

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 077**

51 Int. Cl.:

**C07C 255/37** (2006.01)

**C07C 69/16** (2006.01)

**C07C 59/52** (2006.01)

**C07C 43/215** (2006.01)

**C07C 39/21** (2006.01)

**C07D 333/16** (2006.01)

**C07D 307/42** (2006.01)

**C07D 213/30** (2006.01)

**A61K 31/05** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2002 E 02716007 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 1368306**

54 Título: **Nuevos derivados 1,2-difeniletano para el tratamiento de enfermedades inmunológicas**

30 Prioridad:

**18.01.2001 US 262074 P**

**18.09.2001 US 322735 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.04.2013**

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)  
Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:

**CHEN, GENHUI;  
LIU, WEI;  
LI, JIANXIONG y  
WEBSTER, MALCOLM, JOHN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 401 077 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

Nuevos derivados 1,2-difeniletano para el tratamiento de enfermedades inmunológicas.

**Antecedentes de la invención**

5 Se ha demostrado que los derivados de estilbeno tienen un amplio espectro de actividades y que están distribuidos ampliamente en la naturaleza como constituyentes naturales de las plantas. Existe un interés creciente en los derivados de estilbeno debido a un espectro de actividades que se han observado en algunos de los estilbenos naturales así como en algunos de los sintéticos. Las actividades incluyen actividad de antibiótico (Hu, K., et al., Canadian Journal of Microbiology, 1998, 44, 1072), antileucémica (Mannila, et al., Phytochemistry, 1993, 33, 813) carcinostática (EP 641.767) e inhibidora de la proteína tirosina quinasa (Thakkar, K.; et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 2950). Con el aislamiento de 5-(2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol de la especie bacteriana *Photobacterium*, se ha diseñado y sintetizado una serie de sus análogos como agentes o ingredientes útiles para tratar la inflamación y psoriasis y para interferir con la proteína quinasa (Webster et al. WO 01/42231).

WO 01/95859 A2 describe análogos heterocíclicos de compuestos difeniletano que son eficaces en la disminución del nivel de glucosa sanguínea, insulina sérica, niveles de triglicéridos y ácidos grasos libres.

15 WO 00/26167 A2 describe análogos bi-aromáticos de la vitamina D que son útiles en el campo de la dermatología, tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes.

EP 0 245 825 A1 se refiere a isoxazoles, pirazoles e isotiazoles sustituidos en 3,5 que tienen actividad inhibidora de 5-lipooxigenasa o ciclooxigenasa.

20 Está bien establecido que los linfocitos T (células T) juegan un papel importante en la regulación de la respuesta inmunitaria. Las células T están muy asociadas con una amplia variedad de citoquinas tales como interleuquinas (IL), factores de necrosis tumoral (TNF), interferones (IFN) y colonia de granulocitos macrófagos. La activación y proliferación de las células T, y las citoquinas asociadas con ellas, median un amplio espectro de actividades fisiológicas en el sistema inmunológico y en la inflamación patogénica. Por ejemplo, los inhibidores de determinadas IL son potencialmente beneficiosos para las enfermedades predominantes de Th2, mientras que los inhibidores de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  son útiles para el tratamiento de enfermedades inmunológicas inducidas por Th1.

30 Los macrófagos con componentes muy importantes del sistema de defensa del huésped, pero también están implicados en el desarrollo del daño tisular durante la inflamación en algunas enfermedades humanas. Los antagonistas eficaces pueden boquear los síntomas subsiguientes (enrojecimiento de la piel, edema, dolor y disfunción) de la inflamación. La expresión de CD86, la producción de óxido nítrico y TNF- $\alpha$  son indicadores experimentales de la función de los macrófagos *in vivo*. La expresión de CD86 por las células presentadoras de antígeno incluyendo las células dendríticas, macrófagos y células B activadas es necesaria para la interacción con CD28 de las células T, que es necesario para que las células T se activen completamente. El óxido nítrico es un producto de los macrófagos microbiológicamente potente. TNF- $\alpha$  es una citoquina pro-inflamatoria importante en el reclutamiento y estimulación de las células inflamatorias.

35 Los neutrófilos predominan sobre otros tipos celulares en muchas variantes de afecciones inflamatorias agudas y crónicas. IL-8 es una quimioquina producida por los neutrófilos que además de ser quimiotáctica para los monocitos y otros leucocitos, también activa a los neutrófilos. La regulación a la baja de la generación de IL-8 por los neutrófilos puede representar un mecanismo de retroregulación negativa que ayuda a controlar la actividad inflamatoria de los neutrófilos mediante la prevención de más reclutamiento y activación de los neutrófilos.

40 Algunas citoquinas median una respuesta inflamatoria e inmunológica amplia como resultado de infección o daño y/o otros factores. Otras citoquinas tienen funciones más específicas. La interacción compleja de estas múltiples diferentes funciones de las citoquinas con las células inmunitarias es esencial para la función inmunológica apropiada y óptima. La activación de las células T es frecuentemente el evento iniciador en muchas de las enfermedades inmunológicas, inflamatorias y autoinmunes. De acuerdo con esto, los compuestos que puedan interferir eficazmente con la formación de las citoquinas tienen utilidad en la prevención y tratamiento de los trastornos relacionados.

45 IL-2, una proteína de 15-kDa, es secretada por las células T después de la estimulación con el antígeno y se requiere para la capacidad de respuesta inmunitaria normal. IL-2 estimula la proliferación y activación de las células B y T y es una citoquina potente que puede dar lugar a la activación y proliferación celular. Los receptores de IL-2 se encuentran en las células B activadas, monocitos tratados con lipolisacárido y muchas células T. Los estudios clínicos han mostrado que la interferencia con la actividad de IL-2 suprime eficazmente la respuesta inmunitaria *in vivo* [T.A. Waldmann, Immunol. Today, 14, 270, (1993)].

50

Una de las demás citoquinas es interleuquina-8 (IL-8), que se ha mostrado que es una sustancia potente para iniciar y mantener las reacciones inflamatorias. IL-8 también se conoce con los nombres péptido activador de neutrófilos o péptido activador de neutrófilos derivado de monocitos. Atrae a los neutrófilos por quimiotaxis y desencadena la liberación de mieloperoxidasa. Se cree que IL-8 está asociada con enfermedades tales como psoriasis, reacciones alérgicas, afecciones reumáticas e inflamaciones de la piel y los pulmones.

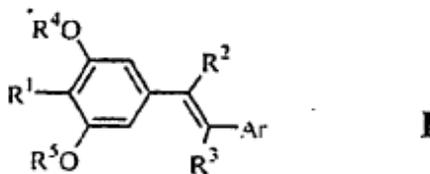
IFN- $\gamma$  es un miembro de la familia de los interferones y se produjo originariamente después de la inducción mitogénica de linfocitos. IFN- $\gamma$  es secretado por células Th1 CD4+, células CD8, células T gamma/delta y células asesinas naturales activadas. Juega un papel en la activación de los linfocitos para aumentar los efectos anti-microbianos y anti-tumorales. Además, juega un papel en la regulación de la proliferación, diferenciación y respuesta de los subconjuntos de linfocitos.

IFN- $\gamma$  es sintetizado por los linfocitos en respuesta a mitógenos e induce la expresión de antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) Clase II. IFN- $\gamma$  promueve varios aspectos pro-inflamatorios de las respuestas inmunitarias incluyendo la regulación al alza de MHC. Para varias enfermedades autoinmunes, el proceso inflamatorio asociado con la enfermedad está asociado con una disponibilidad incrementada de IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  puede tener un fuerte impacto en la progresión o resolución de la enfermedad autoinmune, acciones que pueden ser específicas para una afección particular.

Los agentes que modulan las actividades de estas células y las actividades de las citoquinas asociadas son muy útiles para la ciencia y la medicina. Ahora hemos encontrado muchos compuestos estilbeno nuevos y hemos mostrado que estos compuestos nuevos tienen efecto en los linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y mastocitos y median una variedad de actividades inmunológicas e inflamatorias. De acuerdo con esto, la invención proporciona nuevos compuestos, su uso, composición farmacéutica y proceso para producir estos compuestos.

### Resumen de la invención

La invención proporciona nuevos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos de Fórmula I



en la que R<sup>1</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o aralquilo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en a). H, b). alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o aralquilo, c). Halo, d). CN, e). COOR<sup>6</sup>, f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, g). S(O)<sub>2</sub>N R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, h). COR<sup>9</sup>, i). OR<sup>10</sup>, j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, n= 0-2, y k). grupos cíclicos o heterocíclicos. R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en a). H, b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, y c). Acilo. R<sup>6</sup> se selecciona de a). H, b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo. R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en a). H, b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo. R<sup>9</sup> se selecciona de a). H, b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y c). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>. R<sup>10</sup> se selecciona de a). H, b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y c). Acilo. R<sup>11</sup> se selecciona de a). H y b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo. Ar se selecciona de a). fenilo con la condición de que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no pueden ser H simultáneamente. b). anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene O, S y/o N y c). anillo heterocíclico de seis miembros que contiene O, S y/o N. Ar se selecciona de a). fenilo con la condición de que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no pueden ser H simultáneamente; b). anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene O, S y/o N, c). anillo heterocíclico de seis miembros que contiene O, S y/o N.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de Fórmula I como moduladores de las células T, neutrófilos, macrófagos y sus citoquinas asociadas y particularmente como agentes para tratar enfermedades inflamatorias y auto-inmunes. Esta invención también se refiere a la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y/o sal de éste. Además, esta invención se refiere al proceso para preparar los compuestos de Fórmula I.

### Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona compuestos de la Fórmula general I anterior. Los ejemplos de R<sup>1</sup> son grupos seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o aralquilo. Los ejemplos de sustituyentes para R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en a). H, b). alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o aralquilo, c). Halo, d). CN, e). COOR<sup>6</sup>, f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, g). S(O)<sub>2</sub>N R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, h). COR<sup>9</sup>, i). OR<sup>10</sup>, j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, n= 0-2, y k). grupo cíclico o heterocíclico. Los ejemplos de sustituyentes para R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en a). H, b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, y c). Acilo. Los ejemplos de sustituyentes para R<sup>6</sup> se seleccionan de a). H, b).

- alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo. Los ejemplos de sustituyentes para R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en a). H, b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo. Los ejemplos de sustituyentes para R<sup>9</sup> se seleccionan de a). H, b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y c). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>. Los ejemplos de sustituyentes para R<sup>10</sup> se seleccionan de a). H, b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y c). Acilo. Los ejemplos de sustituyentes para R<sup>11</sup> se seleccionan de a). H y b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo. Ar se selecciona de a). fenilo con la condición de que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no pueden ser H simultáneamente. b). anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene O, S y/o N y c). anillo heterocíclico de seis miembros que contiene O, S y/o N. Los ejemplos de sustituyente en Ar se seleccionan independientemente de a). H, b). alquilo, alqueno, alquino, arilo o aralquilo, c). Halo, d). CN, e). COOR<sup>6</sup>, f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, g). S(O)<sub>2</sub>N R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, h). COR<sup>9</sup>, i). OR<sup>10</sup>, j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, n= 0-2 y k). grupo cíclico o heterocíclico.
- 5
- 10 Los compuestos de la presente invención tienen isómeros *trans* y *cis* (*E* y *Z*). Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos, tales como los que pueden existir incluyendo formas *trans*, *cis*, se contemplan en el alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, carecer sustancialmente de otros isómeros o pueden estar mezclados.
- 15 Los compuestos preferidos son aquellos en los que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, metilo y acetilo. Los compuestos particularmente preferidos son aquellos en los que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, metilo y acetilo. Los compuestos altamente preferidos son los siguientes:
- 5-(1-Bencil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (1).
- 5-[1-(4-Metilbencil)-2-(4-metilfenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (2).
- 5-[1-(3-Fluorobencil)-2-(3-fluorofenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (3).
- 20 5-[1-(3,5-Difluorobencil)-2-(3,5-difluorofenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (4).
- 5-(1-Metil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (5).
- 2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo (6).
- 2-(3,5-Dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo (7).
- 5-(2,2-Difeniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (8).
- 25 3-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropenilnitrilo (9).
- 3-(3,5-Dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropenilnitrilo (10).
- 1-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropeno (11).
- 5-(2-Metil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (12).
- 1-(3,5-Dimetoxifenil)-2-fenilpropeno (13).
- 30 5-(2-Metil-2-feniletetil)-1,3-bencenodiol (14).
- 2-[2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)etenil]piridina (15).
- Hidrocloruro de 2-[2-(3,5-dihidroxi-4-*i*-propilfenil)etenil]piridina (16).
- 2-[2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)etenil]tiofeno (17).
- 2-*i*-Propil-5-(2-tiofeno-2-iletetil)-1,3-bencenodiol (18).
- 35 2-[2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)etenil]furano (19).
- Diacetato de 5-(2-metil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (20).
- Ácido 2-(3,5-dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-3-fenilpropenoico (21).
- Ácido 3-(3,5-dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropenoico (22).
- 40 Los compuestos de la presente invención forman sales. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención incluyen sales. El término "sales", tal y como se usa en la presente memoria, indica sales acidas y/o básicas, formadas con ácidos y bases inorgánicos y/o orgánicos. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, clorhídrico, sulfúrico, nítrico,

bencenosulfónico, acético, maleico, tartárico y semejantes que son farmacéuticamente aceptables. Un experto en la técnica sabe bien que una sal apropiada se elige tomando como base la estabilidad física y química, fluidez, hidroscolopidad y solubilidad. Aunque se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, particularmente cuando los compuestos de la invención se emplean como medicamentos, otras sales encuentran utilidad, por ejemplo, en el procesamiento de estos compuestos, o cuando se contemplan usos de un tipo distinto al medicamento.

Según otro aspecto de esta invención, los compuestos de esta presente invención de Fórmula I son útiles como moduladores de las células T, neutrófilos, macrófagos y sus citoquinas asociadas, son útiles en afecciones mediadas por estas células y citoquinas. Las indicaciones para las que los compuestos inventivos son útiles, incluyen en particular, afecciones autoinmunes e inflamatorias y afecciones asociadas con o resultantes de rechazo de trasplantes. El uso de los compuestos de la presente invención incluye el tratamiento (incluyendo mejora, reducción, eliminación o cura de la etiología o síntomas) y/o prevención (incluyendo restricción sustancial o completa, profilaxis o evitación) de trastornos asociados con las actividades mencionadas anteriormente. Dicho uso se ejemplifica por, pero no está limitado a, el tratamiento o prevención de un espectro de trastornos tales como: rechazo de trasplantes [tales como trasplante de órganos, trasplante agudo o heteroinjerto u homoinjerto (tal como se emplea en el tratamiento de quemaduras)]; protección frente a daño isquémico o por reperfusión tal como daño isquémico o por reperfusión que se produce durante el trasplante de órganos, infarto de miocardio, ictus u otras causas; inducción de la tolerancia a trasplante; artritis (tal como artritis reumatoide, artritis psoriásica u osteoartritis); esclerosis múltiple; enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; lupus (lupus sistémico eritematoso); enfermedad de injerto frente a huésped; enfermedades de hipersensibilidad mediadas por células T, incluyendo hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad de tipo retardado y enteropatía sensible al gluten (enfermedad Celíaca); psoriasis; dermatitis por contacto (incluyendo la debida a hiedra venenosa); tiroiditis de Hashimoto; síndrome de Sjogren; Hipertiroidismo Autoinmune, tal como Enfermedad de Graves; enfermedad de Addison (enfermedad autoinmune de las glándulas adrenales); enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune); alopecia autoinmune; anemia perniciosa; vitiligo; hipopituitarismo autoinmune; síndrome de Guillain-Barre; otras enfermedades autoinmunes; glomerulonefritis, enfermedad del suero; urticaria; enfermedades alérgicas tales como alergias respiratorias (asma, fiebre del heno, rinitis alérgica) o alergias cutáneas; escleraciema; micosis fúngicas; respuestas inflamatorias agudas (tal como síndrome de estrés respiratorio agudo y daño por isquemia/reperfusión); dermatomiositis; alopecia areata; dermatitis actínica crónica; eczema; enfermedad de Behcet; Pustulosis palmoplantar; Pioderma gangrenoso; síndrome de Sezary; dermatitis atópica; esclerosis sistémica; morfea y diabetes, restenosis, adhesiones quirúrgicas, tuberculosis y enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas (por ejemplo, asma, pneumoconiosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pólipos nasales y fibrosis pulmonar).

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos inventivos para el tratamiento y prevención de los trastornos mencionados anteriormente tales como atópico. Además, los compuestos de la presente invención son útiles en la desgranulación de mastocitos y basófilos que juega un papel importante en el asma, rinitis alérgica y otras enfermedades alérgicas. Los compuestos de la presente invención que bloquean la activación de los neutrófilos son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de daño por isquemia y reperfusión.

Los compuestos de la presente invención inhiben la desgranulación inducida y esta capacidad resulta en una actividad anti-inflamatoria adicional para los presentes compuestos más allá de su efecto en las células T y los neutrófilos. En particular, los presentes compuestos son valiosos para el tratamiento del asma, rinitis alérgica y otros casos de enfermedad alérgica. La actividad combinada de los presentes compuestos frente a los macrófagos, neutrófilos y células T también puede ser valiosa en el tratamiento de cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente. En una realización particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de los trastornos ejemplares mencionados anteriormente independientemente de su etiología, por ejemplo, para el tratamiento de rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus, lupus sistémico eritematoso, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por células T, psoriasis, restenosis, adhesiones quirúrgicas, tuberculosis y enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas (por ejemplo, asma, pneumoconiosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pólipos nasales y fibrosis pulmonar). Tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, cáncer, dermatitis por contacto, enfermedad alérgica tal como rinitis alérgica, asma, daño isquémico o por reperfusión o dermatitis atópica.

La presente invención proporciona el uso de los compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes terapéuticos. Otros agentes terapéuticos conocidos para los expertos en la técnica, tales como ciclosporina A, FK506 y rapamicina, pueden emplearse con los compuestos inventivos en la presente invención. En el uso de la presente invención, dicho o dichos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración del o de los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de Fórmula I capaces de tratar los trastornos mencionados anteriormente en una cantidad eficaz por lo tanto y en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener

otros agentes que son conocidos para los expertos en la técnica y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, saporíferos, etc.) según técnicas tales como las que son muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso sistémico, oral y/o tópico. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. Esta preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butano diol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles, fijados como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier mezcla de aceite fijado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de Fórmula I también pueden formularse en la forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilén glicoles.

20 Para uso oral pueden formarse como comprimidos, tabletas, pastillas, suspensiones acuosas u oleaginosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un periodo mayor. Por ejemplo, puede emplearse un material de acción retardada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase de aceite puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstas. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saporíferos. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilén glicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes saporíferos y colorantes.

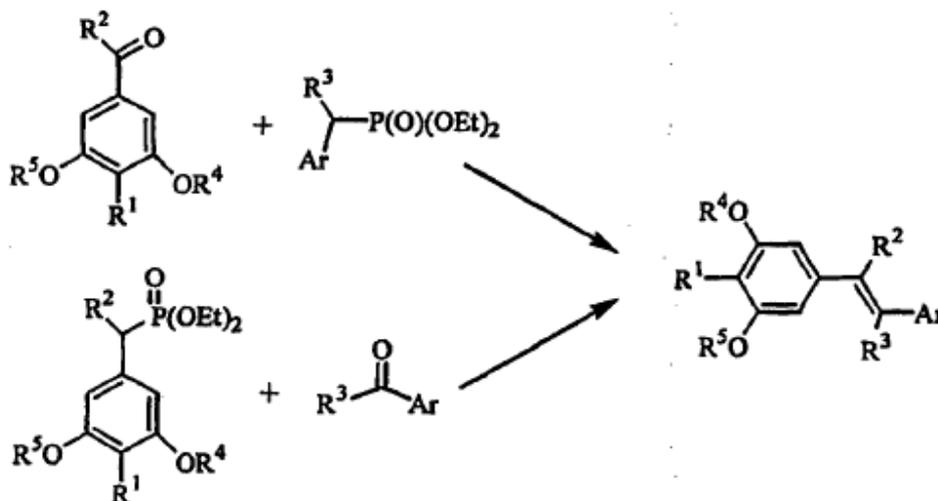
45 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, jaleas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de Fórmula I. (Para los propósitos de esta solicitud, la aplicación tópica puede incluir enjuagues bucales y gárgaras). La preparación de dichas formulaciones tópicas está bien descrita en la técnica de las formulaciones farmacéuticas como se ejemplifica por Remington's Pharmaceutical Science, Edición 17, Mack Publishing Company, Easton, PA. Para la aplicación tópica, estos compuestos también podrían administrarse como un polvo o pulverización, particularmente en forma de aerosol.

50 Los niveles de dosificación en el orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 140 mg/kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, o alternativamente aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día. Por ejemplo, la inflamación puede tratarse eficazmente por la administración de aproximadamente 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o alternativamente aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente por día, preferiblemente 2,5 mg a 1 g por paciente por día. Debe entenderse, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se está sometiendo a terapia.

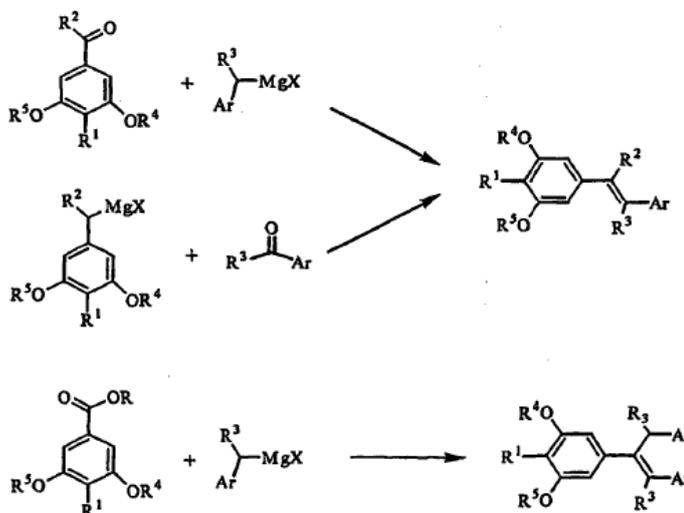
La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales vehiculares para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación pretendida para administración oral a seres humanos puede contener de 0,5 mg a 5 g del agente activo preparado con una cantidad apropiada y conveniente de material vehicular que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitarias contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo, típicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg ó 1.000 mg.

La presente invención también proporciona procesos para preparar los compuestos de la invención. Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse por los métodos sintéticos como describen Webster et al., WO 01/42231 y otras citas bibliográficas relacionadas (Treadwell et al. J. Org. Chem. 1999 (64), 8718-8723; Hashimoto et al., WO 1994/020456), que pueden generalizarse fácilmente. Además, pueden usarse métodos alternativos o modificaciones. Los ejemplos proporcionados en la presente memoria son sólo para propósitos ilustrativos y no se consideran como limitaciones de esta invención. En general, las estructuras de estilbeno de los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante la reacción siguiente mostrada en los esquemas 1-3: olefinación de Wittig (Esquema 1), reacción de Grignard (Esquema 2) y condensación (Esquema 3).

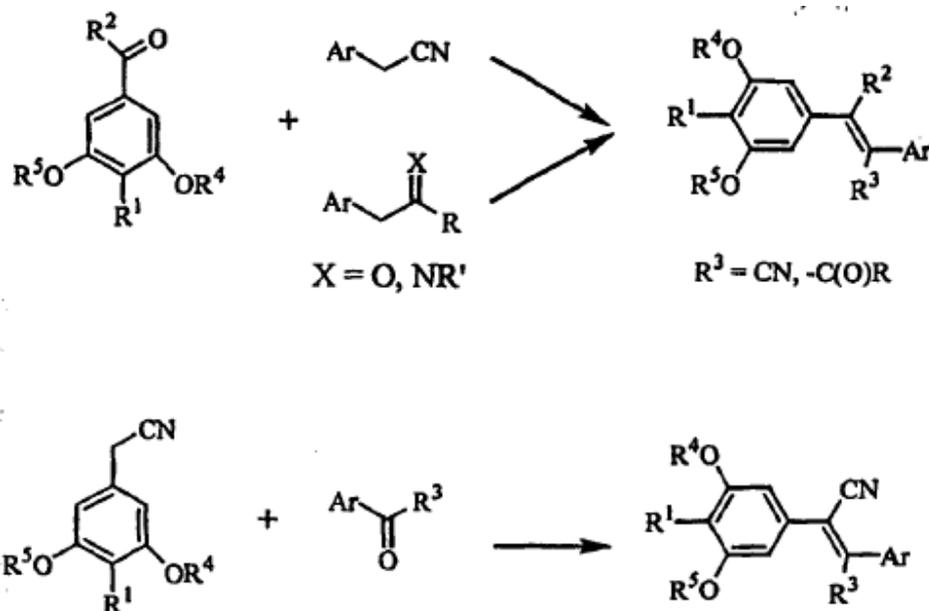
Esquema 1. Olefinación de Wittig:



Esquema 2. Reacción de Grignard:



Esquema Condensación de aldol:



Ejemplo 1. Ensayos biológicos de los compuestos de la invención.

5 Estos ensayos para las actividades biológicas siguientes están bien establecidos y son conocidos en la técnica, en la presente memoria sólo se proporcionan descripciones breves para claridad.

1. Efecto de los compuestos inventivos en las funciones de los linfocitos T (células T).

10 El ensayo de células T se emplea comúnmente como plataforma primaria para ensayar las actividades que modulan las actividades inmunitarias e inflamatorias en muchas enfermedades. Los ensayos de la proliferación de células T no específica de antígeno y la proliferación específica de antígeno se usan habitualmente en los ensayos.

15 Para determinar el efecto de los compuestos inventivos en la proliferación de células T inducida por antígeno no específica y específica, los compuestos se ensayaron a un intervalo de concentraciones como se muestra en el protocolo siguiente: Se extrajeron asépticamente ganglios linfáticos murinos y se prepararon suspensiones celulares en RPMI-1640. Se aislaron linfocitos individuales sobre Linfocito-M por centrifugación a 22°C y 1.800 g durante 15 min y se lavaron tres veces (500 g durante 5 min a 22°C). Las células adherentes se eliminaron por citoadherencia a placas de cultivo de plástico recubiertas con fibronectina (dos veces a 37°C durante 45 min). Las células T aisladas por incubación de las suspensiones celulares en una columna de lana de nilón durante 2 h a 37°C y uso para experimentos posteriores tuvieron una viabilidad mayor del 95%, según se determina por exclusión de azul de tripán. Las células de soporte se prepararon tratando células de bazo de BALB/C con mitomicina C (50 µg/ml, durante 20 min a 37°C) seguido de lavado cinco veces usando un volumen grande de disolución de Hank. Los respondedores C57BL/6 (2 x 10<sup>5</sup>) se incubaron en duplicado con las células de soporte BALB/C tratadas con mitomicina C (2 x 10<sup>5</sup>) en placas de microtitulación de fondo redondo de 96 pocillos (Costar Laboratories, Worcester, MA) con medio completo (RPMI-1640 con 25 mM HEPES y L-glutamina suplementado con 5 x 10<sup>-5</sup> M 2 mercapto-etanol, 10% suero de vaca fetal (FCS), 10.000 unidades de penicilina y 10 mg de estreptomina por 100 ml de medio) a 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Después de 96 h, los pocillos de cultivo recibieron [<sup>3</sup>H]timidina ([<sup>3</sup>H]TdR; 1 µCi/pocillo) y se evaluó la proliferación a las 16 h recogiendo las células en papel de filtro de fibra de vidrio y contando en un contador β.

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos de la presente invención tuvieron una actividad fuerte frente a la proliferación de las células T que está asociada con muchos de los trastornos mencionados anteriormente y estos compuestos son útiles para estos trastornos.

Tabla 1. Concentración que proporciona 50% de inhibición de la proliferación de las células T

Compuesto	CI <sub>50</sub> (μM)
5-(2-Metil-2-feniletetil)-2- <i>i</i> -propil-1,3-bencenodiol	1,15
5-(2-Metil-2-feniletetil)-1,3-bencenodiol	4,65
Hidrocloreuro de 2-[2-(3,5-dihidroxi-4- <i>i</i> -propilfenil)etenil]piridina	2,09
2-(3,5-Dihidroxi-4- <i>i</i> -propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo	3,50
5-(1-Metil-2-feniletetil)-2- <i>i</i> -propil-1,3-bencenodiol	1,49
3-(3,5-Dihidroxi-4- <i>i</i> -propilfenil)-2-fenilpropenilnitrilo	1,81
2- <i>i</i> -Propil-5-(2-tiofeno-2-iletetil)-1,3-bencenodiol	5,16

## 2. Efecto de los compuestos inventivos en la producción de citoquinas (IL-2, IL-4 e IFN-γ).

5 Para determinar el efecto de los compuestos inventivos en la producción de IL-2, IL-4 e IFN-γ de células T activadas, se realizaron los ensayos siguientes usando el protocolo mostrado anteriormente para las células T. La célula T se activó con concanavalina A (Con A) y se incubó, se ensayaron las citoquinas en los sobrenadantes por kits comerciales de ensayo inmunoenzimático (ELISA).

Los datos en las Tablas 2 y 3 indican que los compuestos de la invención tienen una actividad fuerte en la producción de IL-2 e IL-4 y son útiles para el tratamiento de muchos trastornos inmunológicos e inflamatorios.

Tabla 2. Actividad inhibidora frente a la producción de IL-2

Compuesto	CI <sub>50</sub> (μM)
5-(2-Metil-2-feniletetil)-2- <i>i</i> -propil-1,3-bencenodiol	0,40
5-(2-Metil-2-feniletetil)-1,3-bencenodiol	1,79
2-(3,5-Dihidroxi-4- <i>i</i> -propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo	0,13
2- <i>i</i> -Propil-5-(2-tiofeno-2-iletetil)-1,3-bencenodiol	0,028

10

Tabla 3. Actividad inhibidora en la producción de IL-4. Los compuestos se ensayaron a una concentración de 10 μM y los datos se expresan como % del control.

Compuestos	%
5-(2-Metil-2-feniletetil)-2- <i>i</i> -propil-1,3-bencenodiol	0
5-(2-Metil-2-feniletetil)-1,3-bencenodiol	0
5-(1-Metil-2-feniletetil)-2- <i>i</i> -propil-1,3-bencenodiol	01
5-(2,2-Difeniletetil)-2- <i>i</i> -propil-1,3-bencenodiol	47
3-(3,5-Dihidroxi-4- <i>i</i> -propilfenil)-2-fenilpropenilnitrilo	35
2- <i>i</i> -Propil-5-(2-tiofeno-2-iletetil)-1,3-bencenodiol	23

De manera similar, los compuestos de la presente invención tienen una actividad fuerte sobre IFN-γ

Tabla 4. Concentración para el 50% de inhibición de IFN- $\gamma$ 

Compuestos	CI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
2-(3,5-Dihidroxi-4- <i>i</i> -propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo	0,86
5-(1-Metil-2-feniletetil)-2- <i>i</i> -propil-1,3-bencenodiol	1,62
5-(2,2-Difeniletetil)-2- <i>i</i> -propil-1,3-bencenodiol	1,71
3-(3,5-Dihidroxi-4- <i>i</i> -propilfenil)-2-fenilpropenilnitrilo	0,71
2- <i>i</i> -Propil-5-(2-tiofeno-2-iletetil)-1,3-bencenodiol	0,08

## 3. Efecto en macrófagos y actividades relacionadas.

5 Los macrófagos son componentes muy importantes del sistema de defensa del huésped, pero también están implicados en el desarrollo del daño tisular durante la inflamación en algunas enfermedades humanas. Los antagonistas eficaces pueden bloquear los síntomas posteriores (enrojecimiento de la piel, edema, dolor y disfunción) de la inflamación. La expresión de CD86, la producción de óxido nítrico y TNF- $\alpha$  son indicadores experimentales de la función de los macrófagos *in vivo*. La expresión de CD86 por las células presentadoras de antígeno, incluyendo las células dendríticas, macrófagos y células B activadas, es necesaria para la interacción con CD28 de las células T, que es necesario para que las células T se activen completamente. El óxido nítrico es un producto de los macrófagos microbiológicamente potente. TNF- $\alpha$  es una citoquina pro-inflamatoria importante en el reclutamiento y estimulación de las células inflamatorias. El efecto de los compuestos inventivos en la producción de TNF- $\alpha$  por las células de macrófagos se ensayó usando el protocolo siguiente: Células de macrófagos murinas se despegaron de cultivo adherente y se resuspendieron en 10% FCS en DMEM. Las células ( $5 \times 10^4$ /pocillo) se alicuotaron en placas de microtitulación de cultivo tisular tratadas de fondo plano y se añadieron lipolisacárido, N-acetilcisteína, compuesto de ensayo o controles de vehículo. Las células se incubaron a 37°C, 5% CO<sub>2</sub> durante 24 h y el sobrenadante del cultivo se recogió para ELISA de TNF- $\alpha$  y la expresión de CD86 se determinó por análisis FACS en citómetro de flujo.

Como se muestra en las Tablas 5 y 6 siguientes, cuando se ensayaron en el experimento anterior a una concentración de 1  $\mu$ M, los compuestos de la invención tuvieron efecto en la producción de TNF- $\alpha$  y la expresión de CD86.

20 Tabla 5. Efecto de los compuestos en la producción de TNF- $\alpha$ , los compuestos se ensayaron a una concentración de 10  $\mu$ M y los datos se expresan como % del control.

Compuestos	%
5-(2-Metil-2-feniletetil)-1,3-bencenodiol	42
Hidrocloreuro de 2-[2-(3,5-dihidroxi-4- <i>i</i> -propilfenil)etenil]piridina	75
2-(3,5-Dihidroxi-4- <i>i</i> -propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo	60
2- <i>i</i> -Propil-5-(2-tiofeno-2-iletetil)-1,3-bencenodiol	50

Tabla 6. Efecto de los compuestos inventivos en la expresión de CD86 en macrófagos murinos, los compuestos se ensayaron a una concentración de 10  $\mu$ M y los datos se expresan como % del control.

Compuestos	%
5-(2-Metil-2-feniletetil)-2- <i>i</i> -propil-1,3-bencenodiol	51
5-(2-Metil-2-feniletetil)-1,3-bencenodiol	90
Hidrocloreuro de 2-[2-(3,5-dihidroxi-4- <i>i</i> -propilfenil)etenil]piridina	88
5-(1-Metil-2-feniletetil)-2- <i>i</i> -propil-1,3-bencenodiol	0

5-(2,2-Difeniletetil)-2- <i>i</i> -propil-1,3-bencenodiol	10
3-(3,5-Dihidroxi-4- <i>i</i> -propilfenil)-2-fenilpropenilnitrilo	16
2- <i>i</i> -Propil-5-(2-tiofeno-2-iletetil)-1,3-bencenodiol	2

4. Efecto en los neutrófilos.

Los neutrófilos predominan sobre otros tipos celulares en muchas variantes de afección inflamatoria aguda y crónica. El efecto de los compuestos inventivos se ensayó en la activación de neutrófilos humanos por el quimioatrayente [N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (FMPL)] y cristal (dihidrato de pirofosfato de calcio) usando un protocolo establecido (Tudan, C. 1999. Biochem. Pharmacol 58: 1869-1880).

Los neutrófilos se prepararon a partir de sangre completa citrada humana recién extraída. Brevemente, 400 ml de sangre se mezclaron con 80 ml de dextrano al 4% en disolución salina tamponada de Hanks (HBSS) pH 7,4 y se dejó que se asentara durante 1 hora. El plasma se recogió continuamente y se aplicaron 5 ml a 5 ml de Ficoll Paque (Pharmacia) en tubos de polipropileno de 15 ml. Después de centrifugar a 500 g durante 30 minutos, los sedimentos de neutrófilos se lavaron para eliminar los eritrocitos por 20 segundos de choque hipotónico. Los neutrófilos se resuspendieron en HBSS, se mantuvieron en hielo y se usaron para experimentos en 3 h. La viabilidad y pureza de los neutrófilos fueron siempre mayores de 90%. Las disoluciones de los compuestos de ensayo se añadieron a los neutrófilos a 5.000.000 células por ml con agitación suave. Las células se incubaron durante 20 minutos a 33°C y durante 10 minutos a 37°C antes de la adición a cristales o quimioatrayentes para la activación de los neutrófilos. La quimioluminiscencia se monitorizó usando un luminómetro a 37°C.

Los resultados mostraron que este compuesto presentó una actividad muy fuerte en el ensayo a concentraciones micromolares (Tabla 7). De manera similar, este compuesto tiene una actividad inhibitoria fuerte frente a la activación de los neutrófilos inducida por el quimioatrayente, N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (Tabla 8).

Tabla 7. Efecto de 5-(2-Metil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (25 µM) en la activación de neutrófilos inducida por cristal, según se mide por la quimioluminiscencia (mV) y los datos se expresan como % del control.

Tiempo (minutos)	%
1	23
2	10
3	7
4	6
5	6
7	16
10	29

Tabla 8. Efecto de 25 µM 5-(2-Metil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol en la activación de neutrófilos inducida por FMLP, según se mide por quimioluminiscencia.

	% del control
Quimioluminiscencia (mV)	30

5. Efecto en la liberación de mediadores en mastocitos derivados de médula ósea de ratón.

La histamina es un mediador importante y está implicado en un amplio espectro de actividades biológicas, incluyendo inflamación y alergia. La actividad de compuestos representativos, frente a la liberación de histamina, se ensayó usando

un ensayo de mastocitos estándar (Arquardt, C. *et al.* 1986. Am Rev Respir Dis 133: 1105-1109). Los mastocitos se derivaron de médula ósea de ratón. La liberación de histamina se midió por la actividad hexosaminidasa. La Tabla 9 resume la actividad de 2-*i*-Propil-5-(2-tiofeno-2-iletetil)-1,3-bencenodiol.

Tabla 9. Efecto de los compuestos de ensayo en la liberación de histamina por los mastocitos.

Compuesto	CI50 (μM)
2- <i>i</i> -Propil-5-(2-tiofeno-2-iletetil)-1,3-bencenodiol	18,9

5

#### 6. Actividad anti-inflamatoria *in vivo*.

La actividad anti-inflamatoria *in vivo* se demostró usando el modelo animal de edema en ratón estándar. Brevemente, se indujo edema en la oreja de ratones Balb/c por forbol-12-miristato-13-acetato (TPA) añadiendo 20 μl de 0,01% (p/v) a la oreja derecha de cada ratón. Cada compuesto de ensayo disuelto en el mismo vehículo (etanol) que el TPA se aplicó separadamente a la oreja derecha de cada ratón. El edema de la oreja del ratón de cada compuesto de ensayo se comparó con el del TPA y se expresó como % de inhibición. Como se resume en la Tabla 10 siguiente, el 2-(3,5-Dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo tiene una actividad anti-inflamatoria muy fuerte en el modelo animal.

10

Tabla 10. Eficacia anti-inflamatoria *in vivo* de 2-(3,5-Dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo y un compuesto anti-inflamatorio comercial (calcitriol) después de una única administración tópica en edema inducido en ratones Balb/c y los datos se expresan como % de inhibición del edema.

15

Compuesto de tratamiento	% de inhibición
2-(3,5-Dihidroxi-4- <i>i</i> -propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo	85,2
0,01% calcitriol	31,2

#### Síntesis de los compuestos

Ejemplo sintético 1. 5-(1-Bencil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (1).

20

a). Se obtuvo 3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilbenzoato de metilo como cristales blancos según se indica en WO 01/42231 A2 (Chen *et al.*). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,32 (d, J= 7,2 Hz, 6H), 3,66 (hept, J= 7,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,95 (s, 3H), 7,25 (s, 2H).

b). 2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-1,3-difenilpropan-2-ol.

25

A Mg (0,252 g, 10,4 mmoles) en éter seco (5 mL) se añadió bromuro de bencilo (1 mL, 8,41 mL) en éter seco (3 mL) gota a gota bajo reflujo. Después de que la adición se completara, la mezcla de reacción se puso a reflujo adicionalmente durante 1 h. Se añadió 3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilbenzoato de metilo (1,00 g, 4,20 mmoles) en éter (15 mL). Después de que el éster desapareciera completamente, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL) seguido de la adición de 2N HCl (10 mL) para disolver el precipitado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 50 mL). El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La evaporación del disolvente seguida de cromatografía flash usando acetato de etilo:hexano (1:9) rindió 2-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-1,3-difenilpropan-2-ol (1,29 g, 79%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,28 (d, J= 7,2 Hz, 6H), 3,08 (J= 13,3 Hz, 2H), 3,35 (d, J= 13,3 Hz, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 6,44 (s, 2H), 6,9-7,5 (m, 10H).

30

c). 5-(1-Bencil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (1).

35

A 2-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-1,3-difenilpropan-2-ol (0,63 g, 1,6 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a -78°C bajo N<sub>2</sub> se añadió BBr<sub>3</sub> (1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5,0 mL, 5,0 mmoles) gota a gota. Después de que la reacción se agitara a -78°C durante 1 h, se dejó que la temperatura subiera hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (50 mL) seguido de 20% NaOH para ajustar el pH > 12. La capa orgánica se quitó y la capa acuosa se lavó con hexano (2 x 10 mL). La capa acuosa se acidificó con 6N HCl hasta pH 1 y se extrajo con éter (3 x 50 mL). El extracto se lavó con agua (10 mL) y disolución salina concentrada (10 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La evaporación del éter seguida de cromatografía flash usando acetato de etilo:hexano (1:9) proporcionó 5-(1-bencil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (1) (0,26 g, 47%) como un líquido, que solidificó permaneciendo a 0°C. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,38 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 3,52 (hept, J= 7,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 6,51 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 10H).

40

Ejemplo sintético 2. 5-[1-(4-Metilbencil)-2-(4-metilfenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (2).

a). 1,3-Bis(4-metilfenil)-2-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)propan-2-ol.

Este material se preparó con un rendimiento del 20% a partir de 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbenzoato de metilo y bromuro de 4-metilbencilo usando el mismo método que el descrito en el ejemplo 1 (b). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,30 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 2,31 (s, 6H), 3,02 (d, J= 13,5 Hz, 2H), 3,25 (d, J= 13,5 Hz, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 6,45 (s, 2H), 6,8-7,2 (m, 8H).

b). 5-[1-(4-Metilbencil)-2-(4-metilfenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (2).

Una mezcla de 2-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-1,3-bis(4-metilfenil)propan-2-ol (0,173 g, 0,41 mmoles) obtenido anteriormente e hidrocloreto de piridina (0,432 g, 3,72 mmoles) se calentó a 200°C durante 3 h bajo una corriente de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron 2N HCl (10 mL) y éter (15 mL). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con éter (2 x 15 mL). El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La evaporación del éter seguida de cromatografía flash usando acetato de etilo:hexano (1:9) proporcionó un 5-[1(*Z*)-1-(4-metilbencil)-2-(4-metilfenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol puro (17,7 mg), una mezcla *Z/E* (79,4 mg) y un 5-[1(*E*)-1-(4-metilbencil)-2-(4-metilfenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol puro (20,2 mg) con un rendimiento total de 77%. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 5-[1(*Z*)-1-(4-metilbencil)-2-(4-metilfenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol: 1,38 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,5-3,8 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,94 (s, 4H), 7,13 (s, 4H). 5-[1(*E*)-1-(4-metilbencil)-2-(4-metilfenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol: 1,36 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 2,35 (s, 6H), 3,48 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,50 (s, 2H), 7,1-7,3 (m, 9H).

Ejemplo sintético 3. 5-[1-(3-Fluorobencil)-2-(3-fluorofenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (3).

a). 1,3-Bis(3-fluorofenil)-2-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)propan-2-ol.

Este material se preparó con un rendimiento del 70% a partir de 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbenzoato de metilo y bromuro de 3-fluorobencilo usando el mismo método que el descrito en el ejemplo 1 (b). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,29 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 1,85 (s, 1H), 3,07 (d, J= 13,3 Hz, 2H), 3,29 (d, J= 13,3 Hz, 2H), 3,56 (qint, J= 7,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 6H), 6,42 (s, 2H), 6,7-7,2 (m, 8H).

b). 5-[1-(3-Fluorobencil)-2-(3-fluorofenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (3).

Este material se preparó con un rendimiento total del 78% a partir de 1,3-bis(3-fluorofenil)-2-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)propan-2-ol e hidrocloreto de piridina usando el mismo método que el descrito en el ejemplo 2(b). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 5-[1(*Z*)-1-(3-Fluorobencil)-2-(3-fluorofenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol: 1,38 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 3,44 (qint, J= 7,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 4,8 (b, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,6-7,3 (m, 8H). 5-[1(*E*)-1-(3-Fluorobencil)-2-(3-fluorofenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol: 1,38 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 3,45 (qint, J= 7,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,8-7,3 (m, 9H).

Ejemplo sintético 4. 5-[1-(3,5-Difluorobencil)-2-(3,5-difluorofenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (4).

a). 1,3-Bis(3,5-difluorobencil)-2-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)propan-2-ol.

Este material se preparó cuantitativamente a partir de bromuro de 1,3-difluorobencilo y 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbenzoato de metilo usando el mismo método que el descrito en el ejemplo 1(b). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,28 (d, J= 7,0 Hz, 6H), 1,83 (s, 1H), 3,04 (d, J= 13,5 Hz, 2H), 3,26 (d, J= 13,5 Hz, 2H), 3,56 (qint, J= 7,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 6H), 6,40 (s, 2H), 6,5-6,8 (m, 6H).

b). 5-[1-(3,5-Difluorobencil)-2-(3,5-difluorofenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (4).

Este material se preparó con un rendimiento del 70% como una mezcla *Z/E* a partir de 1,3-bis(3,5-difluorobencil)-2-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)propan-2-ol obtenido anteriormente e hidrocloreto de piridina usando el mismo método que el descrito en el ejemplo 2 (b). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,38 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 3,4 (m, 1H), 3,69, 3,99 (s, 2H), 6,04, 6,47 (s, 2H), 6,28, 6,98 (s, 1H), 6,49-6,78 (m, 6H).

Ejemplo sintético 5. 5-(1-Metil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (5).

a). 1-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)etanol.

A una suspensión de Mg (2 g, 82,2 mmoles) en éter seco (100 mL) se añadió CH<sub>3</sub>I (5 mL, 80,4 mmoles) en éter seco (100 mL). Después de que la adición se completara, la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 hora y se enfrió hasta 0°C. Se añadió LiBH<sub>4</sub> (2,0 M en THF, 25 mL, 50 mmoles) seguido de la adición de 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbenzoato

de metilo (10,0 g, 42,0 mmoles) en éter seco (300 mL). La reacción se agitó a 0°C toda la noche. Se añadió agua (50 mL) gota a gota seguido de 2N HCl (100 mL). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con éter (4 x 200 mL). El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación de la disolución rindió una mezcla líquida. Ésta se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

5 b). 3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilbencil cetona de metilo.

La mezcla del alcohol obtenido anteriormente y clorocromato de piridinio (22,64 g, 105,0 mmoles) se agitó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) durante 1 h en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,3 g). La reacción se monitorizó por TLC. Después de que la reacción se completara (~ 1 h), la mezcla de reacción se vertió en 600 mL de éter. Ésta se pasó a través de una pequeña almohadilla de florisil. La almohadilla se lavó concienzudamente con éter mientras el lavado se monitorizó por TLC. La evaporación del disolvente seguida de cromatografía flash usando acetato de etilo:hexano (2:98 a 1:9) rindió 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencilcetona de metilo pura (3,6 g, 39% en dos etapas) como un sólido blanco. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,31 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 2,62 (s, 3H), 3,67 (quint., J= 7,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 6H), 7,16 (s, 2H).

c). 2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-1-fenilpropan-2-ol.

Este compuesto se preparó haciendo reaccionar 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencil cetona de metilo obtenida anteriormente con un equivalente PhCH<sub>2</sub>MgBr con un rendimiento del 78% usando el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1 (b). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,32 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 1,59 (s, 3H), 3,02 (d, J= 13,9 Hz, 2H), 3,18 (d, J= 13,9 Hz, 2H), 3,61 (quint., J= 7,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 6H), 6,60 (s, 2H), 7,0-7,4 (m, 6H).

d). 5-(1-Metil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (5).

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-1-fenilpropan-2-ol obtenido anteriormente y BBr<sub>3</sub> con un rendimiento del 39% por el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1(d). <sup>1</sup>HRMN (DMSO, ppm): δ 1,22 (d, J= 7,0 Hz, 6H), 2,12 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,3-7,6 (m, 5H), 9,03 (s, 2H).

Ejemplo sintético 6. 2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo (6).

a). Alcohol 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencílico.

A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (95%) (5,00 g, 125 mmoles) en éter seco (100 mL) a 0°C se añadió una disolución de 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbenzoato de metilo (17,67 g, 90,1 mmoles), obtenido en el ejemplo 1(b) en éter (300 mL) bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se agitó a 0°C durante una hora y durante una hora adicional a temperatura ambiente. La reacción se paró por la adición lenta de una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó toda la noche. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar alcohol 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencílico (13,76 g, rendimiento 88,3%) como cristales blancos. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,34 (d, J= 7,2 Hz, 6H), 3,65 (hept., J= 7,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 6H), 4,70 (s, 2H), 6,62 (s, 2H).

b). Bromuro de 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencilo.

Al alcohol 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencílico (12,57 g, 59,8 mmoles), obtenido anteriormente, en éter seco (100 mL) a 0°C se añadió PBr<sub>3</sub> (3,0 mL, 31,2 mmoles) gota a gota bajo nitrógeno. La reacción se monitorizó por TLC. Después de que la reacción se completara (~ 4 h), se añadió agua (180 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 50 mL). El extracto se lavó con agua (20 mL), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (20 mL), agua (20 mL) y disolución salina concentrada (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación de la disolución rindió el bromuro puro (14,93 g, 91,4%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,29 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 3,64 (hept., J= 7,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 6,60 (s, 2H).

c). 3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilbencilnitrilo.

Una suspensión del bromuro obtenido anteriormente (4,81 g, 17,6 mmoles) y NaCN (1,64, 33,5 mmoles) en DMF (30 mL) se agitó a 50°C durante 2 h. La TLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (200 mL). Se recogió un precipitado blanco por filtración. El sólido se lavó con agua (2 x 50 mL) y se secó al aire para proporcionar 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencilnitrilo (3,74 g, 97%). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,29 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 3,60 (quint, J= 7,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,84 (s, 6H), 6,51 (s, 2H).

d). 2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo (6).

Una mezcla de 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencilnitrilo (1,00 g, 4,56 mmoles), bencilaldehído (0,49 g, 4,62 mmoles) y 20% NaOH ac. (15 gotas) se puso a reflujo en etanol (20 mL) durante aproximadamente 5 h. Después de que la reacción se completara, la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente. El acrilonitrilo 6 se obtuvo como cristales amarillos con

forma de aguja (1,21 g, 86%). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,32 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 3,65 (quint, J= 7,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 6H), 6,85 (s, 2H), 7,4-7,6 (m, 4H), 7,8-8,0 (m, 2H).

Ejemplo sintético 7. 2-(3,5-Dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo (7).

5 Este compuesto se preparó a partir de 6 y BBr<sub>3</sub> por el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1(c). <sup>1</sup>HRMN (DMSO, ppm): δ 1,23 (d, J= 6,8 Hz, 6H), 3,3-3,4 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,8-7,9 (m, 1H), 9,39 (s, 2H).

Ejemplo sintético 8. 5-(2,2-Difeniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (8).

a). 2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-1,1-difenil etanol.

10 Este compuesto se preparó a partir de bromuro de 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencilo obtenido en el ejemplo 6(b), Mg y benzofenona por el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1(b). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,24 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 3,3-3,5 (m, 1H), 3,56 (s, 6H), 3,72 (d, J= 15,4 Hz, 2H), 6,04 (s, 2H), 7,2-7,7 (m, 10H).

b). 5-(2,2-Difeniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (8).

15 Este compuesto se preparó a partir de 2-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-1,1-difenil etanol obtenido anteriormente y BBr<sub>3</sub> por el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1 (c). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,41 (d, J= 7,0 Hz, 6H), 3,39 (m, J= 7,0 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 10H).

Ejemplo sintético 9. 3-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropenilnitrilo (9).

a). 3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilbencil aldehído.

20 Una mezcla de alcohol 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencílico (13,05 g, 62,1 mmoles) obtenido en el ejemplo 6(a) y clorocromato de piridinio (33,92 g, 157 mmoles) se agitó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,18 g, 30 mmoles) durante 30 min. Se añadió éter (300 mL) para parar la reacción. La mezcla se pasó a través de una almohadilla pequeña de florilil y la almohadilla se lavó concienzudamente con éter. La evaporación del disolvente proporcionó 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencil aldehído (11,89 g, rendimiento 92%) como un cristal amarillento. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,32 (d, J= 7,2 Hz, 6H), 3,68 (hept., J= 7,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 6H), 7,12 (s, 2H), 9,96 (s, 1H).

b). 3-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropenilnitrilo (9).

25 Este compuesto se preparó a partir de 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencil aldehído obtenido anteriormente y bencilnitrilo por el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 6 (d). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1,33 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 3,73 (quint, J= 7,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 6H), 7,15 (s, 2H), 7,4-7,5 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H).

Ejemplo sintético 10. 3-(3,5-Dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropenilnitrilo (10).

30 Este compuesto se preparó a partir de 3-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropenilnitrilo (9) e hidrocloreuro de piridina por el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 2 (b). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1,34 (d, J= 7,0 Hz, 6H), 3,48 (quint, J= 7,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,2-7,5 (m, 5H), 7,6-7,7 (m, 1H).

Ejemplo sintético 11. 1-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropeno (11).

35 A una disolución de (1-feniletil)fosfonato de dietilo (8,72 g, 36,0 mmoles) en THF (100 mL) a 0°C se añadió NaH (60% en aceite mineral) (2,95 g, 73,8 mmoles) bajo N<sub>2</sub>. Después de que la adición se completara, la suspensión se agitó a 0°C durante 1 h y se añadió 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencil aldehído (7,24 g, 34,8 mmoles), obtenido en el ejemplo 9(a) en THF (100 mL). La reacción se mantuvo a 0°C durante 1 h y a 45-50°C durante 10 h. La reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió agua (50 mL) lentamente para parar la reacción seguido de la adición de 2N HCl (200 mL). La mezcla se extrajo con éter (3 x 200 mL). El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La evaporación del éter proporcionó un 1-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropeno crudo. Una pequeña parte del producto crudo se purificó por cromatografía flash usando 10% acetato de etilo en hexano para rendir el producto puro. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,33 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 2,37 (d, J= 1,3 Hz, 3H), 3,64 (hept., J= 7,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 6H), 6,59 (s, 2H), 6,82 (m, 1H), 7,30-7,61 (m, 5H).

Ejemplo sintético 12. 5-(2-Metil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (12).

45 Este compuesto se preparó a partir de 1-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropeno (11) y BBr<sub>3</sub> con un rendimiento de 63% por el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1(c). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,42 (d, J= 7,0 Hz, 6H), 2,32 (d, J= 1,4 Hz, 3H), 3,49 (hept., J= 7,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 6,67 (m, 1H), 7,58-7,33 (m, 5H).

Ejemplo sintético 13. 1-(3,5-Dimetoxifenil)-2-fenilpropeno (13).

Este material se sintetizó a partir de 3,5-dimetoxibencil aldehído y (1-feniletíl)fosfonato de dietilo con un rendimiento del 73% por el mismo método que el descrito en el ejemplo 11. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2,33 (d, J= 1,2 Hz, 3H), 3,85 (s, 6H), 6,43 (t, J= 2,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J= 2,2 Hz, 2H), 6,81 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,3-7,7 (m, 5H).

5 Ejemplo sintético 14. 5-(2-Metil-2-fenileténil)-1,3-bencenodiol (14).

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-fenilpropeno (13) y BBr<sub>3</sub> con un rendimiento del 63% por el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1(c). <sup>1</sup>HRMN (CD<sub>3</sub>C(O)CD<sub>3</sub>, ppm): δ 2,21 (d, J= 1,5 Hz, 3H), 6,23 (t, J= 2,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J= 2,2 Hz, 2H), 6,68 (m, 1H), 7,2-7,6 (m, 5H).

Ejemplo sintético 15. 2-[2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)etenil]piridina (15)

10 a). (3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilbencil)fosfonato de dietilo.

La mezcla de bromuro de 3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencilo (5,01 g, 18,3 mmoles) obtenida en el ejemplo 6(b) y fosfito de trietilo (4,7 mL, 27,4 mmoles) se calentó a 110-130<sup>o</sup>C en presencia de Bu<sub>4</sub>Ni (0,05 g) toda la noche. El fosfito de trietilo en exceso se eliminó bajo presión reducida a 110<sup>o</sup>C para proporcionar el fosfonato (5,58 g, 92%). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,27 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 1,29 (t, J= 7,0 Hz, 6H), 3,12 (d, J= 21,5 Hz, 2H), 3,4-3,7 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 4,06 (dt, J= 7,1, 7,1 Hz, 4H), 6,50 (d, J= 2,6 Hz, 2H).

15

b). 2-[2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)etenil]piridina (15).

Este material se preparó a partir del fosfonato preparado anteriormente y piridina carboxaldehído con un rendimiento del 41% de la misma manera que la descrita en el ejemplo 11. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,32 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 3,65 (quint., J= 7,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 6H), 6,81 (s, 2H), 7,15 (d, J= 16 Hz, 1H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,60 (d, J= 16 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J= 7,9, 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,60-8,66 (m, 1H).

20

Ejemplo sintético 16. Hidrocloruro de 2-[2-(3,5-dihidroxi-4-*i*-propilfenil)etenil]piridina (16).

Este material se preparó a partir de 15 obtenido en el ejemplo 15(b) y BBr<sub>3</sub> con un rendimiento del 27% de manera similar a la descrita en el ejemplo 1 (d), excepto en que se añadió 6N HCl al extracto de éter para precipitar 16 como una sal hidrocloruro. <sup>1</sup>HRMN (DMSO, ppm): δ 1,22 (d, J= 7,0 Hz, 6H), 3,51 (quint., J= 7,0 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 7,13 (d, J= 16,4, 1H), 7,6-7,9 (m, 2H), 8,3-8,5 (m, 2H), 8,72 (d, J= 6,4 Hz, 1H).

25

Ejemplo sintético 17. 2-[2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)etenil]tiofeno (17).

Este material se preparó a partir de (3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencil)fosfonato de dietilo obtenido en el ejemplo 15(a) y tiofeno carboxaldehído con un rendimiento del 78% de la misma manera que la descrita en el ejemplo 15(b). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,32 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 3,70 (quint., J= 7,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 6H), 6,69 (s, 2H), 6,90 (d, J= 16 Hz, 1H), 7,0-7,3 (m, 4H).

30

Ejemplo sintético 18. 2-*i*-Propil-5-(2-tiofeno-2-ileténil)-1,3-bencenodiol (18).

Este material se preparó a partir de 2-[2-(3,5-dimetoxi-4-*i*-propilfenil)etenil]tiofeno obtenido en el ejemplo 17 e hidrocloruro de piridina con un rendimiento del 24% de la misma manera que la descrita en el ejemplo 2(b). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,40 (d, J= 7,1 Hz), 3,47 (quint., J= 7,1 Hz, 1H), 4,8 (b, 2H), 6,48 (s, 2H), 6,74 (d, J= 16 Hz, 1H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,2-7,3 (m, 1H).

35

Ejemplo sintético 19. 2-[2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)etenil]furano (19).

Este material se preparó a partir de (3,5-dimetoxi-4-*i*-propilbencil)fosfonato de dietilo preparado en el ejemplo 15(a) y 2-furaldehído con un rendimiento del 56% por el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 15(b). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,32 (d, J= 7,1 Hz, 6H), 3,62 (hept, J= 7,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 6H), 6,4-6,5 (m, 2H), 6,68 (s, 2H), 6,85 (d, J= 16,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J= 16,2 Hz, 1H), 7,45 (b, 1H).

40

Ejemplo sintético 20. Diacetato de 5-(2-metil-2-fenileténil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (20).

A 5-(2-Metil-2-fenileténil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (12) (3,93 mmoles) y trietilamina (10,8 mmoles) en diclorometano (100 mL) a 0<sup>o</sup>C se añadió cloruro de acetilo gota a gota. La reacción se monitorizó por TLC. Se añadió agua (50 mL) después de que la reacción se completara (~ 30 min). La capa orgánica se separó y se lavó con 2N HCl (30 mL), H<sub>2</sub>O (50 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 mL), H<sub>2</sub>O (50 mL) y disolución salina concentrada (50 mL) y se secó sobre sulfato de

45

sodio anhidro. La evaporación de la disolución seguida de cromatografía flash usando 5% acetato de etilo en hexano rindió diacetato de 5-(2-metil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol (20).

Ejemplo sintético 21. Ácido 2-(3,5-dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-3-fenilpropenoico (21).

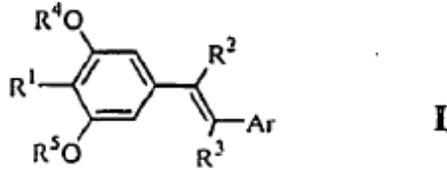
5 El compuesto 2-(3,5-Dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo (7) se puso a reflujo en 40% KOH hasta que desapareció el material de partida (7). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió 2N HCl para ajustar el pH a 1. Esto se extrajo con éter tres veces. Los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente seguida de cromatografía flash proporcionó el compuesto (21).

Ejemplo sintético 22. Ácido 2-(3,5-dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropenoico (22).

10 El compuesto 3-(3,5-Dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropenilnitrilo (10) se puso a reflujo en 40% KOH hasta que desapareció el material de partida (10). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió 2N HCl para ajustar el pH a 1. Esto se extrajo con éter tres veces. Los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente seguida de cromatografía flash proporcionó el compuesto (22).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, o sal de éste



en la que R<sup>1</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o aralquilo,

5 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en

- a). H,
- b). alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o aralquilo,
- c). Halo,
- d). CN,

10 e). COOR<sup>6</sup>,

f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

g). S(O)<sub>2</sub>N R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

h). COR<sup>9</sup>,

i). OR<sup>10</sup>,

15 j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, n= 0-2,

k). grupo cíclico o heterocíclico;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en

- a). H,
- b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo,

20 c). Acilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

- a). H,
- b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en

- 25 a). H,
- b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona de

- a). H,
- b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo,

30 c). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> ;

R<sup>10</sup> se selecciona de

- a). H,
- b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo,
- c). Acilo;

5 R<sup>11</sup> se selecciona de

- a). H,
- b). alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo;

Ar se selecciona de

- a). fenilo con la condición de que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no pueden ser H simultáneamente.
- 10 b). anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene O, S y/o N,
- c). anillo heterocíclico de seis miembros que contiene O, S y/o N;

en la que la configuración del doble enlace es Z o E.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en: a). H, b). alquilo, alqueno, alquino, arilo o aralquilo.

15 3. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en: a). CN, b). COOR<sup>6</sup>, c). COR<sup>9</sup>.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> es alquilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 4 en el que R<sup>1</sup> es isopropilo.

20 6. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que Ar se selecciona de a). anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene O, S y/o N, b). anillo heterocíclico de seis miembros que contiene O, S y/o N.

7. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que Ar es tiofeno o furano.

8. Un compuesto de fórmula I seleccionado de:

- 5-(1-Bencil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol;
- 5-[1-(4-Metilbencil)-2-(4-metilfenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol;
- 25 5-[1-(3-Fluorobencil)-2-(3-fluorofenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol;
- 5-[1-(3,5-Difluorobencil)-2-(3,5-difluorofenil)etenil]-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol;
- 5-(1-Metil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol;
- 2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo;
- 2-(3,5-Dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-3-fenilpropenilnitrilo;
- 30 5-(2,2-Difeniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol;
- 3-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropenilnitrilo;
- 3-(3,5-Dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropenilnitrilo;
- 1-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropeno;
- 5-(2-Metil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol;
- 35 2-[2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)etenil]piridina;

Hidrocloruro de 2-[2-(3,5-dihidroxi-4-*i*-propilfenil)etenil]piridina;

2-[2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)etenil]tiofeno;

2-*i*-Propil-5-(2-tiofeno-2-iletetil)-1,3-bencenodiol;

2-[2-(3,5-Dimetoxi-4-*i*-propilfenil)etenil]furano;

5 Diacetato de 5-(2-metil-2-feniletetil)-2-*i*-propil-1,3-bencenodiol;

Ácido 2-(3,5-dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-3-fenilpropenoico;

Ácido 3-(3,5-dihidroxi-4-*i*-propilfenil)-2-fenilpropenoico.

**9.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1 o sal de éste y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 **10.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 8 o sal de éste y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

**11.** Un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1 para uso en terapia.

**12.** Un compuesto de la reivindicación 8 para uso en terapia.

15 **13.** El uso de un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 o la reivindicación 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que comprende la modulación de las células T, neutrófilos, macrófagos y las citoquinas asociadas.

**14.** El uso de la reivindicación 13 para el tratamiento de un trastorno que comprende afecciones inmunológicas, inflamatorias y auto-inmunes.