto C.A. EUA). Los espectros de RMN 2D, HSQC, HMBC, COSY y TOCSY, y un espectro de RMN 1D 1H fueron adquiridos en un espectrómetro de RMN Bruker DRX600 (600 MHz).

El análisis de los datos de RMN fue realizado utilizando un ACD/SpecManager y ACD/Elucidador de Estructuras, ambos versión 6.0 de Advanced Chemistry Development, Inc. (Toronto, ON, Canadá).

10 Análisis de espectrometría de masas por electrospray (ES-MS)

Todos los espectros de masas por electrospray positivo fueron realizados en un LCMS/MS Finnigan/Mat TSQ7000 (San Jose C.A. EUA).

EJEMPLO 2

EB116: Extracción y reparto en solventes

- 15 La extracción y el reparto en solventes de EB 116 produjo 780 g de material. Cada una de las capas de la extracción y reparto en solventes fue analizada por bioactividad utilizando los bioensayos anteriores. Puede observarse a partir de la Tabla 2 que los extractos y las capas de acetato de etilo del reparto en solventes contenían todos alta actividad de Ne, Bs, Tr y Cy.

Tabla 2: Actividad de los extractos y el reparto en solventes.

Muestra	Ne ⁴	Bs ⁴	Tr ⁴	Cy ⁴
EB116.PY1.7-Ext1	4	64	2	256
EB116.PY1.7-Ext2	16	128	8	1024
EB116.PY1.19-Cr	0	0	0	8
EB116.PY1.19-EtOAc1	64	2048	16	2048
EB116.PY1.19-EtOAc2	32	128	8	2048
EB116.PY1.19-EtOAc3	1	2	1	64
EB116.PY1.19-H2O1	1	0	2	16
EB116.PY1.19-H2O2	0	0	0	4
EB116.PY1.19-H2O3	0	1	0	8
EB116.PY1.19-Me	0	0	0	0
⁴ LD ₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final.				

Los extractos concentrados acuosos sucesivos fueron sometidos a HPLC. La columna utilizada fue una columna de 50 x 100 mm (diámetro x longitud) empacada con EPS Platino C18 (Alltech). Se disolvieron aproximadamente 2 gramos del material extraído en dimetil sulfóxido (4 mL) y se los sometió a HPLC preparativa siendo las condiciones típicas 60 mL/minuto con un gradiente de elución de 30% a 100% de acetonitrilo/agua durante 20 minutos seguido

por acetonitrilo durante 10 minutos.

Para propósitos de comparación se analizaron la primera capa de reparto de acetato de etilo y la tercera de agua por medio de HPLC. No hubo compuestos de interés o muy pocos que permanecieran en la tercera capa de agua del tercer reparto en solventes de agua/acetato de etilo.

5 EB116: Fraccionamiento por HPLC preparativa

En una forma similar a aquella descrita en la Fase 3 anterior, las muestras de reparto en solvente con acetato de etilo EB116 fueron reunidas y trabajadas adicionalmente utilizando cromatografía HPLC preparativa.

La HPLC preparativa fue utilizada para producir 100 fracciones. Estas fracciones fueron reunidas dependiendo de la concentración relativa de compuestos indicada en la cromatografía HPLC preparativa.

10 La bioactividad de cada fracción o fracción reunida resultante de la HPLC preparativa fue determinada utilizando el método del bioensayo anterior. Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3: Actividad de las fracciones reunidas por HPLC preparativa.

Muestra	Peso ⁵	Ne ⁴	Bs ⁴	Tr ⁴	Cy ⁴
EB116.LA2.139-1/12	64	1	0	0	4
EB116.LA2.139-13/14	15	0	0	0	4
EB116.LA2.139-15/16	22	0	0	2	8
EB116.LA2.139-17/21	19	0	0	0	4
EB116.LA2.139-22/26	21	0	0	0	16
EB116.LA2.139-27/31	37	1	0	0	32
EB116.LA2.139-32/33	29	4	2	0	256
EB116.LA2.139-34/35	29	1	1	0	32
EB116.LA2.139-36	1022	1	4	2	32
EB116.LA2.139-37	27	2	8	2	64
EB116.LA2.139-38/40	70	16	32	32	256
EB116.LA2.139-41/45	205	32	1024	32	1024
EB116.LA2.139-46/47	74	16	256	32	1024
EB116.LA2.139-48/50	146	16	126	64	512
EB116.LA2.139-51/56	287	64	2048	32	2048
EB116.LA2.139-57/58	120	16	512	8	2048

(continuación)

Muestra	Peso ⁵	Ne ⁴	Bs ⁴	Tr ⁴	Cy ⁴
EB116.LA2.139-59/63	370	16	2048	4	2048
EB116.LA2.139-64/70	102	8	128	0	2048
EB116.LA2.139-71/80	53	0	2	0	2048
EB116.LA2.139-81/90	17	0	0	0	32
EB116.LA2.139-91/100	55	1	0	0	128
⁴ LD ₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final. ⁵ Peso en mg.					

EB115: Extracción y reparto en solventes

- 5 La extracción y reparto en solventes de EB115 produjo 902 g de material. Cada una de las capas de extracción y reparto en solventes fue analizada por bioactividad utilizando los bioensayos anteriores. Puede observarse a partir de la Tabla 4 que los extractos y las capas de acetato de etilo del reparto en solventes contenían todos alta actividad de Ne, Bs, Tr y Cy.

Tabla 4: Actividad de extractos y reparto en solventes.

Muestra	Ne ⁴	Bs ⁴	Tr ⁴	Cy ⁴
EB115.PY1.6-Ext1	8	16	128	256
EB115.PY1.6-Ext2	8	16	128	256
EB115.PY1.18-Cr	1	0	4	8
EB115.PY1.18-EtOAc1	16	128	256	1024
EB115.PY1.18-EtOAc2	8	18	64	128
EB115.PY1.18-EtOAc3	0	0	8	8
EB115.PY1.18-H2O3	1	0	4	8
EB115.PY1.18-Me	0	0	1	8
⁴ LD ₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final.				

10

Los extractos acuosos concentrados sucesivos fueron sometidos a HPLC. La columna utilizada fue una columna de 50 x 100 mm (diámetro x longitud) empacada con EPS Platinum C18 (Alltech). Se disolvieron aproximadamente 2 gramos del material extraído en dimetil sulfoxido (4 mL) y se los sometió a HPLC preparativa siendo las condiciones típicas 60 mL/minuto con un gradiente de elución de 30% a 100% de acetonitrilo/agua durante 20 minutos seguido por acetonitrilo durante 10 minutos.

15

ES 2 386 038 T3

Para propósitos de comparación se analizaron la primera capa de reparto de acetato de etilo y la tercera de agua por medio de HPLC. No hubo compuestos de interés o muy pocos que permanecieran en la tercera capa de agua del tercer reparto en solventes de agua/acetato de etilo.

EB115: Fraccionamiento por HPLC preparativa

- 5 En una forma similar a aquella descrita en la Fase 3 anterior, las muestras de reparto en solvente con acetato de etilo EB115 fueron reunidas y trabajadas adicionalmente utilizando cromatografía HPLC preparativa.

La HPLC preparativa fue utilizada para producir 100 fracciones. Estas fracciones fueron reunidas dependiendo de la concentración relativa de compuestos indicada en la cromatografía HPLC preparativa.

- 10 La bioactividad de cada fracción o fracción reunida resultante de la HPLC preparativa fue determinada utilizando el método del bioensayo anterior. Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5: Actividad de las fracciones reunidas por HPLC preparativa.

Muestra	Peso ⁵	Ne ⁴	Bs ⁴	Tr ⁴	Cy ⁴
EB115.LA2.138-1/13	44	1	0	8	4
EB115.LA2.138-14/21	9	0	0	0	0
EB115.LA2.138-22	2	0	0	0	0
EB115.LA2.138-23/28	12	0	0	0	2
EB115.1A2.138-29/33	29	0	0	4	16
EB115.1A2.138-34/36	22	0	0	4	16
EB115.LA2.138-37	45	1	0	16	32
EB115.LA2.138-38	151	4	8	32	512
EB115.LA2.138-39	88	0	2	32	512
EB115.LA2.138-40	70	4	4	32	256
EB115.LA2.138-41	64	0	16	64	512
EB115.LA2.138-42	56	0	8	32	256
EB115.LA2.138-43	10	0	8	0	64
EB115.LA2.138-44/47	137	4	16	128	128
EB115.LA2.138-48/49	185	4	32	1024	128
EB115.LA2.138-50/52	148	16	16	1024	512
EB115.LA2.138-53/56	48	8	128	128	1024
EB115.LA2.138-57/60	130	0	32	32	1024

(continuación)

Muestra	Peso ⁵	Ne ⁴	Bs ⁴	Tr ⁴	Cy ⁴
EB115.LA2.138-61/65	130	4	256	64	2048
EB115.LA2.138-66/70	16	2	32	0	128
EB115.LA2.138-71/80	16	0	2	0	128
EB115.LA2.138-81/90	5	0	0	0	4
EB115.LA2.138-91/100	12	0	0	0	8
⁴ LD ₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final. ⁵ Peso en mg.					

EB77: Extracción y reparto en solventes

- 5 La extracción y reparto en solventes de EB77 produjo 416 g de material. Cada una de las capas de extracción y reparto en solventes fue analizada por bioactividad utilizando los bioensayos anteriores. Puede observarse a partir de la Tabla 6 que los extractos y las capas de acetato de etilo del reparto en solventes contenían todos alta actividad de Ne, Bs, Tr y Cy.

Tabla 6: Actividad de extractos y reparto en solventes.

Muestra	Ne		Bs		Tr		Cy	
	Título	LD ₉₉ ⁴						
EB77.MG1.41-Ext1	4	440	64	27	16	110	256	6.8
EB77.MG1.41-Ext2	2	340	32	21	16	43	128	5.3
EB77.MG1.57-EtOAc1	64	140	512	17	256	34	2048	4.3
EB77.MG1.57-EtOAc2	1	250	4	62	4	62	32	7.7
EB77.MG1.57-EtOAc3	0		1	110	2	55	8	14
EB77.MG1.57-H2O1	1	4200	0		2	2100	8	530
EB77.MG1.57-H2O2	1	4200	0		2	2100	8	530
EB77.MG1.57-H2O3	1	4300	0		0		8	530
⁴ LD ₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final								

10

Los extractos concentrados acuosos sucesivos fueron sometidos a HPLC. La columna utilizada fue una columna de 50 x 100 mm (diámetro x longitud) empacada con EPS Platinum C18 (Alltech). Se disolvieron aproximadamente 2 gramos del material extraído en dimetil sulfóxido (4 mL) y se los sometió a HPLC preparativa siendo las condiciones típicas 60 mL/minuto con un gradiente de elución de 30% a 100% de acetonitrilo/agua durante 20 minutos seguido por acetonitrilo durante 10 minutos.

15

Para propósitos de comparación se analizaron la primera capa de reparto de acetato de etilo y la tercera de agua por

medio de HPLC. No hubo compuestos de interés o muy pocos que permanecieran en la tercera capa de agua del tercer reparto en solventes de agua/acetato de etilo.

EB77: Fraccionamiento por HPLC preparativa

5 En una forma similar a aquella descrita en la Fase 3 anterior, las muestras de reparto en solvente con acetato de etilo EB77 fueron reunidas y trabajadas adicionalmente utilizando cromatografía HPLC preparativa.

La HPLC preparativa fue utilizada para producir 100 fracciones. Estas fracciones fueron reunidas dependiendo de la concentración relativa de compuestos indicada en la cromatografía HPLC preparativa.

La bioactividad de cada fracción o fracción reunida resultante de la HPLC preparativa fue determinada utilizando el método del bioensayo anterior. Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 7.

10

Tabla 7: Actividad de las fracciones reunidas por HPLC preparativa.

Muestra	Peso ^b	Ne		Bs		Tr		Cy	
		Título	LD ₉₉ ⁴						
EB77.LA3.110-1/11	68.6	2	1100	0		4	540	32	67
EB77.LA3.110-12/13	11.7	0		0		0		4	92
EB77.LA3.110-14/15	12.7	0		0		0		4	99
EB77.LA3.110-16/22	28.0	0		1	880	1	880	128	6.8
EB77.LA3.110-23/26	40.7	0		1	1300	4	320	1024	1.2
EB77.LA3.110-27/28	22.6	0		8	88	256	2.8	512	1.4
EB77.LA3.110-29/33	68.9	2	1100	2	1100	64	34	1024	2.1
EB77.LA3.110-34/35	116.5	64	57	32	110	512	7.1	2048	1.8
EB77.LA3.110-36	46.2	32	45	32	45	512	2.8	1024	1.4
EB77.LA3.110-37	41.4	32	40	32	40	128	10	512	2.5
EB77.LA3.110-38	40.8	64	20	16	80	512	2.5	1024	1.2
EB77.LA3.110-39	36.6	32	36	32	36	512	2.2	1024	1.1
EB77.LA3.110-40	18.4	8	72	8	72	8	72	256	2.2
EB77.LA3.110-41/43	102.4	128	25	128	25	8	400	2048	1.6
E877.LA3.110-44/45	87.6	128	21	256	11	8	340	1024	2.7
EB77.LA3.110-46/48	116.0	128	28	512	7.1	8	450	2048	1.8
EB77.LA3.110-49/51	94.3	256	12	512	5.8	8	370	2048	1.4
EB77.LA3.110-52	21.0	32	20	128	5.1	4	160	512	1.3

(continuación)

Muestra	Peso ^b	Ne		Bs		Tr		Cy	
		Título	LD ₉₉ ⁴						
EB77.LA3.110-53	31.2	32	31	256	3.8	2	490	2048	0.48
EB77.LA3.110-54	37.0	64	18	128	9.0	2	580	2048	0.57
EB77.LA3.110-55	42.1	128	10	256	5.1	2	660	2048	0.64
EB77.LA3.110-56/58	142.7	256	17	1024	4.4	1	4500	2048	2.2
EB77.LA3.110-59/60	66.8	64	33	256	8.2	0		2048	1.0
EB77.LA3.110-61/62	23.5	16	46	64	11	0		1024	0.72
EB77.LA3.110-63/70	50.8	4	400	64	25	0		2048	0.77
EB77.LA3.110-71/80	11.5	0		0		0		64	5.6
EB77.LA3.110-81/90	8.9	0		0		0		64	4.3
E877.LA3.110-91/100	29.2	0		1	910	0		128	7.1

⁴LD₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final. ⁵Peso en mg.

EJEMPLO 3

5 Elucidación de la estructura química

EBI-23

La reunión de tal material (fracciones 59 - 63, 370 mg) a partir de la corrida a través de HPLC preparativa en gradiente fue disuelto en metanol y sometido a HPLC preparativa (10 mL/minuto con elución isocrática de agua/acetonitrilo al 55% durante 30 minutos, a través de una columna de 20 x 100 mm C18(2) Phenomenex Luna de 5 µm).

10

Las fracciones 27 a 32 fueron combinadas, concentradas al vacío, liofilizadas y se analizó el producto resultante por medio de espectroscopía UV, análisis por HPLC, ES-MS y RMN (Tabla 8). A partir de los análisis por HPLC, ES-MS y RMN se determinó que EB116.LA3.31-27/32 contenía el siguiente compuesto denominado aquí como EBI-23.

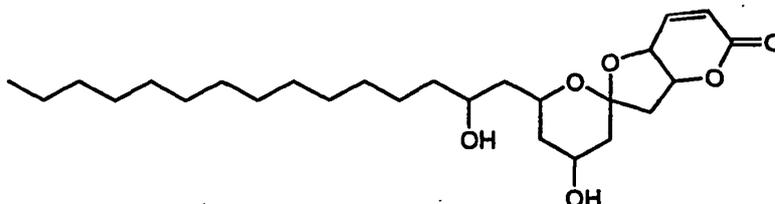


Tabla 8: Datos de RMN para EBI-69 en DMSO-d6 a 75/600 MHz

No.	¹³ C	¹ H	Multiplicidad (J Hz)
2	161.3		
3	123.2	6.15	d (9.8)
4	140.8	7.06	dd (9.8, 5.1)
5	67.9	4.35	t (4.9)
6	79.0	5.10	M
7	47.6	2.03, 2.41	dd (14.6, 6.9) dd (14.6, 2.4)
8	105.1		
9	40.0	1.78, 1.85	M
10	62.2	3.94	M
11	37.0	~1.5, ~1.3	M
12	63.4	4.19	M
13	43.2	~1.5, 1.3	M
14	66.6	4.24	dd (10.4, 4.6)
15	37.0	~1.5, ~1.3	M
16	25.1	1.22	M
17	~29	1.22	M
18	~29	1.22	M
19	~29	1.22	M
20	~29	1.22	M
21	~29	1.22	M
22	~29	1.22	M
23	~29	1.22	M
24	~29	1.22	M
25	31.3	1.22	M
26	22.1	~1.25	M
27	13.9	0.84	t (7.0)

Los resultados del bioensayo de la Tabla 9 y aquellos establecidos en el Ejemplo 4 'Actividad *in vitro* adicional', en el

Ejemplo 5 "Detalles y resultados de selección antiinflamatoria de EBI-23 y EBI-24" y el Ejemplo 18 "Inhibición de la inmunomodulación de la reacción mixta de linfocitos" claramente indican que el compuesto EBI-23 tiene eficacia como (A) un agente citotóxico y por lo tanto sería útil en el tratamiento y profilaxis de enfermedades proliferativas de células tales como tumores, leucemia, linfoma y trastornos relacionados (B) un antiparasitario y por lo tanto sería útil en el tratamiento de infestación por un parásito, tal como un ectoparásito y/o un endoparásito de humanos y/o de animales, (C) un antibiótico y por lo tanto sería útil en el tratamiento o la profilaxis de una infección por bacterias de humanos y/o animales, (D) un antiprotozoarios y por lo tanto sería útil en el tratamiento o profilaxis de una infección por protozoarios de humanos y/o animales, (E) un antiinflamatorios y por lo tanto sería útil en el tratamiento o la profilaxis de una condición antiinflamatoria, y (F) un inmunosupresor.

10

Tabla 9: - Bioensayo de EBI-23

Muestra	Peso ⁵	Ne LD ₉₉ ⁴	BS LD ₉₉ ⁴	Tr LD ₉₉ ⁴	Cy LD ₉₉ ⁴	Gi LD ₉₉ ⁴
EB116.LA3.31-27/32	82.1	100	3.1	-	0.78	50
⁴ LD ₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final. ⁵ Peso en mg.						

EBI-24

A partir de la HPLC preparativa descrita anteriormente se combinaron las fracciones 36 a 40. Las fracciones 36 a 40 que fueron concentradas al vacío, fueron liofilizadas y el producto resultante fue analizado por medio de espectroscopía UV, análisis de HPLC, ES-MS y RMN (Tabla 10). A partir de los análisis de HPLC, ES-MS y RMN se determinó que EB116.LA3.31-36/40 contenían el siguiente compuesto denominado aquí como EBI-24.

15

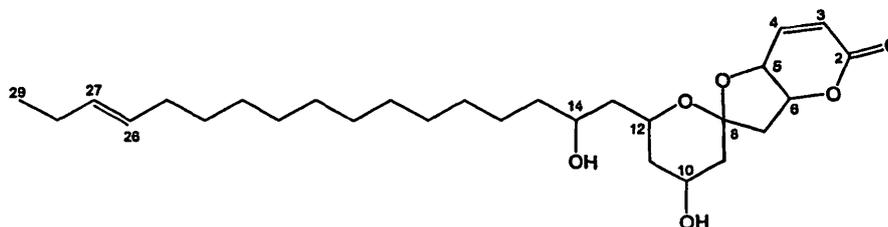


Tabla 10: Datos de RMN para EBI-24 en DMSO-d6 a 75/600 MHz

No.	¹³ C	¹ H	Multiplicidad (J Hz)
2	161.3		
3	123.2	6.14	d (10.0)
4	140.8	7.04	dd (10.0, 5.2)
5	67.9	4.37	t (4.9)
6	78.9	5.09	m
7	47.6	2.42, 2.04	dd (14.6, 6.9) dd (14.6, 2.5)
8	105.2		
9	40.0	1.86, 1.79	m

(continuación)

No.	¹³ C	¹ H	Multiplicidad (J Hz)
10	62.2	3.94	M
11	37.0	1.59, 1.31	m
12	63.4	4.20	m
13	43.2	1.54, 1.33	m
14	66.9	3.51	m
15	37.2	1.30	m
16	25.1	1.35, 1.23	m
17	~29	1.22	m
18	~29	1.22	m
19	~29	1.22	m
20	~29	1.22	m
21	~29	1.22	m
22	~29	1.22	m
23	~29	1.22	m
24	~29	1.22	m
25	31.9	1.91	m
26	128.9	5.36	m
27	131.5	5.39	m
28	25.0	1.94	m
29	13.8	0.91	t (7.4)
10-OH		n.d.	
12-OH		n.d.	

- 5 Los resultados del bioensayo de la Tabla 11 y aquellos establecidos en el Ejemplo 4 'Actividad in vitro adicional' y en Ejemplo 5 "Detalles y resultados de selección antiinflamatoria de EBI-23 y EBI-24" y Ejemplo 18 "Inhibición de la inmunomodulación de la reacción mixta de linfocitos" claramente indican que el compuesto EBI-24 tiene eficacia como (A) un agente citotóxico y por lo tanto sería útil en el tratamiento y profilaxis de enfermedades proliferativas de células tales como tumores, leucemia, linfoma y trastornos relacionados (B) un antiparasitario y por lo tanto sería útil en el tratamiento de infestación por un parásito, tal como un ectoparásito y/o un endoparásito de humanos y/o de animales, (C) un antibiótico y por lo tanto sería útil en el tratamiento o la profilaxis de una infección por bacterias de humanos y/o animales, (D) un antiprotozoarios y por lo tanto sería útil en el tratamiento o profilaxis de una infección por protozoarios de humanos y/o animales, (E) un insecticida y por lo tanto sería útil usarlo en la erradicación y/o la inhibición del crecimiento de un insecto que incluye un amplio rango de especies de insectos, (F) un antiinflamatorio y por lo tanto sería útil en el tratamiento o la profilaxis de una condición antiinflamatoria, y (G) un agente
- 10

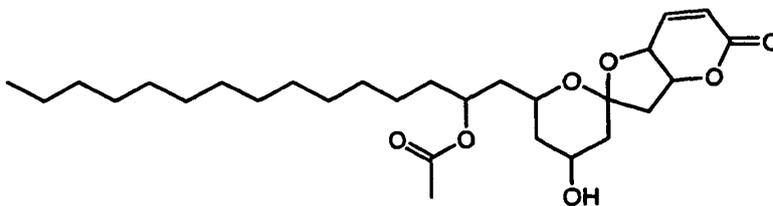
inmunosupresor.

Tabla 11: - Bioensayo de EBI-24

Muestra	Peso	Ne LD ₉₉ ⁴	BS LD ₉₉ ⁴	Tr LD ₉₉ ⁴	Cy LD ₉₉ ⁴	Gi LD ₉₉ ⁴	DipP ⁴ /DipH ⁴
EB116.LA3.31-36/40	43.5	100	13	-	0.78	100	P/P
⁴ LD ₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final. ⁵ Peso en mg.							

EBI-25

- 5 A partir de la HPLC preparativa descrita anteriormente se combinaron las fracciones 56 a 63. Las fracciones 56 a 63 que fueron concentradas al vacío, fueron liofilizadas y el producto resultante fue analizado por medio de espectroscopía UV, análisis de HPLC, ES-MS y RMN (Tabla 12). A partir de los análisis de HPLC, ES-MS y RMN se determinó que EB116.LA3.31-56/63 contenían el siguiente compuesto denominado aquí como EBI-25:



10

Tabla 12: Datos de RMN para EBI-25 en DMSO-d6 at 75/600 MHz

No.	¹³ C	¹ H	Multiplicidad (J Hz)
2	161.3		
3	123.2	6.14	d (9.9)
4	140.7	7.05	dd (9.9, 5.3)
5	68.0	4.38	t (4.9)
6	78.9	5.09	m
7	47.6	2.40, 2.06	dd (14.6, 6.8) dd (14.6, 2.4)
8	105.2		m
9	38.9	1.85, 1.78	m
10	62.0	3.93	m
11	37.0	1.52, 1.34	m
12	63.1	4.14	m

(continuación)

No.	¹³ C	¹ H	Multiplicidad (J Hz)
13	39.3	1.61, 1.54	M
14	70.8	4.92	m
15	33.5	1.53, 1.47	m
16	24.6	1.24	m
17	~29	1.22	m
18	~29	1.22	m
19	~29	1.22	m
20	~29	1.22	m
21	~29	1.22	m
22	~29	1.22	m
23	~29	1.22	m
24	~29	1.22	m
25	31.3	1.22	m
26	22.1	1.25	m
27	13.9	0.84	t (7.0)
10-OH		n.d.	
12-OH		n.d.	

- 5 Los resultados del bioensayo de la Tabla 13 y aquellos establecidos en el Ejemplo 4 'Actividad in vitro adicional' claramente indican que el compuesto EBI-25 tiene eficacia como (A) un agente citotóxico y por lo tanto sería útil en el tratamiento y profilaxis de enfermedades proliferativas de células tales como tumores, leucemia, linfoma y trastornos relacionados (B) un antibiótico y por lo tanto sería útil en el tratamiento o la profilaxis de una infección por bacterias de humanos y/o animales, (C) un antiprotozoarios y por lo tanto sería útil en el tratamiento o profilaxis de una infección por protozoarios de humanos y/o animales, y (D) un insecticida y por lo tanto sería útil usarlo en la
- 10 erradicación y/o la inhibición del crecimiento de un insecto que incluye un amplio rango de especies de insectos.

Tabla 13: - Bioensayo de EBI-25

Muestra	Peso ⁵	Ne LD ₉₉ ⁴	BS LD ₉₉ ⁴	Tr LD ₉₉ ⁴	Cy LD ₉₉ ⁴	Gi LD ₉₉ ⁴	DipH ⁴
EB116.LA3.31-56/63	44.6	-	25	-	1.6	50	P
⁴ LD ₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final. ⁵ Peso en mg.							

Las fracciones reunidas 42 a 44 de EB115 (*Cinnamomum laubatii*) fueron aisladas y analizadas por medio de espectroscopía UV, análisis por HPLC, ES-MS y RMN. A partir de los análisis de HPLC, ES-MS y RMN se determinó que EB115.LA3.31-60-40/42 contenía un compuesto determinado como EBI-37 que era idéntico a EBI-23.

- 5 Los resultados del bioensayo de la Tabla 14 claramente indican que el compuesto EBI-37 tiene eficacia como (A) un agente citotóxico y por lo tanto sería útil en el tratamiento y profilaxis de enfermedades proliferativas de células tales como tumores, leucemia, linfoma y trastornos relacionados (B) un antibiótico y por lo tanto sería útil en el tratamiento o la profilaxis de una infección por bacterias de humanos y/o animales, y (C) un antiprotozoarios y por lo tanto sería útil en el tratamiento o profilaxis de una infección por protozoarios de humanos y/o animales.

Tabla 14: Bioensayo de EBI-37

Muestra	Peso ⁵	Ne LD ₉₉ ⁴	BS LD ₉₉ ⁴	Tr LD ₉₉ ⁴	Cy LD ₉₉ ⁴	Gi LD ₉₉ ⁴
EB115.LA3.60-40/42	130	-	6.3	-	0.78	50
⁴ LD ₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final. ⁵ Peso en mg.						

10

EBI-38

Las fracciones 47 a 49 de EB115 fueron reunidas y concentradas al vacío, liofilizadas y el producto resultante fue analizado por medio de espectroscopía UV, análisis por HPLC, ES-MS y RMN. A partir de los análisis de HPLC, ES-MS y RMN se determinó que EB115.LA3.60-47/49 contenía un compuesto determinado como EBI-38 y se encontró que era idéntico a EBI-24.

15

Los resultados del bioensayo de la Tabla 15 claramente indican que el compuesto EBI-38 tiene eficacia como (A) un agente citotóxico y por lo tanto sería útil en el tratamiento y profilaxis de enfermedades proliferativas de células tales como tumores, leucemia, linfoma y trastornos relacionados (B) un antiparasitario y por lo tanto sería útil en el tratamiento de infestación por un parásito, tal como un ectoparásito y/o un endoparásito de humanos y/o de animales, (C) un antibiótico y por lo tanto sería útil en el tratamiento o la profilaxis de una infección por bacterias de humanos y/o animales, y (D) un antiprotozoarios y por lo tanto sería útil en el tratamiento o profilaxis de una infección por protozoarios de humanos y/o animales.

20

Tabla 15: Bioensayo de EBI-38

Muestra	Peso ⁵	Ne LD ₉₉ ⁴	BS LD ₉₉ ⁴	Tr LD ₉₉ ⁴	Cy LD ₉₉ ⁴	Gi LD ₉₉ ⁴
EB115.LA3.60-47/49	7.7	50	13	-	0.78	50
⁴ LD ₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final. ⁵ Peso en mg.						

25 EBI-39

Las fracciones 62 a 64 de EB115 fueron concentradas al vacío, liofilizadas y el producto resultante fue analizado por medio de espectroscopía UV, análisis por HPLC, ES-MS y RMN. A partir de los análisis de HPLC, ES-MS y RMN se determinó que EB115.LA3.60-62/64 contenía un compuesto determinado como EBI-39 y se encontró que era idéntico a EBI-25.

- 30 Los resultados del bioensayo de la Tabla 16 claramente indican que el compuesto EBI-39 tiene eficacia como (A) un agente citotóxico y por lo tanto sería útil en el tratamiento y profilaxis de enfermedades proliferativas de células tales como tumores, leucemia, linfoma y trastornos relacionados (B) un antibiótico y por lo tanto sería útil en el tratamiento o la profilaxis de una infección por bacterias de humanos y/o animales, y (C) un antiprotozoarios y por lo tanto sería útil en el tratamiento o profilaxis de una infección por protozoarios de humanos y/o animales.

Tabla 16: Bioensayo de EBI-31

Muestra	Peso ⁵	Ne LD ₉₉ ⁴	BS LD ₉₉ ⁴	Tr LD ₉₉ ⁴	Cy LD ₉₉ ⁴	Gi LD ₉₉ ⁴
EB115.LA3.60-62/64	7.7	-	13	-	1.6	50
⁴ LD ₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final. ⁵ Peso en mg						

EBI-42

- 5 Las fracciones 83 a 86 de EB115 fueron combinadas, concentradas al vacío, liofilizadas y el producto resultante fue analizado por medio de espectroscopía UV, análisis por HPLC, ES-MS y RMN (Tabla 17). A partir de los análisis de HPLC, ES-MS y RMN se determinó que EB115.LA3.60-83/86 contenía un compuesto determinado como EBI-42:

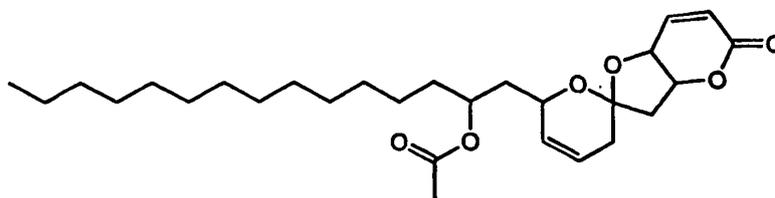


Tabla 17: Datos de RMN para EBI-42 en DMSO-d6 a 75/600 MHz

No.	13C	1H	Multiplicidad (J Hz)
2	161.3		
3	123.1	6.15	d (9.8)
4	140.7	4.01	dd (9.8, 5.1)
5	67.7	4.44	t (4.8)
6	80.1	5.21	m
7	45.6	2.42, 2.25	dd (14.8, 6.5) dd (14.8, 2.5)
8	102.9		
9	29.2	1.97, 1.86	m
10	127.3	5.62	m
11	128.5	5.96	m
12	66.4	3.86	m
13	38.9	1.78, 1.66	m
14	70.5	4.93	m

(continuación)

No.	¹³ C	¹ H	Multiplicidad (J Hz)
15	33.4	1.52	M
16	24.5	1.24	m
17	~29	1.23	m
18	~29	1.23	m
19	~29	1.23	m
20	~29	1.23	m
21	~29	1.23	m
22	~29	1.23	m
23	~29	1.23	m
24	~29	1.23	m
25	31.2	1.22	m
26	22.0	1.25	m
27	13.9	0.84	t (7.0)
28	170.0		
29	20.9	1.98	s

- 5 Los resultados del bioensayo de la Tabla 18 y aquellos establecidos en el Ejemplo 4 'Actividad in vitro adicional' claramente indican que el compuesto EBI-42 tiene eficacia como un agente citotóxico y por lo tanto sería útil en el tratamiento y profilaxis de enfermedades proliferativas de células tales como tumores, leucemia, linfoma y trastornos relacionados.

Tabla 18: Bioensayo de EBI-42

Muestra	Peso ⁵	Ne LD ₉₉ ⁴	BS LD ₉₉ ⁴	Tr LD ₉₉ ⁴	Cy LD ₉₉ ⁴	Gi LD ₉₉ ⁴
EB115.LA3.60-62/64	1.8	-	-	-	1.6	-

⁴LD₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final. ⁵Peso en mg.

10 EBI-69

Las fracciones 92 a 100 de EB77 fueron combinadas, concentradas al vacío, liofilizadas y el producto resultante fue analizado por medio de espectroscopía UV, análisis por HPLC, ES-MS y RMN. A partir de los análisis de HPLC, ES-MS y RMN se determinó que EB77.LA4.92-100 contenía el siguiente compuesto determinado aquí como EBI-69 que se encontró que era idéntico a EBI-23.

- 15 Los resultados del bioensayo de la Tabla 19 y aquellos establecidos en el Ejemplo 4 'Actividad in vitro adicional' claramente indican que el compuesto EBI-69 tiene eficacia como (A) un agente citotóxico y por lo tanto sería útil en

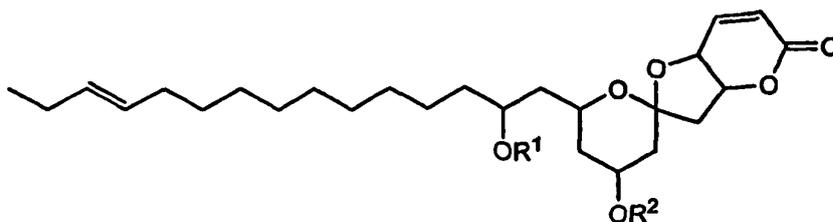
- 5 el tratamiento y profilaxis de enfermedades proliferativas de células tales como tumores, leucemia, linfoma y trastornos relacionados (B) un antiparasitario y por lo tanto sería útil en el tratamiento de infestación por un parásito, tal como un ectoparásito y/o un endoparásito de humanos y/o de animales, (C) un antibiótico y por lo tanto sería útil en el tratamiento o la profilaxis de una infección por bacterias de humanos y/o animales, (D) un antiprotozoarios y por lo tanto sería útil en el tratamiento o profilaxis de una infección por protozoarios de humanos y/o animales, y (E) un insecticida y por lo tanto sería útil usarlo en la erradicación y/o la inhibición del crecimiento de un insecto que incluye un amplio rango de especies de insectos.

Tabla 19: Bioensayo de EBI-69

Muestra	Peso ⁵	Ne Título/ LD ₉₉ ⁴ 9	BS Título/ LD ₉₉ ⁴	Tr Título/ LC ₉₉ ⁴	Cy Título/ LD ₉₉ ⁴	DipP ⁴	Gi Título/ LD ₉₉ ⁴
EB77.LA4.92 -100	28	1/63	16/3. 9	0/-	256/0 .24	P	4/16

²LD₉₉ en µg/mL calculado como peso de la sustancia en la última placa con actividad, sin embargo el valor real puede ser menor ya que no se alcanzó el punto final. ⁵Wt es Peso en mg

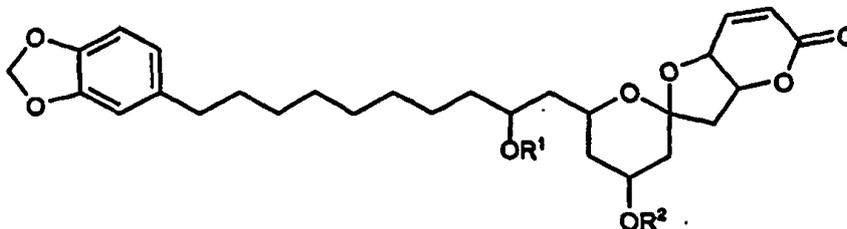
- 10 La fracción 9 de EB116 fue concentrada al vacío, liofilizada y el producto resultante fue analizado por medio de ES-MS y RMN. A partir de los datos de RMN y espectrometría de masas, esta fracción produjo un compuesto que contiene uno o ambos de los siguientes compuestos denominados aquí como EBI-72.



R¹ es Ac y R² es H o R¹ es H y R² es Ac.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 0.94 (t, 3H), 1.23 (vbs, 15H), 1.30 - 1.63 (m, 4H), 1.67 - 2.00 (m, 7H), 2.00 (s, 3H), 2.22 (dd, J 14.6, 2.7Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.22 (dd, J 14.6, 6.9 Hz, 1H), 3.1 (bs, 1H), 4.08 (bs, 1H), 4.10 - 4.12 (m, 1H), 4.52 (t, J 4.9 Hz, 1H), 4.98 - 5.06 (m, 2H), 5.27 - 5.50 (m, 2H), 6.18 (d, J 9.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J 9.9, 5.2 Hz, 1H). ES-MS C₂₈H₄₄O₇ 515 (M + Na), 1006 (2M + Na).

- 20 Las fracciones 10 y 11 de EB116 fueron reunidas y concentradas al vacío, liofilizadas y el producto resultante fue analizado por medio de ES-MS y RMN. A partir de los datos de RMN y espectrometría de masas, esta fracción produjo un compuesto que contiene uno o ambos de los siguientes compuestos denominados aquí como EBI-73.



R¹ es Ac y R² es H o R¹ es H y R² es Ac.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 1.17 - 1.63 (m, 16H), 1.8 (bd, 2H), 1.87 - 2.00 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.10 - 2.27 (m, 2H), 2.43 - 2.63 (m, 3H), 3.73 - 3.87 (m, 1H), 4.30 - 4.43 (m, 1H), 4.47 (t, J 5.1 Hz, 1H), 4.97 - 5.10 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.14 (d, J 5 MHz, 1H), 6.57 - 6.77 (m, 3H), 6.86 (dd, J 9.9, 5.1 Hz, 1H).

ES-MS C₃₀H₄₀O₉ 566 (M + Na - 1).

EJEMPLO 4

Actividad *in vitro* adicional

EBI-23

Se llevaron a cabo ensayos *in vitro* adicionales y se demostró que EBI-23 tiene:

5 actividad citotóxica contra fibroblastos humanos normales (NFF) con 30 µg/mL; y actividad antitumoral contra las siguientes líneas de células:

leucemia K562 con 3 µg/mL;

melanoma MM96L con 1 µg/mL;

melanoma MM418c5 con 1 µg/mL;

próstata DU145 con 3 µg/mL;

10 mama MCF-7 con 1 µg/mL;

ovario C180-13S con 1 µg/mL.

EBI-24

Se llevaron a cabo ensayos *in vitro* adicionales y se demostró que EBI-24 tiene:

15 actividad citotóxica contra fibroblastos humanos normales (NFF) con 10 µg/mL; y actividad antitumoral contra las siguientes líneas de células:

leucemia K562 con 10 µg/mL;

melanoma MM96L con 3 µg/mL;

melanoma MM418c5 con 10 µg/mL;

próstata DU145 con 10 µg/mL;

20 mama MCF-7 con 10 µg/mL;

ovario C180-13S con 3 µg/mL.

EBI-25

Se llevaron a cabo ensayos *in vitro* adicionales y se demostró que EBI-25 tiene:

25 actividad citotóxica contra fibroblastos humanos normales (NFF) con 30 µg/mL; y actividad antitumoral contra las siguientes líneas de células:

leucemia K562 con 30 µg/mL;

melanoma MM96L con 10 µg/mL;

melanoma MM418c5 con 10 µg/mL;

próstata DU145 con 30 µg/mL;

30 mama MCF-7 con 300 µg/mL;

ovario C180-13S con 3 µg/mL.

EBI-42

Se llevaron a cabo ensayos in vitro adicionales y se demostró que EBI-42 tiene:

no tiene actividad citotóxica contra fibroblastos humanos normales (NFF) con 30 µg/mL; y actividad antitumoral contra las siguientes líneas de células;

melanoma MM96L con 10 µg/mL; y

5 ovario C 180-13 S con 10 µg/mL.

EJEMPLO 5

Detalles y resultados de la selección antiinflamatoria de EBI-23 y EBI-24

10 Se llevaron a cabo tres ensayos principales; transformación, regresión y reacciones mezcladas de linfocitos (MLR). Se hace referencia a Moss et. al., (DJ, Rickinson AB, Pope JH: Long-term T-cell-mediated immunity to Epstein-Barr virus in man. III. Activation of cytotoxic T cells in virus-infected leukocyte cultures. Int J Cancer 1979, 23: 618 - 625). Regresión completa de transformación inducida por virus en cultivos de leucocitos de donantes seropositivos.

15 Tanto los resultados experimentales cuantitativos de regresión y de MLR fueron obtenidos en forma visual y por medio de la adición de [metil- ³H]timidina (3H-T). 3H-T es un análogo de nucleósido y está incorporado en el ADN de las células en proliferación. Si las células se están proliferando, los recuentos/minuto (cpm) son altos; si las células están muertas, el cpm es bajo.

Transformación y regresión

Antecedentes de la transformación

20 Se infectaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes seronegativos y seropositivos para EBV. Un pequeño porcentaje de las células B contenidas dentro de la población PBMC fue transformado en líneas de células linfoblastoides (LCL) inmortalizadas.

Antecedentes de la regresión

Tabla 21: Regresión en PMBC seropositivas para EBV inducido por células T de memoria específica para EBV

	Día 8 - 10	Día 14	Día 28
PBMC de donantes sero+ para EBV + EBV	transformación	regresión/muerte	muerte
PBMC de donantes sero- para EBV + EBV	transformación	transformación	crecimiento

25 La regresión se presenta únicamente en las PBMC de seropositivos para EBV inducidas por células T de memoria específica para EBV.

Experimentos con EBI-23 y EBI-24 aislados tanto de EB116 como de EB115

Métodos:

30 EBI-23 y EBI-24 fueron añadidos con una concentración de 2 µg/mL individualmente a las PBMC de donantes seronegativos y seropositivos para EBV previamente infectadas con EBV, para monitorear la inhibición de la transformación y/o de la regresión.

Las células fueron incubadas durante 28 días cuando se determinaron los resultados en forma visual y por medio de la adición de 3H-T para obtener datos cuantitativos.

Resultados:

35 Los resúmenes de la transformación individual se determinaron por medio de datos visuales y de los datos cpm de 3H-T de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes seronegativos para EBV. El control utilizado fue el de estas PBMC menos la sustancia química. El corte de valores de cpm de 3H-T se determinó para

cada ensayo individual por medio de este valor de control, más y menos una diferencia de cinco (5) veces. Esta diferencia de 5 veces fue escogida ya que comparó los datos de cpm de 3H-T a partir de los controles y de la inspección visual de todas las placas de prueba.

- 5 Los resúmenes de regresión individual se determinaron por medio de los datos visuales y de los datos cpm de 3H-T de PBMC de donantes seropositivos para EBV. El control utilizado fue el de estas PBMC menos la sustancia química. El corte de valores de cpm de 3H-T se determinó para cada ensayo individual por medio de este valor de control, más y menos una diferencia de cien (100) veces. Esta diferencia de 100 veces fue escogida ya que comparó los datos visuales y de cpm de 3H-T de los controles con los datos visuales y de cpm de 3H-T de todas las placas de prueba. El control positivo fue el cpm de las células incubadas con ciclosporina (CSA), una sustancia química conocida por inhibir la regresión, mientras que el control negativo era de PBMC menos el virus y la sustancia química.

Reacción de linfocitos mezclados (MLR):

Antecedentes de la MLR y método

Estudio del efecto de EBI-23 y EBI-24 aislados de EB115 y EB116 sobre las respuestas de las células T alogénicas.

- 15 Se mezclaron las PBMC con las LCL irradiadas que no coinciden con HLA y monitoreadas para la activación/crecimiento de las células T después de seis (6) días.

Resultados

- 20 Los resúmenes de MLR individuales se determinaron por medio de datos visuales y de cpm de 3H-T de las PBMC + las LCL que no coinciden con HLA más la sustancia química EB. El control utilizado fue el de estas PBMC + las LCL menos la sustancia química. El corte de valores de cpm de 3H-T se determinó para cada ensayo individual por medio de este valor de control, más y menos una diferencia de cinco (5) veces. Esta diferencia de 5 veces fue escogida ya que comparó los datos visuales y de cpm de 3H-T a partir de los controles con los datos visuales y de cpm de 3H-T de todas las placas de prueba. El control positivo fue el cpm de las células incubadas con ciclosporina (CSA), una sustancia química conocida por inhibir la MLR, mientras que el control negativo fue solo de PBMC y solo de LCL.

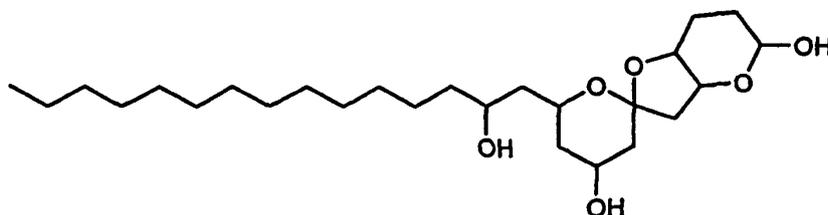
Resultados de la selección para sustancias químicas específicas:

EBI-23 y EBI-24 mostraron una fuerte inhibición de la transformación.

EJEMPLO 6

Obtención de derivados de EBI-23 por medio de hidrogenación

- 30 Se trató 1 mg de EBI-23 en 200 µL de metanol con 4 mg de PtO₂ durante 24 horas a temperatura ambiente para producir:

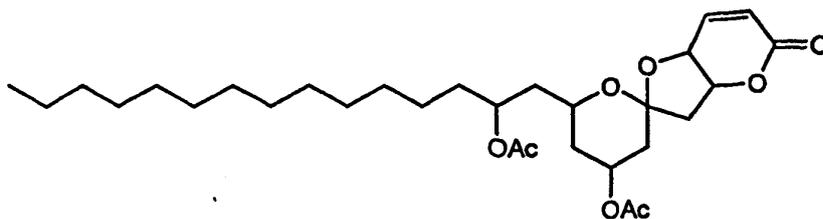


C₂₆H₄₈O₆; masa exacta: 456,3451; peso molecular: 456,6557; C: 68,38, H: 10,59, O: 21,02. MS (ESI): 479, (M+Na).

EJEMPLO 7

- 35 Obtención de derivados de EBI-23 por medio de acetilación

Se agitó 1 mg de EBI-23 en 400 µL de anhídrido acético y piridina (1:1) a temperatura ambiente durante 17 horas para producir:

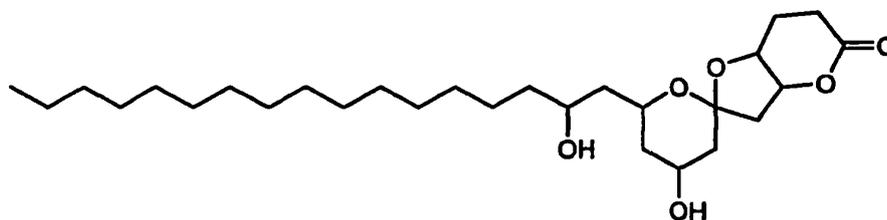


$C_{30}H_{48}O_8$; masa exacta: 536,3349; peso molecular: 536,6973; C: 67,14, H: 9,01, O: 23,85. MS (ESI): 559, (M+Na).

EJEMPLO 8

Obtención de derivados de EBI-24 por hidrogenación

- 5 Se trató 1 mg de EBI-24 en 200 μ L de metanol con 4 mg de PtO_2 durante 24 horas a temperatura ambiente para producir:

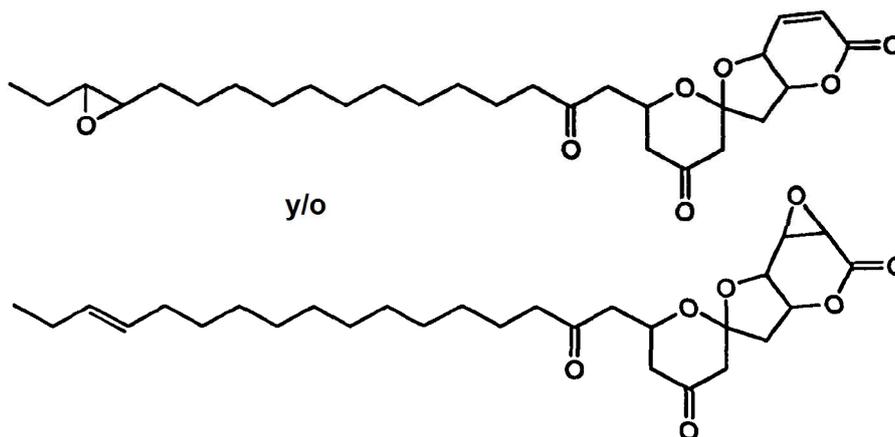


$C_{28}H_{46}O_6$; masa exacta: 478,33; peso molecular: 478,66; MS (ESI): 501, (M+Na), 533 (M+Na+MeOH), 565 (M+Na+2MeOH).

10 **EJEMPLO 9**

Obtención de derivados de EBI-24 por oxidación

Se trató 1 mg de EBI-24 en 200 μ L de acetona con 50 μ L de solución recientemente preparada de dimetildioxirano (DMDO) y se agitó durante 1 hora a $0^\circ C$ y 3 horas a temperatura ambiente para producir:

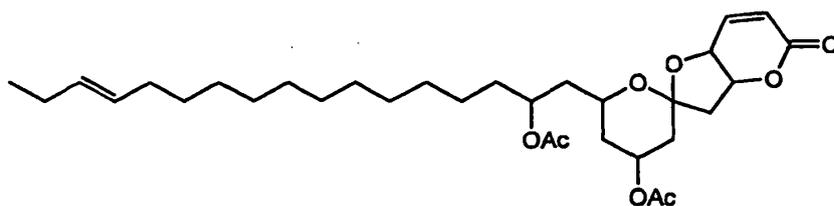


- 15 $C_{28}H_{42}O_7$; masa exacta: 490,2931; peso molecular: 490,6289; MS (ESI): 513, (M+Na), 1003 (2M+Na).

EJEMPLO 10

Obtención de derivados de EBI-24 por medio de acetilación

Se agitó 1 mg de EBI-24 en 400 μ L de anhídrido acético y piridina (1:1) a temperatura ambiente durante 17 horas para producir:

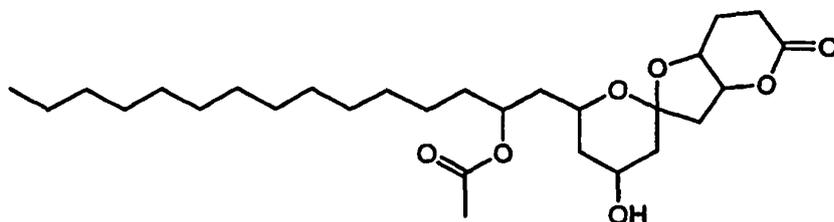


$C_{32}H_{50}O_8$; masa exacta: 562,3506; peso molecular: 562,7346; MS (ESI): 585, (M+Na).

EJEMPLO 11

Obtención de derivados de EBI-24 por hidrogenación

- 5 Se trató 1 mg de EBI-25 en 200 μ L de metanol con 4 mg de PtO_2 durante 24 horas a temperatura ambiente para producir:

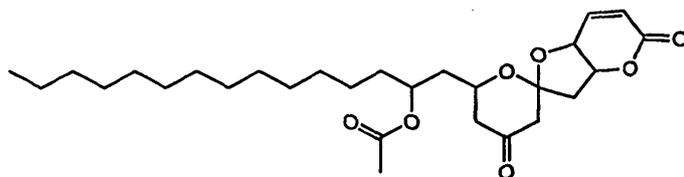


$C_{28}H_{48}O_7$; masa exacta: 496,34; peso molecular: 496,6765; MS (ESI): 551, (M+Na+MeOH), 1079 (2M+Na+2MeOH).

EJEMPLO 12

- 10 Obtención de derivados de EBI-25 por oxidación

Se trató 1 mg de EBI-25 en 200 μ L de acetona con 50 μ L de solución recientemente preparada de dimetildioxirano (DMDO) y se agitó durante 1 hora a 0°C y 3 horas a temperatura ambiente para producir:

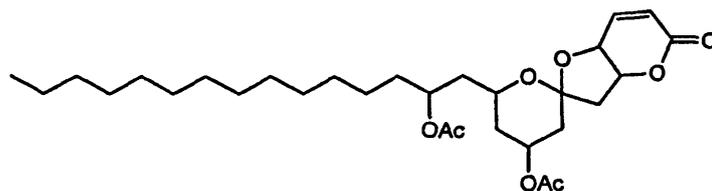


$C_{28}H_{44}O_7$; masa exacta: 492,3087; peso molecular: 492,6448; MS (ESI): 515, (M+Na), 1007 (2M+Na).

- 15 **EJEMPLO 13**

Obtención de derivados de EBI-25 por medio de acetilación

Se agitó 1 mg de EBI-25 en 400 μ L de anhídrido acético y piridina (1:1) a temperatura ambiente durante 17 horas para producir:



- 20 $C_{30}H_{48}O_8$; masa exacta: 536,3349; peso molecular: 536,6973; MS (ESI): 559, (M+Na)

EJEMPLO 14

Efectos de la obtención de derivados de EBI-23, EBI-24 y EBI-25

5 Se realizaron una serie de reacciones para obtener derivados sobre cantidades de 1 mg de EBI-23, EBI-24, y EBI-25. Se corrieron espectros de masas para confirmar la naturaleza de los derivados pero el(los) producto(s) no fue(ron) purificado(s) para esta selección preliminar de actividad inhibidora del crecimiento en una línea de células de tumor humano. Los resultados fueron comparados asumiendo que no se presentaron pérdidas durante la obtención de los derivados.

10 EBI-23 perdió la mayor parte de su actividad con hidrogenación y oxidación (presumiblemente debido a la pérdida del doble enlace) mientras que la acetilación del OH o la epoxidación del doble enlace tuvieron menos efecto. La estructura relacionada de EBI-24 con un doble enlace en la cadena lateral larga fue 10 veces menos potente que EBI-23 y únicamente la hidrogenación provocó pérdida de actividad. EBI-25 fue la menos potente de esta serie. Se volvió más activa después de la epoxidación, quizás como consecuencia de una mayor polaridad que contrarresta al OH acetilado.

EJEMPLO 15

Efectos morfológico y del ciclo celular de EBI-23

15 Con dosis cercanas al IC50, no se observó un cambio distintivo en la morfología tal como apoptosis con estos compuestos. Esto tiende a excluir objetivos tales como PKC (compuesto prototipo PMA), daño del ADN (cisplatina prototipo), quinasas (estaurosporina prototipo), mitocondria o la membrana plasmática (lisis celular).

20 La citometría de flujo de diferentes líneas de células después de 24 horas de tratamiento con 1 µg/mL de EBI-23 sugiere un grado variable de captura de G2/M. Esto no estuvo acompañado, sin embargo, por la morfología redondeada típica de las células tratadas con ligandos de tubulina. No se detectaron fragmentos de ADN, lo que refuerza la observación visual de que si acaso se presentó muy poca apoptosis.

EJEMPLO 16

Inhibición del crecimiento del melanoma B16 por parte de EBI-23 en ratones C57BL/6

25 Después de un experimento preliminar para determinar el MTD en ratones, se implantaron ratones C57BL/6 con células de melanoma B 16 (0,5 millones de células por sitio, 2 sitios por ratón en forma subcutánea, 3 ratones/grupo) y se inició el tratamiento 24 horas después. Para este estudio inicial, se preparó EBI-23 por medio de la dilución de una solución de etanol en solución salina, de tal manera que el nivel final de etanol fue del 2%. La solución turbia así obtenida fue inyectada en forma intraperitoneal en los ratones cada día durante 7 días. Se midieron el tamaño del tumor y el peso corporal en el transcurso del tiempo.

30 Los resultados (Fig. 5) mostraron una respuesta relacionada con la dosis, con una reducción significativa en el crecimiento de B 16 por medio de una dosis de 250 µg/ratón/día, y una respuesta medible con 80 µg.

Los ratones toleraron bien este régimen, excepto porque se presentó alguna pérdida de peso con la dosis más alta. Se discontinuó el tratamiento a los 13 días debido aun suministro limitado de EBI-23.

EJEMPLO 17

35 Tratamiento de tumores de próstata DU145 en ratones desnudos

Se investigó la acción de EBI-23 sobre tumores de próstata DU145 en ratones desnudos. Los ratones fueron tratados con 200 mg/ratón/día hasta el día 14 luego con 400 mg/ratón/día. Los resultados se muestran en las Figuras 6 y 7.

EJEMPLO 18

40 Inmunomodulación: inhibición de la reacción de linfocitos mezclados

45 Se añadieron las células linfoblastodes irradiadas con radiación gamma (LCL, células B transformadas con el virus de Epstein-Barr; 17.000) a linfocitos de sangre periférica humana (PBMC; 50.000 por placa de microtitulación), luego el fármaco, incubado a 37°C como anteriormente y marcado con [3H]-timidina el día 4. Se lisaron las células y lavaron sobre esteras de fibra de vidrio para recuento del centelleo. Se analizaron las mismas concentraciones de fármaco por toxicidad directa por medio de un ensayo sobre LCL de control (10.000 células/placa).

5 La MLR mide la habilidad de células T humanas normales para experimentar una respuesta proliferativa a alo antígenos expresados por una línea de células B que no proliferan. Un compuesto de control positivo, el fármaco inmunosupresor ciclosporina A utilizado clínicamente, inhibió completamente la MLR. Se encontró que EBI-23 inhibe la MLR con 1 µg/mL. Esto no fue debido a toxicidad general debido a que el crecimiento de las LCL de control no fue afectado.

10 La inhibición de la MLR por parte de EBI-23 con una dosis ligeramente superior al nivel requerido para inhibir el crecimiento celular sugiere que EBI-23 tiene potencial como fármaco inmunosupresor. Sin querer vincularse a ninguna teoría, tal reactividad, y en realidad la actividad contra el cáncer, puede surgir a nivel molecular a partir del potencial para sustitución beta por nucleófilos en el anillo de lactona. Tales nucleófilos podrían incluir grupos amino o tiol reactivos en proteínas celulares específicas, con especificidad conferida por la reactividad química y la cola alifática de miembros individuales de la familia EBI-23.

EJEMPLO 19

Se sometieron una cantidad de extractos de plantas a purificación por medio de HPLC con uno de los siguientes sistemas se separación por HPLC:

Columna:	Phenomenex luna de 5µm de 250 x 4,60 mm C18						
Flujo:	0,5 ml/min						
Sistema disolvente:	Metanol/agua						
Gradiente:							
Método:	EBA.M						
Tiempo (min)	0	20	40	50	51	55	
% de metanol	90	90	100	100	90	90	
EBC.M							
Tiempo (min)	0	10	40	55	56	65	
% de metanol	70	90	100	100	70	70	
EBB.M							
Tiempo (min)	0	30	40	45	50	51	55
% de metanol	85	90	90	100	100	85	85

15 Los compuestos aislados fueron analizados contra una cantidad de líneas de células cancerosas humanas y no humanas. Las líneas de células tumorales humanas fueron: MCF-7, MDA-MB-231 y T47D, cáncer de mama; DU145 y PC3, cáncer de próstata, C180-13S, cáncer de ovario; MM96L, D04, SkMel5, MM418c5, melanoma; HT29, cáncer de colon; K562 y HL60, leucemia. Las líneas de célula de ratón fueron la B 16 de melanoma de ratón y LK2 de carcinoma de células escamosas (SCC) inducidas por UV. Se utilizaron fibroblastos de prepucio neonatal (NFF) como células normales de control. Se cultivaron las células a 37°C en dióxido de carbono al 5%/aire, en medio RPMI 1640 que contenía suero de ternera fetal al 10%.

20

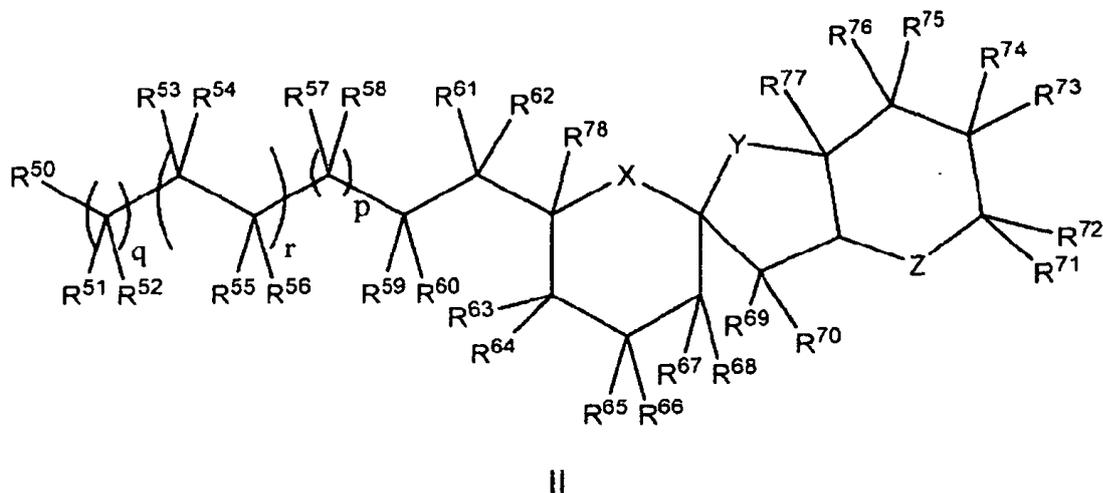
Los resultados se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Descripción y actividades anticáncer de los espiroacetales

Compuesto	Tiempo de retención por HPLC (min)	Método EB por HPLC	IC50 (µg/ml) para cada línea celular (dosis de fármaco que inhibe el crecimiento de las células en un 50%)												
			NFF	MCF7	T47D	DUI45	PC3	K562	C180-13S	MM96L	B16				
EBI-23			2	0.5		0.7	1.0	1.7	0.2	0.15	0.5				
EBI-24			0.8	0.2		0.7		0.6	0.75	1.3					
EBI-25			3	0.34		1		6.1	5	1.6					
EBI-42			> 10	6		> 10		> 10	6	-					
EBI-72	21.5	A	45	6			32			2.5					
EBI-73	10.7	A	6	1.7	6	2			7	1.7					
EB99_EBB_30.3	30.3	B	25	1.5	3			7	2		1.5				
EB99_EBB_33.3	33.3	B	4	2	0.3			3.5	0.3		0.3				
EB120_EBC_29.9	29.9	C	3	0.3	0.4		0.7	4	0.3		0.3			0.2	
EB116/11/5b_5-7.5	6	A	8	1	10	1.1				1					
EB116/11/5b_13-14	13.5	A	8	1.2	12	1.5		9							
EB116_EBA_16.3	16.3	A	1.1	0.9	1	1.2			0.7	1					
EB116_EBA_24.6	24.6	A	1.2	0.92	0.9	1.1			0.37	0.5					
EB116_EBA_32.2	32.2	A	1	1	1	1			0.1	0.11					
EB116_EBA_17.9	17.9	A	30	32			10.8			30					
EB116_EBA_38.2	38.2	A	6	1.1	2	8			1	1					
EB116_EBA_35.5	35.5	A	6	3			6			3.5					

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II):



en donde

5 X, Y y Z se seleccionan independientemente entre -O-, -S-, NH-, -N(alquilo C₁ - C₆)- y -CH₂-;

R⁵⁰ se selecciona entre -CH₃, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

10 R⁵¹, R⁵², R⁵⁷, R⁵⁸, R⁶¹, R⁶², R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹ y R⁷⁰ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R;

15 R⁵³ a R⁵⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R⁵⁴ y R⁵⁵ forman entre sí un doble enlace o son -O-; o R⁵³ y R⁵⁶ forman entre sí un grupo carbonilo;

20 R⁵⁹ y R⁶⁰ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R⁵⁹ y R⁶⁰ forman entre sí un grupo carbonilo;

25 R⁶³ a R⁶⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R⁶⁴ y R⁶⁵ forman entre sí un doble enlace o son -O-; o R⁶³ y R⁶⁶ forman entre sí un grupo carbonilo;

30 R⁷¹ y R⁷² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R⁷¹ y R⁷² forman entre sí un grupo carbonilo;

35 R⁷³ y R⁷⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, -C₁ - C₁₀ haloalquilo, -C₁ - C₁₀ dihaloalquilo, -C₁ - C₁₀ trihaloalquilo, -

COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R⁷⁴ y R⁷⁵ forman entre sí un doble enlace o son -O-; o R⁷³ y R⁷⁴ o R⁷⁵ y R⁷⁶ forman entre sí un grupo carbonilo;

R⁷⁷ y R⁷⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₁₀, alqueno C₂ - C₁₀ y alquino C₂ - C₁₀;

5 W se selecciona entre -O-, -S-, -NH- y -N(alquilo C₁ - C₆)-;

R se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilalquilo, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀ y trihaloalquilo C₁ - C₁₀;

p y q son independientemente 0 o 1; y

10 r es un entero de 1 a 8;

en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido;

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, aceptable para uso agrícola o como pesticida.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

X, Y y Z se seleccionan independientemente entre -O- y -S-;

15 R⁵⁰ se selecciona entre -CH₃, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

R⁵¹, R⁵², R⁵⁷, R⁵⁸, R⁶¹, R⁶², R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹ y R⁷⁰ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R;

20 R⁵³ a R⁵⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₃ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R⁵⁴ y R⁵⁵ forman entre sí un doble enlace o -O-;

25 R⁵⁹ es hidrógeno y R⁶⁰ se selecciona entre -OH, -O-alquilo C₁ - C₁₀, -O-alqueno C₂ - C₁₀, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heterociclilo, -O-heteroarilo, -O-alquilocicloalquilo C₁ - C₁₀, -O-alquilarilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheterociclilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheteroarilo C₁ - C₁₀ y -OC(O)R; o R⁵⁹ y R⁶⁰ forman entre sí un grupo carbonilo;

30 R⁶³ y R⁶⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₁ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R;

35 R⁶⁵ es hidrógeno y R⁶⁶ se selecciona entre -OH, -O-alquilo C₁ - C₁₀, -O-alqueno C₂ - C₁₀, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heterociclilo, -O-heteroarilo, -O-alquilocicloalquilo C₁ - C₁₀, -O-alquilarilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheterociclilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheteroarilo C₁ - C₁₀ y -OC(O)R; o R⁶⁵ y R⁶⁶ forman entre sí un grupo carbonilo; o R⁶⁴ y R⁶⁵ forman entre sí un doble enlace;

40 R⁷¹ es hidrógeno y R⁷² se selecciona entre -OH, -O-alquilo C₁ - C₁₀, -O-alqueno C₂ - C₁₀, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heterociclilo, -O-heteroarilo, -O-alquilocicloalquilo C₁ - C₁₀, -O-alquilarilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheterociclilo C₁ - C₁₀, -O-alquilheteroarilo C₁ - C₁₀ y -OC(O)R; o R⁷¹ y R⁷² forman entre sí un grupo carbonilo;

45 R⁷³ a R⁷⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁ - C₂₀, alqueno C₂ - C₂₀, alquino C₂ - C₂₀, cicloalquilo C₃ - C₈, arilo C₆ - C₁₄, heteroarilo C₅ - C₁₄, heterociclilo C₃ - C₁₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo C₁ - C₁₀, dihaloalquilo C₁ - C₁₀, trihaloalquilo C₁ - C₁₀, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R⁷⁴ y R⁷⁵ forman entre sí un doble enlace o -O-;

R^{77} y R^{78} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo $C_1 - C_{10}$;

W se selecciona entre -O-, -S-, -NH- y -N(alquilo $C_1 - C_6$);

R se selecciona entre hidrógeno, alquilo $C_1 - C_{20}$, alquenilo $C_2 - C_{20}$, alquinilo $C_2 - C_{20}$, cicloalquilo $C_3 - C_8$, arilo $C_6 - C_{14}$, heteroarilo $C_5 - C_{14}$, heterociclilo $C_3 - C_{14}$, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, haloalquilo $C_1 - C_{10}$, dihaloalquilo $C_1 - C_{10}$ y trihaloalquilo $C_1 - C_{10}$;

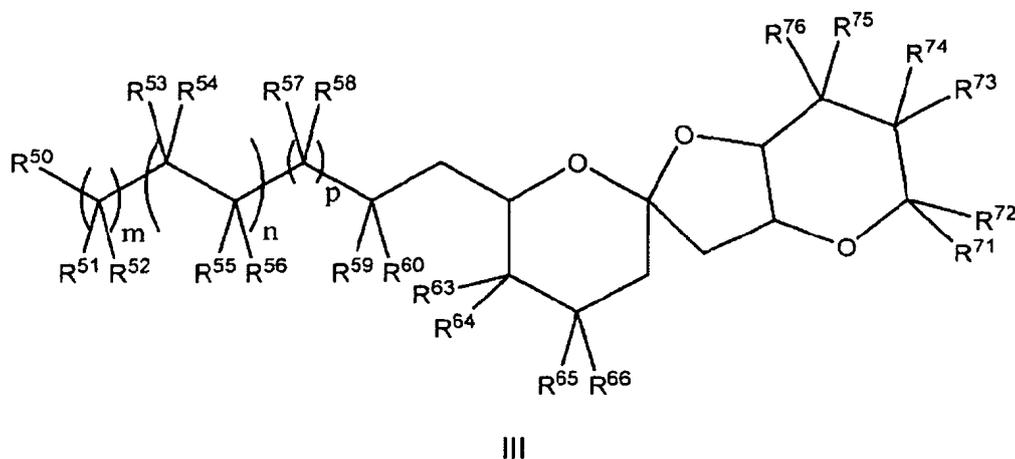
p y q son 0 o 1; y

r es un entero de 1 a 8;

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido;

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, aceptable para uso agrícola o como pesticida.

10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (III):



en donde:

R^{50} se selecciona entre $-CH_3$, cicloalquilo $C_3 - C_8$, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

15 R^{51} , R^{52} , R^{57} y R^{58} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo $C_1 - C_{20}$, alquenilo $C_2 - C_{20}$, alquinilo $C_2 - C_{20}$, cicloalquilo $C_3 - C_8$, arilo $C_6 - C_{14}$, heteroarilo $C_5 - C_{14}$, heterociclilo $C_3 - C_{14}$, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, alcoxilalquilo, halo, $-CN$, $-NO_2$, haloalquilo $C_1 - C_{10}$, dihaloalquilo $C_1 - C_{10}$, trihaloalquilo $C_1 - C_{10}$, $-COR$, $-CO_2R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-NROR$, $-ON(R)_2$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SO_3R$, $-SON(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3N(R)_2$, $-P(R)_3$, $-P(O)(R)_3$, $-OSi(R)_3$, $-OB(R)_2$, $-C(O)R$ y $-OC(O)R$;

20 R^{53} a R^{56} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo $C_1 - C_{20}$, alquenilo $C_2 - C_{20}$, alquinilo $C_2 - C_{20}$, cicloalquilo $C_3 - C_8$, arilo $C_6 - C_{14}$, heteroarilo $C_5 - C_{14}$, heterociclilo $C_3 - C_{14}$, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, alcoxilalquilo, halo, $-CN$, $-NO_2$, haloalquilo $C_1 - C_{10}$, dihaloalquilo $C_1 - C_{10}$, trihaloalquilo $C_1 - C_{10}$, $-COR$, $-CO_2R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-NROR$, $-ON(R)_2$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SO_3R$, $-SON(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3N(R)_2$, $-P(R)_3$, $-P(O)(R)_3$, $-OSi(R)_3$, $-OB(R)_2$, $-C(O)R$ y $-OC(O)R$; o R^{54} y R^{55} forman entre sí un doble enlace o $-O-$;

25 R^{59} es hidrógeno y R^{60} se selecciona entre $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquenilo $C_2 - C_{10}$, $-O$ -cicloalquilo, $-O$ -arilo, $-O$ -heterociclilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ -alquilocicloalquilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilarilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilheterociclilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilheteroarilo $C_1 - C_{10}$ y $-OC(O)R$; o R^{59} y R^{60} forman entre sí un grupo carbonilo;

R^{63} y R^{64} hidrógeno;

30 R^{65} es hidrógeno y R^{66} se selecciona entre $-OH$, $-O$ -alquilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquenilo $C_2 - C_{10}$, $-O$ -cicloalquilo, $-O$ -arilo, $-O$ -heterociclilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ -alquilocicloalquilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilarilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilheterociclilo $C_1 - C_{10}$, $-O$ -alquilheteroarilo $C_1 - C_{10}$ y $-OC(O)R$; o R^{65} y R^{66} forman entre sí un grupo carbonilo; o R^{64} y R^{65} forman entre sí un doble enlace;

- R^{71} es hidrógeno y R^{72} se selecciona entre -OH, -O-alquilo $C_1 - C_{10}$, -O-alqueno $C_2 - C_{10}$, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heterociclilo, -O-heteroarilo, -O-alquilocicloalquilo $C_1 - C_{10}$, -O-alquilarilo $C_1 - C_{10}$, -O-alquilheterociclilo $C_1 - C_{10}$, -O-alquilheteroarilo $C_1 - C_{10}$ y -OC(O)R; o R^{71} y R^{72} forman entre sí un grupo carbonilo;
- 5 R^{73} a R^{76} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo $C_1 - C_{20}$, alqueno $C_2 - C_{20}$, alquino $C_2 - C_{20}$, cicloalquilo $C_3 - C_8$, arilo $C_6 - C_{14}$, heteroarilo $C_5 - C_{14}$, heterociclilo $C_3 - C_{14}$, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclicilalquilo, alcoxilalquilo, halo, -CN, -NO₂, haloalquilo $C_1 - C_{10}$, dihaloalquilo $C_1 - C_{10}$, trihaloalquilo $C_1 - C_{10}$, -COR, -CO₂R, -OR, -SR, -N(R)₂, -NROR, -ON(R)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -SON(R)₂, -SO₂N(R)₂, -SO₃N(R)₂, -P(R)₃, -P(O)(R)₃, -OSi(R)₃, -OB(R)₂, -C(W)R y -WC(W)R; o R^{74} y R^{75} forman entre sí un doble enlace o -O-;
- 10 R se selecciona entre hidrógeno, alquilo $C_1 - C_{20}$, alqueno $C_2 - C_{20}$, alquino $C_2 - C_{20}$, cicloalquilo $C_3 - C_8$, arilo $C_6 - C_{14}$, heteroarilo $C_5 - C_{14}$, heterociclilo $C_3 - C_{14}$, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclicilalquilo, haloalquilo $C_1 - C_{10}$, dihaloalquilo $C_1 - C_{10}$ y trihaloalquilo $C_1 - C_{10}$;
- p y q son 0 o 1; y
- r es un entero de 1 a 8;
- en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido;
- 15 o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, aceptable para uso agrícola o como pesticida.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X, Y y Z son oxígeno.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{50} es -CH₃, fenilo o heteroarilo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{51} , R^{52} , R^{57} y R^{58} son hidrógeno.
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{53} a R^{56} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$, -CO- alquilo $C_1 - C_6$, -CO₂H, CO₂-alquilo $C_1 - C_6$, -OH, -O- alquilo $C_1 - C_6$ y -OC(O) alquilo $C_1 - C_6$ alquilo o R^{54} y R^{55} tomados juntos forman un doble enlace o -O-.
- 25 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{59} es hidrógeno y R^{60} se selecciona entre -OH, -O-alquilo $C_1 - C_{10}$, -O- alqueno $C_2 - C_{10}$, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heterociclilo, -O-heteroarilo, -O- alquilocicloalquilo $C_1 - C_{10}$, -O-alquilarilo $C_1 - C_{10}$, -O- alquilheterociclilo $C_1 - C_{10}$, -O-alquilheteroarilo $C_1 - C_{10}$ y -OC(O)R; o R^{59} y R^{60} tomados juntos forman un grupo carbonilo.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{61} , R^{62} , R^{67} , R^{68} , R^{69} y R^{70} son hidrógeno.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{63} y R^{64} son hidrógeno.
- 30 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{65} es hidrógeno y R^{66} se selecciona entre -OH, -O-alquilo $C_1 - C_{10}$, -O- alqueno $C_2 - C_{10}$, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heterociclilo, -O-heteroarilo, -O- alquilocicloalquilo $C_1 - C_{10}$, -O- alquilarilo $C_1 - C_{10}$, -O- alquilheterociclilo $C_1 - C_{10}$, -O- alquilheteroarilo $C_1 - C_{10}$ y -OC(O)R; o R^{59} y R^{60} tomados juntos forman un grupo carbonilo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{64} y R^{65} forman un doble enlace.
- 35 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{71} es hidrógeno y R^{72} se selecciona entre -OH, -O-alquilo $C_1 - C_{10}$, -O- alqueno $C_2 - C_{10}$, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heterociclilo, -O-heteroarilo, -O- alquilocicloalquilo $C_1 - C_{10}$, -O- alquilarilo $C_1 - C_{10}$, -O- alquilheterociclilo $C_1 - C_{10}$, -O- alquilheteroarilo $C_1 - C_{10}$ y -OC(O)R; o R^{71} y R^{72} tomados juntos forman un grupo carbonilo.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{73} , R^{74} , R^{75} y R^{76} son hidrógeno, o R^{73} y R^{76} son hidrógeno y R^{74} y R^{75} tomados juntos forman un doble enlace o -O-.
- 40 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^{77} y R^{78} son independientemente hidrógeno o metilo.
16. Una composición farmacéutica, agrícola o pesticida que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable, aceptable para agricultura o como pesticida.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo para uso en un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición.

- 5 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana; un método para el tratamiento o prevención de una infección parasitaria; un método para el tratamiento o prevención de una infección por protozoarios; un método para el tratamiento o prevención de un trastorno inflamatorio; o un método de diuresis.
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular.
- 10 20. Un compuesto para uso en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicho método comprende además la administración de un segundo fármaco quimioterapéutico.
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para el control de plagas en un individuo humano o animal infestado con la plaga.
- 15 22. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en un método como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21.
23. Un método para controlar plagas en un ambiente agrícola, doméstico o industrial infestado con la plaga que comprende la aplicación al ambiente de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o de una sal del mismo aceptable para la agricultura o como pesticida.

Fig. 1

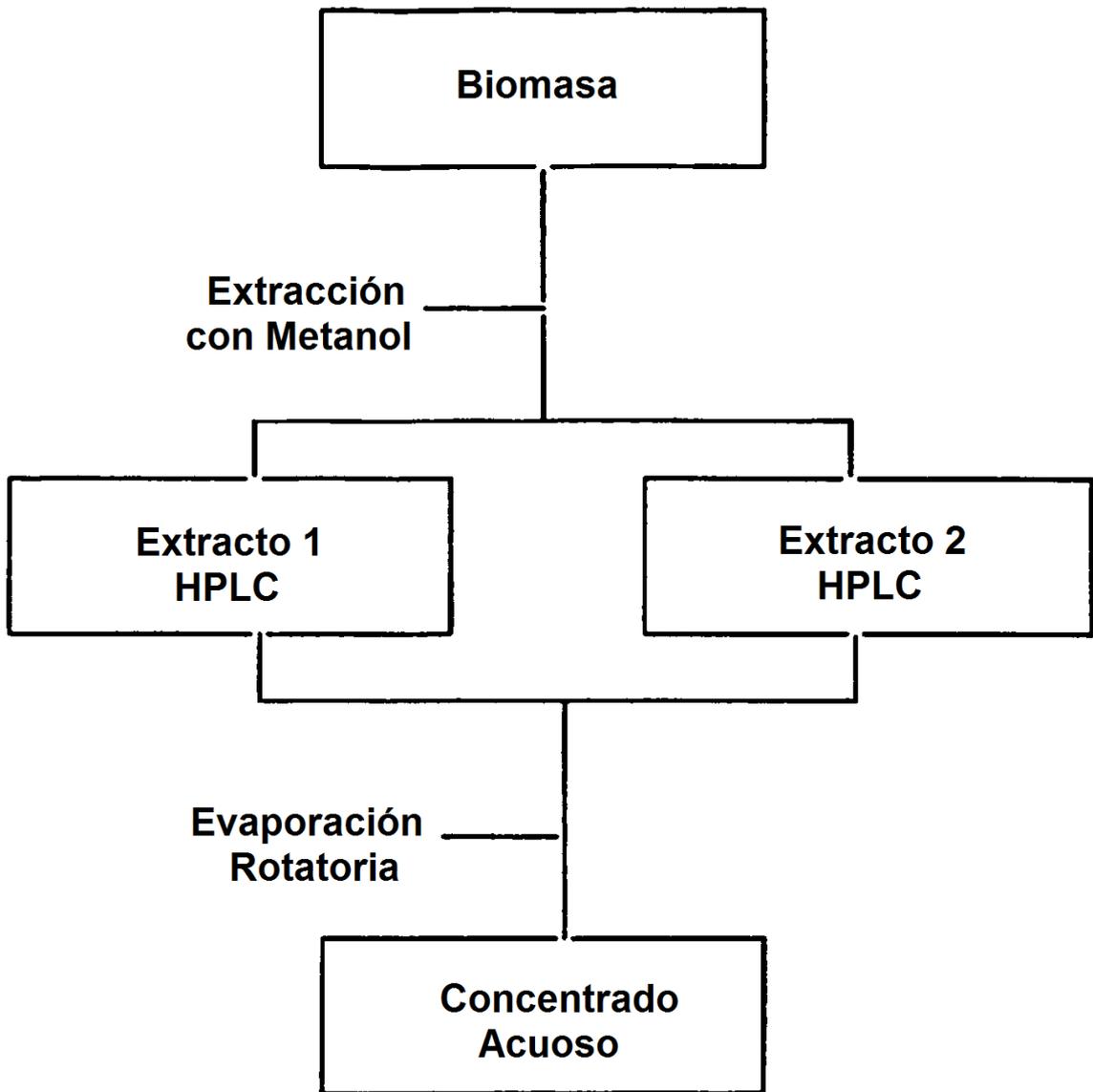


Fig. 2A

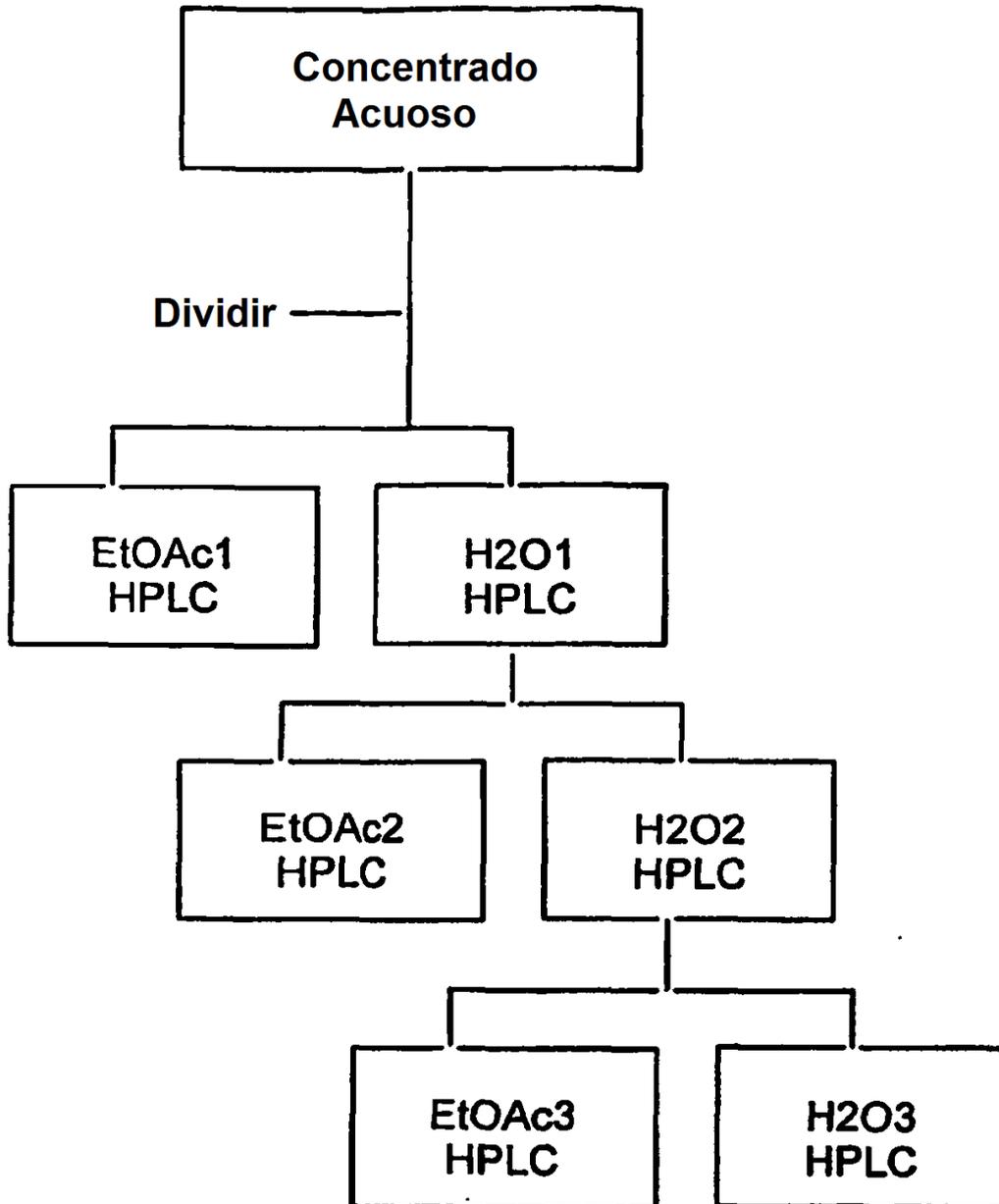


Fig. 2B

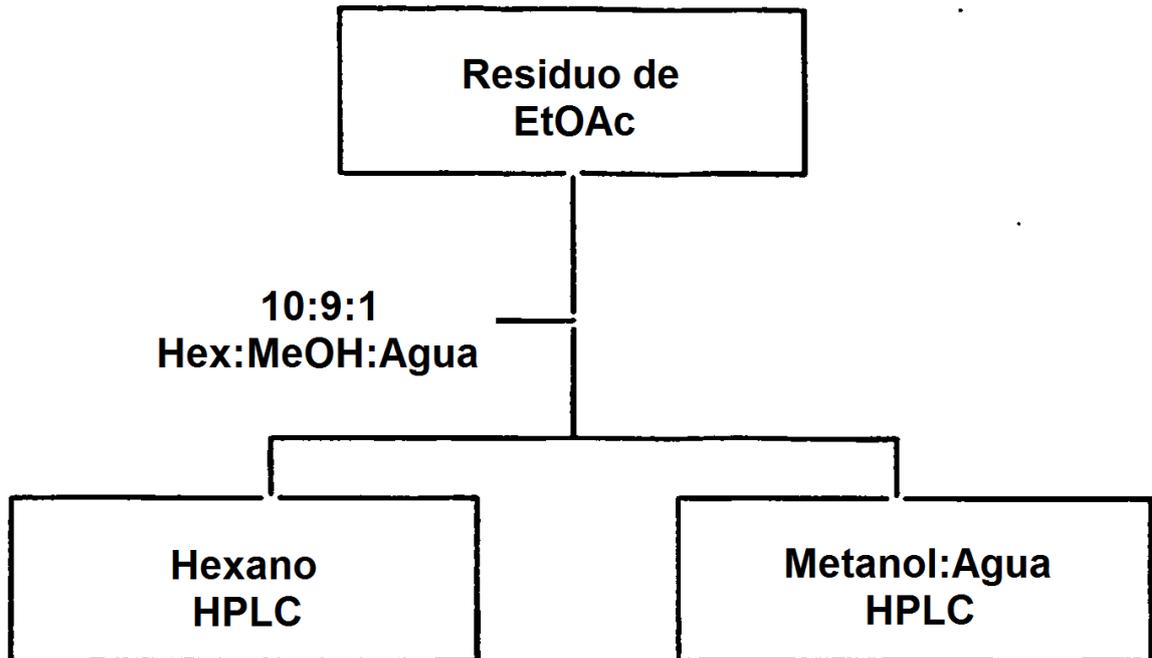


Fig. 3

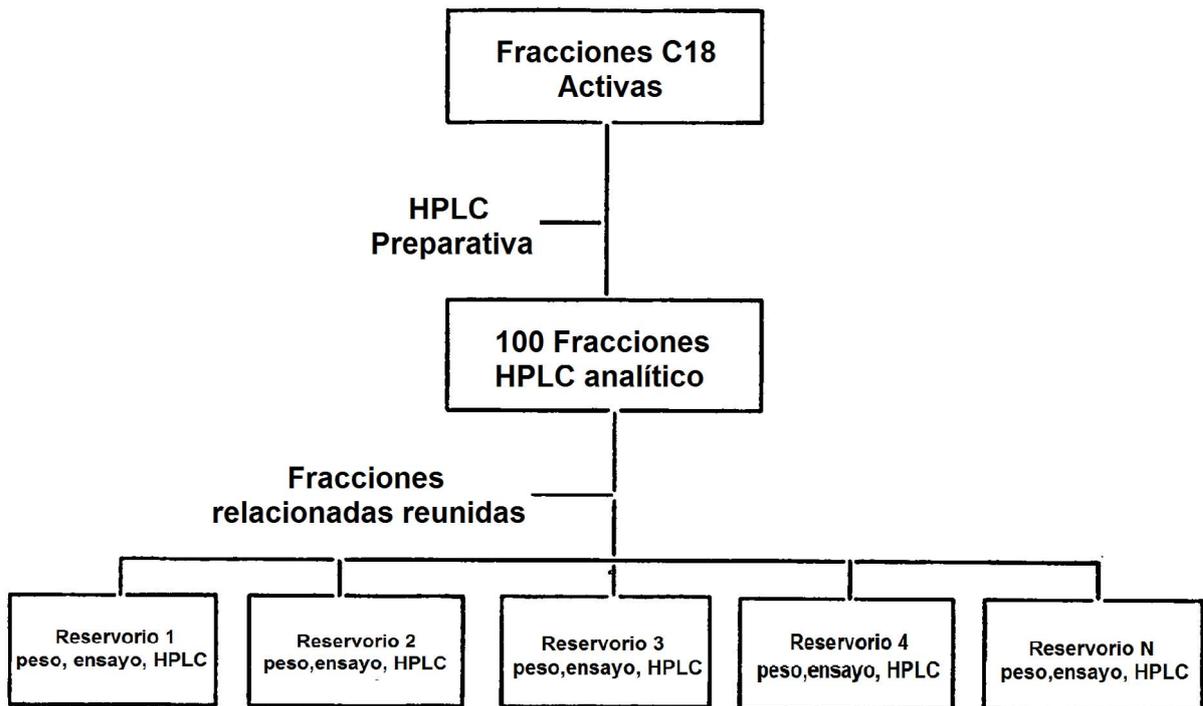


Fig. 5

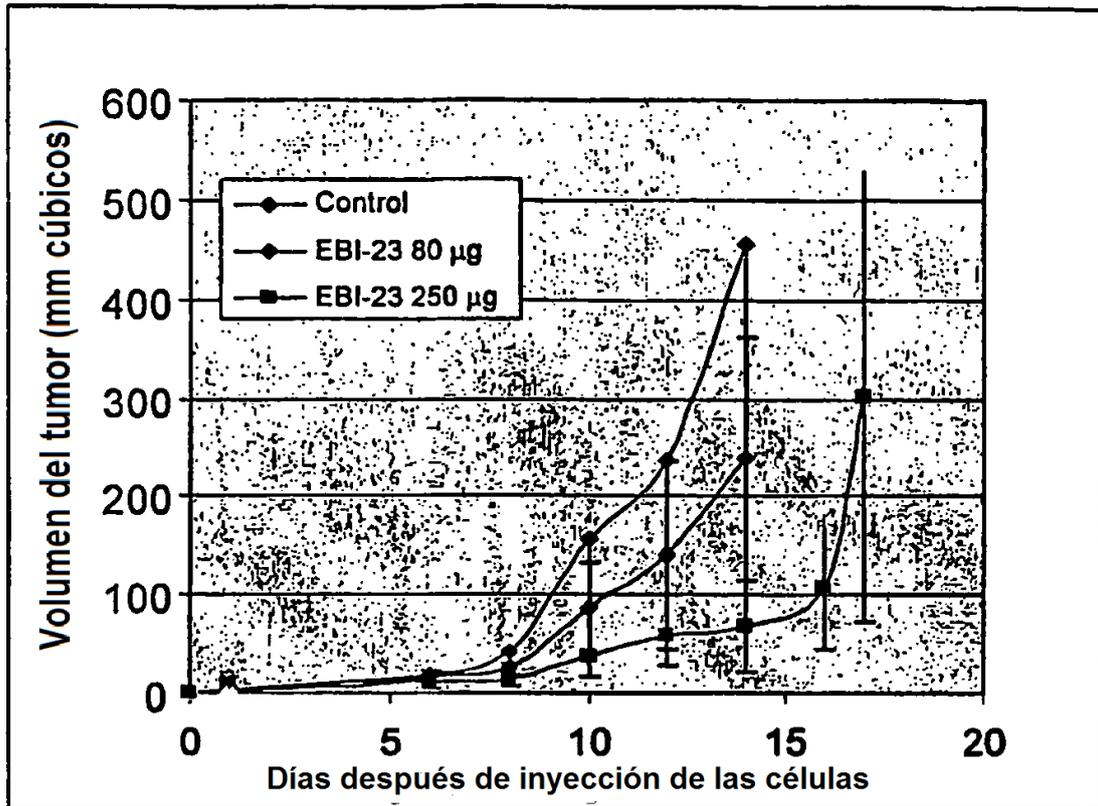


Fig. 6

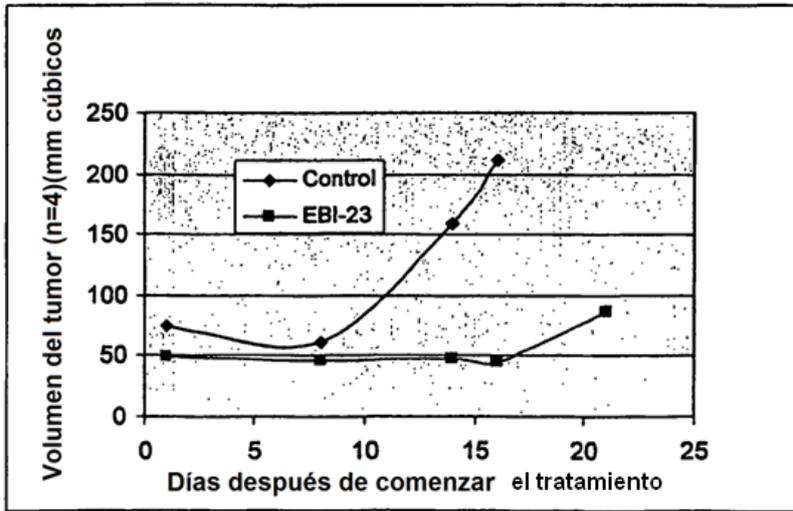


Fig. 7

