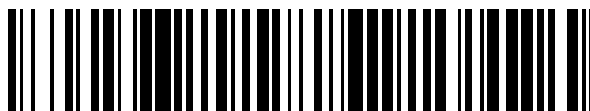


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 088**

51 Int. Cl.:

A61K 31/10 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2001** **E 01925014 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013** **EP 1305015**

54 Título: **Estirilbencilsulfonas sustituidas para tratar trastornos proliferativos**

30 Prioridad:

14.04.2000 US 197849 P

22.09.2000 US 234707 P

27.02.2001 US 271640 P

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

28.10.2013

73 Titular/es:

**TEMPLE UNIVERSITY - OF THE
COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER
EDUCATION (100.0%)
BROAD STREET AND MONTGOMERY AVENUE
PHILADELPHIA, PA 19122, US**

72 Inventor/es:

**REDDY, E., PREMKUMAR y
REDDY, M., V., RAMANA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 427 088 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).

Campo de la invención

5 Antecedentes de la invención

15 En células de mamíferos, las cinasas reguladas por señal extracelular (ERK), ERK-1 y ERK-2 son los miembros
arquetípicos y mejor estudiados de la familia MAPK, que tienen todas ellas la particularidad de ser activadas
mediante la fosforilación de restos de treonina y tirosina por una cinasa de especificidad doble aguas arriba (Posada
et al., *Science* **255**:212 (1992); Biggs III *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**:6295 (1992); Garner *et al.*, *Genes Dev.*
6:1280 (1992)).

El análisis de la secuencia primaria deducida de las JNK indica que están relacionadas de forma lejana con las ERK (Davis, *Trends Biochem. Sci.* **19**:470 (1994)). Tanto las ERK como las JNK son fosforiladas en Tyr y Thr en respuesta a estímulos externos que originan su activación (Davis, *Trends Biochem. Sci.* **19**:470 (1994)). Los sitios de fosforilación (Thr y Tyr), que desempeñan un papel crítico en su activación, están conservados entre las ERK y las JNK (Davis, *Trends Biochem. Sci.* **19**:470 (1994)). Sin embargo, estos sitios de fosforilación se encuentran dentro de motivos de fosforilación dual distintos: Thr-Pro-Tyr (JNK) y Thr-Glu-Tyr (ERK). La fosforilación de las MAPK y JNK por una señal externa a menudo implica la activación de las proteína-cinasas de tirosina (PTK) (Gille *et al.*, *Nature* **358**:414 (1992)), que constituyen una gran familia de proteínas que abarca varios receptores de factores de crecimiento y otras moléculas transductoras de señales.

La ruta MAPK mejor entendida implica cinasas reguladas por señales extracelulares que constituyen la cascada de cinasas Ras/Raf/MEK/ERK (Boudewijn *et al.*, *Trends Biochem. Sci.* **20**, 18 (1995)). Una vez que diferentes estímulos activan esta ruta, MAPK fosforila una diversidad de proteínas, entre ellas diversos factores de transcripción que se translocan al núcleo y activan la transcripción génica. La regulación negativa de esta ruta podría detener la cascada de estos eventos.

Lo que se necesitan son nuevos agentes quimioterapéuticos anticancerosos que tengan como diana receptores de cinasas de tirosina y que detengan la cascada de cinasas Ras/Raf/MEK/ERK. Es probable que las oncoproteínas en general, y las proteínas transductoras de señal en particular, sean dianas más selectivas para la quimioterapia debido a que representan una subclase de proteínas cuyas actividades son esenciales para la proliferación celular, y porque sus actividades se ven amplificadas en gran medida en enfermedades proliferativas.

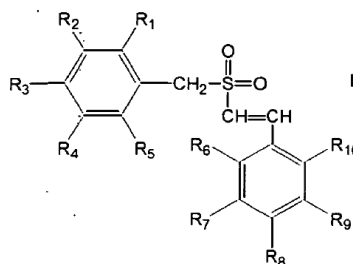
Lo que se necesita también son nuevos agentes contra la proliferación celular, y agentes terapéuticos anticancerosos en particular, que sean altamente selectivos en la eliminación de células proliferantes, tales como las células tumorales, pero no de células normales.

Sumario de la invención

- 5 Es un objeto de la invención proporcionar compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas. Los compuestos biológicamente activos están en forma de estililbencilsulfonas.

Es un objeto de la invención proporcionar compuestos que sean selectivos en la eliminación de células tumorales pero no de células normales.

Conforme a un primer aspecto de la invención, se proporcionan nuevos compuestos según la fórmula I:



10

en donde:

(a) (i) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

- 15 (ii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo,

siempre que al menos tres de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 sean distintos de hidrógeno;

(iii) R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

20

o bien

(b) (i) R_6 , R_8 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y R_7 y R_9 son hidrógeno; y

- 25 (ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y

(iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

30 o bien

(c) (i) al menos cuatro de R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y el resto de dichos R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

35

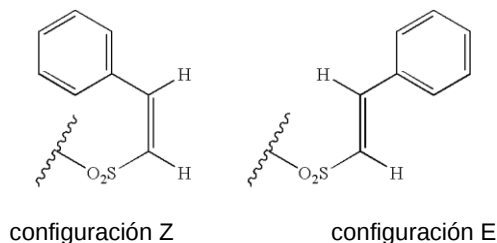
(ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y

(iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las estililbencilsulfonas están caracterizadas por isomería cis-trans que es consecuencia de la presencia de un doble enlace. Los compuestos se nombran según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog, las IUPAC 1974 Recommendations, Section E: Stereochemistry, en *Nomenclature of Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 4ª ed., 1992, págs. 127-138. Las relaciones estéricas en torno a un doble enlace se designan como "Z" o "E". Ambas configuraciones están incluidas en el alcance de la presente invención.



En una realización, los nuevos compuestos tienen una configuración E, en donde:

- 10 (i) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- (ii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, siempre que al menos tres de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 sean distintos de hidrógeno; y
- 15 (iii) R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Opcionalmente, R_3 es alcoxi C1-C6, al menos dos de R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son alcoxi C1-C6, y el resto de R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, los nuevos compuestos tienen una configuración E, en donde:

- (a) (i) R_6 , R_8 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y R_7 y R_9 son hidrógeno;
- 25 (ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- (iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

30 o bien

- (b) (i) al menos cuatro de R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y el resto de dichos R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- 35 (ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- (iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- 40

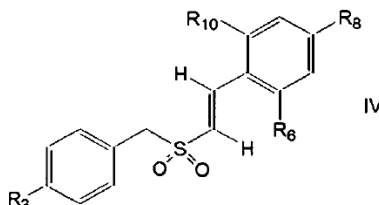
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

R_3 puede ser alcoxi C1-C6, o bien R_3 puede estar seleccionado del grupo consistente en nitro, ciano, alcoxi C1-C6, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son hidrógeno.

- 45 Como alternativa, R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son halógeno, el mismo o diferente; R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de

manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6; y R₃ es alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6. Opcionalmente, R₃ es alcoxi C1-C3.

En una sub-realización preferida, los compuestos tienen la fórmula IV:



IV

- 5 en donde R₃ está seleccionado del grupo consistente en alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; R₈ está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y R₆ y R₁₀ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en alcoxi C1-C6, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. R₆ y R₁₀ son preferiblemente alcoxi C1-C6. Según otra realización, el compuesto tiene la configuración Z. Así, en la fórmula I,

- (i) R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- 15 (ii) R₃ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, siempre que al menos tres de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ sean distintos de hidrógeno; y
- (iii) R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En alguna de tales realizaciones con configuración Z, el núcleo de bencilo está trisustituido con alcoxi C1-C6, es decir, dos de R₁, R₂, R₄ y R₅ son hidrógeno y tres de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son alcoxi C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 En algunas realizaciones,

- (a) (i) R₆, R₈ y R₁₀ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y R₇ y R₉ son hidrógeno;
- (ii) R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- 30 (iii) R₃ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

o bien

- 35 (b) (i) al menos cuatro de R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y el resto de dichos R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- (ii) R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- 40 (iii) R₃ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas de tales realizaciones, R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son halógeno, el mismo o diferente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En estas realizaciones, R_1 , R_2 , R_4 y R_5 pueden estar seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6, y R_3 es alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6, y opcionalmente dos de R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son hidrógeno, o bien R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son hidrógeno.

Opcionalmente en esta realización, R_3 es alcoxi C1-C6.

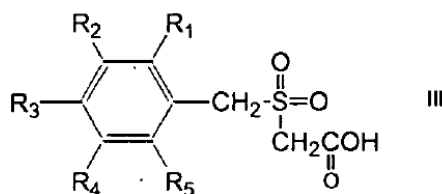
- 10 Conforme a un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

Conforme a un tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el primer aspecto de la invención, para uso en medicina.

- 15 Conforme a un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno proliferativo.

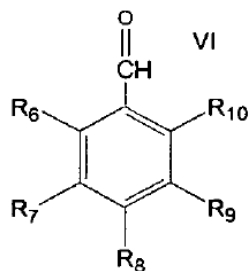
Conforme a un quinto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el primer aspecto de la invención, para uso en el tratamiento de enfermedad proliferativa.

Conforme a un sexto aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula I en el cual el compuesto tiene la configuración E, condensando un compuesto de fórmula III



20

con un compuesto de fórmula VI:



en donde

- 25 (a) (i) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- (ii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo,
- siempre que al menos tres de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 sean distintos de hidrógeno; y
- 30 (iii) R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

o bien

- (b) (i) R_6 , R_8 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-

C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y R_7 y R_9 son hidrógeno; y

(ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y

(iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

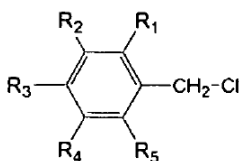
o bien

(c) (i) al menos cuatro de R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y el resto de dichos R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

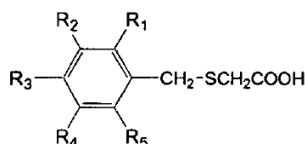
(ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y

(iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo.

El compuesto de fórmula III puede ser preparado por ejemplo, haciendo reaccionar tioglicolato de sodio con un compuesto de cloruro de bencilo de la fórmula:

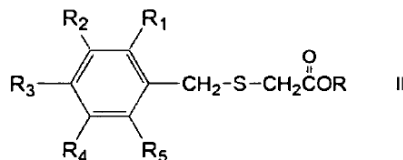


para formar un compuesto de ácido benciltioacético de la fórmula:



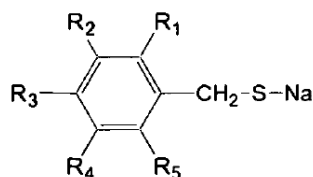
que después es oxidado para formar un compuesto de fórmula III, en donde de R_1 a R_5 están definidos como antes.

De manera alternativa, el intermedio de ácido benciltioacético se prepara haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula HSCH_2COOR donde R es alquilo C1-C6 con el compuesto de cloruro de bencilo antes mencionado para formar un compuesto de fórmula II:

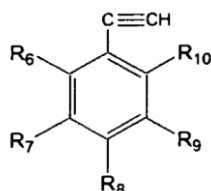


en donde R es alquilo C1-C6, que después es convertido en el correspondiente compuesto de ácido benciltioacético mediante hidrólisis alcalina o ácida.

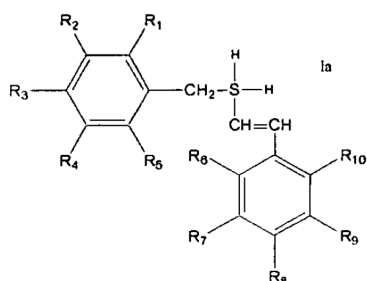
Un séptimo aspecto proporciona un procedimiento para preparar compuestos según la fórmula I que tienen la configuración Z, en donde se hace reaccionar un benciltiolato de sodio de la fórmula:



con un fenilacetileno de la fórmula:



para formar un Z-bencilstirilsulfuro de fórmula Ia:



5

y después se oxida dicho compuesto de fórmula Ia para formar un compuesto;

en donde

- (a) (i) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- (ii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, siempre que al menos tres de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 sean distintos de hidrógeno; y
- (iii) R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

o bien

- (b) (i) R_6 , R_8 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, R_7 y R_9 son hidrógeno;
- (ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- (iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

o bien

- (c) (i) al menos cuatro de R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y el resto de dichos R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

(ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y

5 (iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo.

10 También se proporciona como un octavo aspecto un isómero óptico aislado del compuesto del primer aspecto de la invención. El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique otra cosa, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, inclusive di-y multi-radicales, que tiene el número de átomos de carbono especificado (es decir, C1-C6 significa de uno a seis carbonos) e incluye grupos de cadena lineal o ramificada. El más preferido es alquilo C1-C3, en particular etilo y metilo.

El término "alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, significa, a menos que se indique otra cosa, un grupo alquilo que tiene el número de átomos de carbono especificado, como se ha definido antes, conectado al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi y los homólogos superiores e isómeros. Se prefieren alcoxi C1-C3, especialmente etoxi y metoxi.

15 Con "dimetilamino(alcoxi C2-C6)" se quiere significar $(CH_3)_2N(CH_2)_nO-$ en donde n vale de 2 a 6. Preferiblemente, n es 2 ó 3. Lo más preferiblemente, n es 2, es decir, el grupo es el grupo dimetilaminoetoxi: $(CH_3)_2NCH_2CH_2O-$.

Con "halógeno" se quiere significar flúor, cloro, bromo o yodo.

Con "fosfonato" se quiere significar el grupo $-PO(OH)_2$.

Con "sulfamilo" se quiere significar el grupo $-SO_2NH_2$.

20 Cuando un sustituyente en el núcleo de bencilo o de estirilo es un grupo alquilo o alcoxi, la cadena de carbono puede ser lineal o ramificada, siendo preferida la lineal. Preferiblemente, los grupos alquilo y alcoxi comprenden alquilo C1-C3 y alcoxi C1-C3, lo más preferiblemente metilo y metoxi.

Con "sustituido" se quiere significar que un átomo o grupo de átomos ha reemplazado al hidrógeno como sustituyente unido a otro grupo.

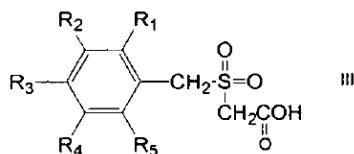
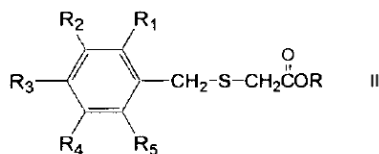
25 Por "sujeto" se entiende un animal o un ser humano.

También se describe en la presente memoria un método para tratar en un individuo un trastorno proliferativo, en particular cáncer, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

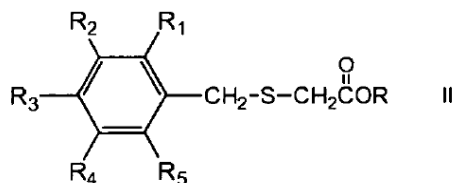
30 También se describe un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un individuo aquejado de cáncer, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 También se describe un método para inducir apoptosis de células cancerosas, por ejemplo células tumorales, en un individuo aquejado de cáncer, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, se proporcionan nuevos compuestos que son útiles como intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula I. Los intermedios comprenden los compuestos de fórmulas II y III:



Así, en un noveno aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula II:

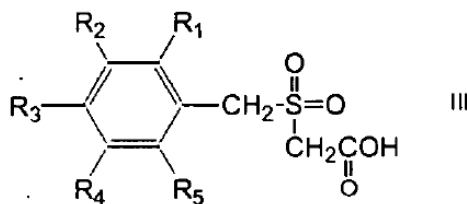


en donde:

5 R es H o alquilo C1-C6; y

al menos tres de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino (alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y el resto de dichos R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino (alcoxi C2-C6) y trifluorometilo.

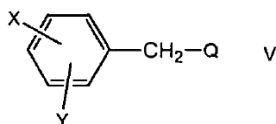
En un décimo aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula III:



en donde:

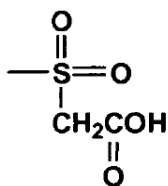
15 R₃ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

al menos dos de R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y el resto de dichos R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con otro aspecto, nuevos intermediarios útiles en la preparación de los compuestos de fórmula I comprenden los compuestos de fórmula V:



en donde:

Q es



en donde Y es hidrógeno y X está seleccionado del grupo consistente en 4-hidroxi, 4-amino y 4-sulfamilo.

5 Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, ciertos derivados de estilbencilsulfona altamente sustituidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos eliminan selectivamente diversos tipos de células tumorales sin eliminar células normales.

10 Al menos uno de los núcleos aromáticos de bencilo o estililo está al menos tri-sustituido. En este contexto, con "sustituido" se quiere significar que un átomo o grupo de átomos ha reemplazado al hidrógeno como sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo aromático.

De acuerdo con ciertas realizaciones, los núcleos aromáticos de bencilo y/o estililo están tri-sustituidos, es decir, sólo dos de los R₁ a R₅ son hidrógeno, y/o sólo dos de los R₆ a R₁₀ son hidrógeno. En la Tabla 1 se exponen combinaciones representativas de sustituyentes:

15

Tabla 1: Tri-Sustitución

a	halógeno	halógeno	halógeno
b	halógeno	halógeno	alquilo C1-C6
c	halógeno	halógeno	alcoxi C1-C6
d	halógeno	halógeno	nitro
e	halógeno	halógeno	carboxilo
f	halógeno	alquilo C1-C6	alquilo C1-C6
g	halógeno	alcoxi C1-C6	alcoxi C1-C6
h	alquilo C1-C6	alquilo C1-C6	alquilo C1-C6
i	alcoxi C1-C6	alcoxi C1-C6	alcoxi C1-C6
j	alquilo C1-C6	alquilo C1-C6	nitro
k	alcoxi C1-C6	alcoxi C1-C6	nitro

Siempre que, en estas realizaciones, R₃ sea distinto de halógeno o hidrógeno.

De acuerdo con ciertas realizaciones, los núcleos aromáticos bencilo y/o estililo están tetra-sustituidos, es decir, sólo uno de R₁ a R₅ es hidrógeno, y/o sólo uno de R₆ a R₁₀ es hidrógeno. En la Tabla 2 se exponen combinaciones representativas de sustituyentes:

20

Tabla 2: Tetra-Sustitución

a	halógeno	halógeno	halógeno	halógeno
b	halógeno	halógeno	halógeno	alquilo C1-C6
c	halógeno	halógeno	halógeno	alcoxi C1-C6
d	halógeno	halógeno	halógeno	nitro

e	halógeno	halógeno	alquilo C1-C6	alquilo C1-C6
f	halógeno	halógeno	alcoxi C1-C6	alcoxi C1-C6
g	alquilo C1-C6	alquilo C1-C6	alquilo C1-C6	nitro
h	alcoxi C1-C6	alcoxi C1-C6	alcoxi C1-C6	nitro

Siempre que, en estas realizaciones, R_3 sea distinto de halógeno o hidrógeno.

De acuerdo con otras realizaciones, el núcleo aromático de estirilo está penta-sustituido, preferiblemente con halógeno, lo más preferiblemente con el mismo halógeno, por ejemplo penta-sustitución con flúor.

5 El patrón de sustitución con respecto a la posición de los sustituyentes en los núcleos de bencilo o estirilo puede comprender cualquier patrón de sustitución. Por ejemplo, la tri-sustitución puede comprender la sustitución en las posiciones 2, 3 y 4, las posiciones 2, 4 y 5, o las posiciones 2, 4 y 6, por ejemplo. Del mismo modo, el patrón de tetra-sustitución puede comprender, por ejemplo, la sustitución en las posiciones 2, 3, 4 y 5, o las posiciones 2, 3, 5 y 6.

10 De acuerdo con ciertas realizaciones preferidas, la posición 4 de los núcleos de estirilo está sustituida, es decir, R_8 es distinto de hidrógeno. Preferiblemente, R_8 es halógeno o alcoxi C1-C6.

Sin desear estar ligado por ninguna teoría, se cree que los compuestos afectan a la ruta de transducción de señal MAPK, afectando así al crecimiento y viabilidad de las células tumorales. Esta inhibición del crecimiento celular está asociada con la regulación de los tipos ERK y JNK de MAPK. Sin desear estar ligado por ninguna teoría, las estirilsulfonas de la presente invención pueden bloquear la capacidad de fosforilación de ERK-2.

15 Se ha demostrado que los compuestos de la invención inhiben la proliferación de células tumorales mediante la inducción de muerte celular. Se cree que los compuestos son eficaces contra una amplia gama de tipos tumorales, que incluyen, pero sin quedar limitados a los siguientes: de mama, de próstata, de ovario, de pulmón, colorrectal, de cerebro (es decir, glioma) y renal. También se cree que los compuestos son eficaces contra células leucémicas. Los compuestos no matan células normales en concentraciones a las cuales matan células tumorales.

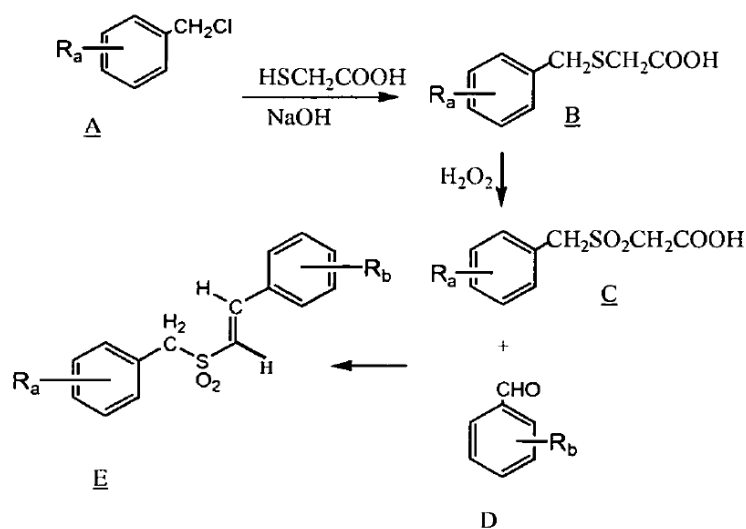
20 También se cree que los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos no cancerosos, que incluyen, pero sin quedar limitados a los siguientes: hemangiomatosis en recién nacidos, esclerosis múltiple progresiva secundaria, enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis, formación de queloides, enfermedad de Paget del hueso, enfermedad fibroquística de la mama, fibrosis de Peyronie, fibrosis de Dupuytren, restenosis y cirrosis.

25 El tratamiento de esta amplia gama de células tumorales con los compuestos de estirilbencilsulfona de la invención conduce a la inhibición de la proliferación celular y a la inducción de la muerte celular apoptótica.

Las células tumorales tratadas con los compuestos de la invención se acumulan en la fase G2/M del ciclo celular. A medida que las células salen de la fase G2/M, parecen sufrir apoptosis. El tratamiento de células normales con las estirilsulfonas no origina apoptosis.

30 Se pueden preparar (E)-estirilbencilsulfonas por condensación de Knoevenagel de aldehídos aromáticos con ácidos bencilsulfonilacéticos. El procedimiento ha sido descrito por Reddy *et al.*, *Acta. Chim. Hung.* **115**:269-71 (1984); Reddy *et al.*, *Sulfur Letters* **13**:83-90 (1991); Reddy *et al.*, *Synthesis* n° 4, 322-323 (1984); y Reddy *et al.*, *Sulfur Letters* **7**:43-48 (1987), cuyas descripciones completas son incorporadas en la presente memoria por referencia.

35 Según el Esquema 1 a continuación, R_a y R_b representan cada uno de cero a cinco sustituyentes en el núcleo aromático representado. El ácido benciltioacético B se forma por la reacción de tioglicolato de sodio y un cloruro de bencilo A. Después se oxida el ácido benciltioacético B con peróxido de hidrógeno al 30% para dar un ácido bencilsulfonilacético correspondiente C. La condensación del ácido bencilsulfonilacético C con un aldehído aromático D a través de una reacción de Knoevenagel en presencia de bencilamina y ácido acético glacial proporciona la (E)-estirilbencilsulfona deseada E.



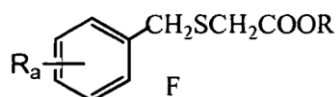
Lo que sigue es un procedimiento de síntesis en dos partes más detallado para la preparación de (E)-estirilbencilsulfonas de acuerdo con el esquema anterior.

5 Procedimiento general 1: Síntesis de (E)-estirilbencilsulfonas

Parte A. A una disolución de hidróxido sódico (8 g, 0,2 mol) en metanol (200 ml), se añade lentamente ácido tioglicólico (0,1 mol) y el precipitado formado se disuelve mediante agitación del contenido del matraz. A continuación se añade en porciones un cloruro de bencilo convenientemente sustituido o sin sustituir (0,1 mol), y se hace refluir la mezcla de reacción durante 2-3 horas. El contenido enfriado se vierte sobre hielo triturado y se neutraliza con ácido clorhídrico diluido (200 ml). El ácido benciltioacético correspondiente resultante (0,1 mol) se somete a oxidación con peróxido de hidrógeno al 30% (0,12 mol) en ácido acético glacial (125 ml) haciendo refluir durante 1 hora. Se enfría el contenido y se vierte sobre hielo triturado. Se recristaliza en agua caliente el sólido separado, para proporcionar el ácido bencilsulfonilacético puro correspondiente.

Parte B. Se hace refluir durante 2-3 horas una mezcla del ácido bencilsulfonilacético (10 mmol), un aldehído aromático convenientemente sustituido o sin sustituir (10 mmol) y bencilamina (200 ml) en ácido acético glacial (12 ml). Se enfría el contenido y se trata con éter frío (50 ml). Se separa por filtración cualquier producto precipitado. Se diluye con más éter el filtrado y se lava sucesivamente con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), bisulfito de sodio (20 ml), ácido clorhídrico diluido (20 ml) y finalmente con agua (35 ml). La evaporación de la capa etérea secada proporciona estirilbencilsulfonas en forma de un material sólido.

Según una alternativa a la Parte A, se pueden generar los ácidos bencilsulfonilacéticos apropiados utilizando un tioglicolato HSCH_2COOR en lugar del ácido tioglicólico, donde R es un grupo alquilo, típicamente alquilo C1-C6. Esto conduce a la formación del intermedio de alquilbenciltioacetato (E),



que después es convertido en el correspondiente ácido benciltioacético B por hidrólisis alcalina o ácida.

Se preparan (Z)-estirilbencilsulfonas mediante la adición nucleófila del tiol apropiado a fenilacetileno sustituido, con posterior oxidación mediante peróxido de hidrógeno del sulfuro resultante, para proporcionar la Z-estirilbencilsulfona. El procedimiento ha sido descrito en general por Reddy *et al.*, *Sulfur Letters* **13**:83-90 (1991), cuya descripción completa es incorporada en la presente memoria por referencia.

En la primera fase de la síntesis, un benciltiolato de sodio sustituido o sin sustituir, preparado a partir de un bencilmercaptano de sodio apropiado sustituido o sin sustituir, es hecho reaccionar con el fenilacetileno sustituido apropiado, formando el isómero Z puro del correspondiente (Z)-estirilbencilsulfuro sustituido con buen rendimiento. En la segunda etapa de la síntesis, se oxida el (Z)-estirilbencilsulfuro sustituido intermedio para dar la correspondiente sulfona en la forma Z-isomérica pura por tratamiento con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno.

Lo que sigue es un procedimiento de síntesis en dos partes más detallado para la preparación de las

(Z)-estirilbencilsulfonas sustituidas. Se puede apreciar que al menos uno de los estireno y bencilmercaptano de sodio de partida está al menos trisustituido, con el fin de formar compuestos según la fórmula I.

Procedimiento General 2: Síntesis de (Z)-estirilbencilsulfonas sustituidas.

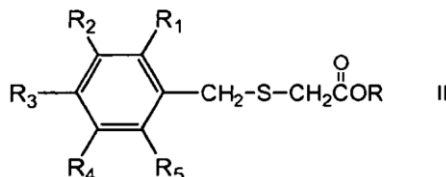
5 A. A una disolución agitada enfriada (40°C) de un estireno sustituido o sin sustituir (0,5 mol) en cloroformo (200 ml) se añadió gota a gota una disolución de bromo (0,5 mol) en cloroformo (100 ml). Cuando se hubo completado la adición, se agitó el contenido del matraz durante un período adicional de 30 minutos. La eliminación de cloroformo en un rotavapor proporciona un sólido cristalino de un 1,2-dibromoariletano.

10 B. Se enfría a temperatura ambiente (25°C) una disolución de hidróxido potásico (85 g) en alcohol rectificado (400 ml) y se añade, en porciones para controlar la reacción exotérmica, el anterior 1,2-dibromoariletano (0,33 mol). Cuando se ha completado la adición, se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 6 horas. Después se enfría el contenido y se vierte en agua (1000 ml). El fenilacetileno sustituido o sin sustituir separado es purificado por destilación (en el caso de líquidos) o recristalización (en el caso de sólidos).

15 C. A una disolución metanólica a reflujo de un benciltiolato de sodio sustituido o sin sustituir, preparada a partir de 460 mg (0,02 átomo-g) de (i) sodio, (ii) bencilmercaptano de sodio sustituido o sin sustituir (0,02 mol) y (iii) 80 ml de metanol absoluto, se añade un fenilacetileno sustituido o sin sustituir recientemente destilado. Se hace refluir la mezcla durante 20 horas, se enfría y después se vierte sobre hielo triturado. Se filtra el producto bruto, se seca y se recristaliza en metanol o metanol acuoso para proporcionar (Z)-estirilbencilsulfuro sustituido puro.

20 D. Se trata con 7,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30% una disolución, enfriada con hielo, de un (Z)-estirilbencilsulfuro sustituido (3 g) en 30 ml de ácido acético glacial. Se calienta a reflujo durante 1 hora la mezcla de reacción y se vierte sobre hielo triturado. Se filtra el sólido separado, se seca y se recristaliza en 2-propanol para proporcionar una (Z)-estirilbencilsulfona sustituida pura. La pureza del compuesto se determina por TLC y la configuración geométrica es asignada mediante los datos espectrales de IR y RMN.

25 El ácido benciltioacético B, el ácido bencilsulfonilacético C y el alquilbenciltioacetato (E) son nuevos intermedios que constituyen otro aspecto de la invención. En consecuencia, los compuestos intermedios útiles en la síntesis de las bencilestirilsulfonas sustituidas comprenden los ésteres de ácido benciltioacético sustituidos de fórmula II,



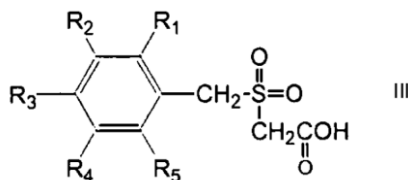
en donde:

R es H o alquilo C1-C6;

30 al menos tres de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y el resto de dichos R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo.

35 De acuerdo con realizaciones preferidas de los intermedios de fórmula II, al menos tres de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6, y el resto de dichos R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6. Alquilo C1-C3 y alcoxi C1-C3 son los sustituyentes alquilo y alcoxi preferidos, siendo metilo y metoxi los más preferidos. Según otras realizaciones preferidas, todos los R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son halógeno, preferiblemente el mismo halógeno, o bien todos son alcoxi C1-C6, lo más preferiblemente alcoxi C1-C3, lo más preferiblemente metoxi.

Otros intermedios útiles en la síntesis de las bencilestirilsulfonas sustituidas comprenden los ácidos bencilsulfonilacéticos sustituidos de fórmula III,

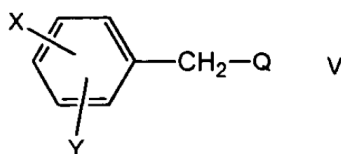


en donde:

R₃ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

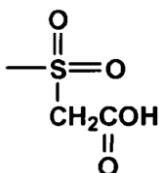
- 5 al menos dos de R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en un halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y el resto de dichos R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 Otros intermedios útiles para preparar los compuestos de fórmula I comprenden los compuestos de fórmula V



en donde:

Q es



- 15 en donde Y es hidrógeno y X está seleccionado del grupo consistente en 4-hidroxi, 4-amino y 4-sulfamilo.

Los intermedios se pueden preparar según el Procedimiento General 1, Parte A, anterior.

Intermedios representativos preparados de acuerdo con la presente invención, y sus respectivos puntos de fusión, incluyen los siguientes (ND = punto de fusión no realizado):

ácido 2-metoxibenciltioacético, líquido;

- 20 ácido 2,4-dimetoxibencilsulfonilacético, ND;

ácido 4-cianobencilsulfonilacético, 211-213°C;

ácido 4-trifluorometilbencilsulfonilacético, 162-164°C;

ácido 3,4,5-trimetoxibencilsulfonilacético, 165-167°C;

ácido 2,4,6-trimetoxibenciltioacético, ND;

- 25 ácido 2,4,6-trimetoxibencilsulfonilacético, ND;

ácido 2-nitro-4,5-dimetoxibencilsulfonilacético, 137-140°C; y

ácido 4-hidroxibencilsulfonilacético, ND;

- 30 La presente invención está dirigida también a isómeros ópticos aislados de compuestos según la fórmula I. Ciertos compuestos puede tener uno o más centros quirales. Por "aislado" significa un compuesto que ha sido sustancialmente purificado con respecto al isómero o isómeros ópticos correspondientes de la misma fórmula. Preferiblemente, el isómero aislado es al menos aproximadamente 80% puro, más preferiblemente al menos 90% puro, incluso más preferiblemente al menos 98% puro, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 99% puro, en peso. Se pretende que la presente invención comprenda diastereómeros así como sus mezclas racémicas y resueltas, las formas enantioméricamente puras y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los isómeros
- 35 ópticos aislados se pueden purificar a partir de mezclas racémicas mediante técnicas de separación quiral bien conocidas. Conforme a uno de tales métodos, una mezcla racémica de un compuesto que tiene la estructura de fórmula I, o intermedio quiral del mismo, es separada en 99% en peso en isómeros ópticos puros por HPLC utilizando una columna quiral adecuada, por ejemplo un miembro de la serie de familias de columnas DAICEL CHIRALPAK (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokio, Japón). La columna se emplea de acuerdo con las

instrucciones del fabricante.

Los compuestos de estililbencilsulfona de la presente invención pueden ser derivatizados con un grupo químico para permitir la conjugación a una molécula portadora, con el propósito de producir anticuerpos contra las estililsulfonas. Las químicas de derivatización adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica. Preferiblemente, el derivado comprende un derivado de ácido carboxílico. El vehículo puede comprender cualquier molécula suficientemente grande como para ser capaz de generar una respuesta inmunitaria en un animal anfitrión apropiado. Uno de tales vehículos preferidos es hemocianina de lapa californiana (KLH).

Los compuestos de la presente invención pueden tomar la forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales comúnmente utilizadas para formar sales de metal alcalino y para formar sales por adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Se pueden preparar sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Son ejemplos de tales ácidos inorgánicos el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden ser seleccionados de las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, siendo ejemplos de éstas el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, beta-hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales por adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula I incluyen sales metálicas preparadas con calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o bien sales orgánicas preparadas con N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de fórmula I haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiados con el compuesto de fórmula I.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados en forma de una composición farmacéutica, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El ingrediente activo en tales formulaciones puede comprender de 0,1 a 99,99 por ciento en peso. Por "vehículo farmacéuticamente aceptable" se entiende cualquier vehículo, diluyente o excipiente que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no sea perjudiciales para el receptor.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados a individuos (mamíferos, inclusive animales y seres humanos) que padezcan cáncer.

Los compuestos también son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos no cancerosos, es decir, trastornos proliferativos que se caracterizan por indicaciones benignas. Estos trastornos también pueden denominarse "citoproliferativos" o "hiperproliferativos" porque el cuerpo fabrica células a un ritmo atípicamente elevado. Tales trastornos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: hemangiomatosis en recién nacidos, esclerosis múltiple progresiva secundaria, enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis, formación de queloides, enfermedad de Paget del hueso, enfermedad fibroquística de la mama, fibrosis de Peyronie, fibrosis de Dupuytren, restenosis y cirrosis.

Los compuestos se pueden administrar por cualquier vía, incluida la administración oral y parenteral. La administración parenteral incluye, por ejemplo, la intravenosa, intramuscular, intraarterial, intraperitoneal, intranasal, rectal, intravaginal, intravesical (por ejemplo, a la vejiga), intradérmica, tópica o subcutánea. También se contemplan dentro del alcance de la invención la instilación del fármaco en el cuerpo del paciente en una formulación controlada, donde la liberación sistémica o local del fármaco se produce en un momento posterior. Por ejemplo, se puede situar el fármaco en un depósito para la liberación controlada a la circulación, o para la liberación a un sitio local de crecimiento tumoral.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El ingrediente activo en tales formulaciones puede comprender de 0,1 a 99,99 por ciento en peso. Por "vehículo farmacéuticamente aceptable" se entiende cualquier vehículo, diluyente o excipiente que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no sea perjudicial para el receptor.

El agente activo se administra preferiblemente con un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado en función de la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica habitual. El agente activo se puede formular en formas farmacéuticas de acuerdo con prácticas habituales en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., (1990), compilado por Alphonso Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa. Las formas farmacéuticas adecuadas pueden comprender, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios, o suspensiones.

Para la administración parenteral, se puede mezclar el agente activo con un portador o diluyente adecuado tal como agua, un aceite (en particular un aceite vegetal), etanol, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de

azúcares relacionados, glicerol, o un glicol, tal como propilenglicol o polietilenglicol. Las soluciones para administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua del agente activo. Se pueden añadir también agentes estabilizantes, agentes antioxidantes y conservantes. Los agentes antioxidantes adecuados incluyen sulfito, ácido ascórbico, ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno, y clorobutanol. La composición para administración parenteral puede tomar la forma de una solución, dispersión, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa.

Para la administración oral, se puede combinar el agente activo con uno o más ingredientes inactivos sólidos para la preparación de comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos u otras formas farmacéuticas orales adecuadas. Por ejemplo, se puede combinar el agente activo con al menos un excipiente tal como cargas, aglutinantes, humectantes, agentes disgregantes, retardantes de disolución, aceleradores de absorción, agentes mojantes, absorbentes o agentes lubricantes. Conforme a una realización en comprimido, se puede combinar el agente activo con carboximetilcelulosa de calcio, estearato de magnesio, manitol y almidón, y después conformarlo en comprimidos por métodos convencionales de compresión.

La dosis específica de compuesto de acuerdo con la invención para obtener beneficio terapéutico estará, por supuesto, determinada por las circunstancias particulares del paciente individual, entre ellas el tamaño, peso, edad y sexo del paciente, la naturaleza y fase de la enfermedad, la agresividad de la enfermedad, y la vía de administración. Por ejemplo, se puede utilizar una dosis diaria de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg/día. También se contemplan dosis más altas o más bajas.

La práctica de la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos. Para cada compuesto de configuración (E), el ácido bencilsulfonilacético sustituido fue preparado conforme a la Parte A del Procedimiento General 1: Síntesis de (E)-estirilbencilsulfonas, más arriba. Algunos de los compuestos de estirilbencilsulfona fueron recristalizados en 2-propanol, y su pureza fue verificada mediante cromatografía en capa fina. Cada compuesto de configuración (Z) ha sido preparado siguiendo el Procedimiento General 2: Síntesis de (Z)-estirilbencilsulfonas, más arriba. Por razones de brevedad, sólo se enumeran en cada ejemplo los reaccionantes principales, entendiéndose que los reaccionantes principales se han preparado a partir de precursores tal como se expone en el Procedimiento General, y después se han combinado en las condiciones establecidas en el Procedimiento General.

Ejemplo 1

(E)-2,4,6-Trimetoxiestiril-4-metoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 4-metoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 142-144°C, con un rendimiento de 52%.

Ejemplo 2

(E)-3-Metil-2,4-dimetoxiestiril-4-metoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 4-metoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 3-metil-2,4-dimetoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 160-161°C, con un rendimiento de 52%.

Ejemplo 3

(E)-3,4,5-Trimetoxiestiril-4-metoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 4-metoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 138-140°C, con un rendimiento de 54%.

Ejemplo 4

(E)-3,4,5-Trimetoxiestiril-2-nitro-4,5-dimetoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 2-nitro-4,5-dimetoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 5

(E)-2,4,6-Trimetoxiestiril-2-nitro-4,5-dimetoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 2-nitro-4,5-dimetoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 6

(E)-3-Metil-2,4-dimetoxiestiril-2-nitro-4,5-dimetoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 2-nitro-4,5-dimetoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 3-metil-2,4-dimetoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título.

5 Ejemplo 7

(E)-2,6-Dimetoxi-4-hidroxiestiril-4-metoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 4-metoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 2,6-dimetoxi-4-hidroxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 134-136°C, con un rendimiento de 58%.

10 Ejemplo 8

(E)-2,3,5,6-Tetrafluoroestiril-4-metoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 4-metoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 2,3,5,6-tetrafluorobenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 154-156°C, con un rendimiento de 56%.

15 Ejemplo 9

(E)-2,4,5-Trimetoxiestiril-4-metoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 4-metoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 2,4,5-trimetoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 146-148°C, con un rendimiento de 66%.

20 Ejemplo 10

(E)-2,3,4-Trimetoxiestiril-4-metoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 4-metoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 2,3,4-trimetoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 154-156°C, con un rendimiento de 52%.

25 Ejemplo 11 (Ejemplo comparativo)

(E)-3-Nitro-4-hidroxi-5-metoxiestiril-4-metoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 4-metoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 3-nitro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 203-205°C, con un rendimiento de 56%.

30 Ejemplo 12

(E)-3,4-Dimetoxi-6-nitroestiril-4-metoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 4-metoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 3,4-dimetoxi-6-nitrobenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 139-141°C, con un rendimiento de 54%.

35 Ejemplo 13

(E)-3,4-Dimetoxi-5-yodoestiril-4-metoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 4-metoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 3,4-dimetoxi-5-yodobenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 160-161°C, con un rendimiento de 58%.

40 Ejemplo 14

(E)-2,6-Dimetoxi-4-fluoroestiril-4-metoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 4-metoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 2,6-dimetoxi-4-fluorobenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 146-148°C, con un rendimiento de 55%.

Ejemplo 15

(E)-2-Hidroxi-4,6-dimetoxiestiril-4-metoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 4-metoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 2-hidroxi-4,6-dimetoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título.

5 Ejemplo 16

(E)-2,4,6-Trimetilestiril-4-metoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 4-metoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 2,4,6-trimetilbenzalaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 97-99°C, con un rendimiento de 51%.

10 Ejemplo 17

(E)-2,4,6-Trimetoxiestiril-2,3,4-trimetoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 2,3,4-trimetoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 94-96°C, con un rendimiento de 52%.

15 Ejemplo 18

(E)-2,6-Dimetoxiestiril-2,3,4-trimetoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 2,3,4-trimetoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 2,6-dimetoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 110-112°C, con un rendimiento de 54%.

20 Ejemplo 19

(E)-2,4,6-Trimetoxiestiril-3,4,5-trimetoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 3,4,5-trimetoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 151-153°C, con un rendimiento de 54%.

25 Ejemplo 20

(E)-2,6-Dimetoxiestiril-3,4,5-trimetoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 3,4,5-trimetoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 2,6-dimetoxibenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, Parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 146-149°C, con un rendimiento de 53%.

30 Ejemplo 21

(E)-4-Fluoroestiril-2,3,4-trimetoxibencilsulfona

Se sometió una disolución de ácido 2,3,4-trimetoxibencilsulfonilacético (10 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (10 mmol) al Procedimiento General 1, parte B. Se obtuvo el compuesto del título, de punto de fusión 96-99°C, con un rendimiento de 68%.

35 Ejemplo 22

(Z)-2,4,6-Trifluoroestiril-4-metilbencilsulfona

Se somete una disolución de 2,4,6-trifluorofenilacetileno (0,02 mol), 4-metilbencilmercaptano (0,02 mol) y sodio metálico (0,02 átomo-g) al Procedimiento General 2 para formar (Z)-2,4,6-trifluoroestiril-4-metilbencilsulfuro. Se obtiene el compuesto del título tras la oxidación del sulfuro, de acuerdo con el Procedimiento General 2.

40 Ejemplo 23

(Z)-Pentafluoroestiril-4-metoxibencilsulfona

Se somete una disolución de pentafluorofenilacetileno (0,02 mol), 4-metoxibencilmercaptano (0,02 mol) y sodio metálico (0,02 átomo-g) al Procedimiento General 2 para formar (Z)-pentafluoroestiril-4-metoxibencilsulfuro. Se obtiene el compuesto del título tras la oxidación del sulfuro, de acuerdo con el Procedimiento General 2.

Ejemplo 24

(Z)-Pentafluoroestiril-2,3,4-trimetoxibencilsulfona

5 Se somete una disolución de pentafluorofenilacetileno (0,02 mol), 2,3,4-trimetoxibencilmercaptano (0,02 mol) y sodio metálico (0,02 átomo-g) al Procedimiento General 2 para formar (Z)-pentafluoroestiril-2,3,4-trimetoxibencilsulfuro. Se obtiene el compuesto del título tras la oxidación del sulfuro, de acuerdo con el Procedimiento General 2.

Ejemplo 25

(Z)-Pentafluoroestiril-3,4,5-trimetoxibencilsulfona

10 Se somete una disolución de pentafluorofenilacetileno (0,02 mol), 3,4,5-trimetoxibencilmercaptano (0,02 mol) y sodio metálico (0,02 átomo-g) al Procedimiento General 2 para formar (Z)-pentafluoroestiril-3,4,5-trimetoxibencilsulfuro. Se obtiene el compuesto del título tras la oxidación del sulfuro, de acuerdo con el Procedimiento General 2.

Ejemplo 26

(Z)-Pentafluoroestiril-2,4,6-trimetoxibencilsulfona

15 Se somete una disolución de pentafluorofenilacetileno (0,02 mol), 2,4,6-trimetoxibencilmercaptano (0,02 mol) y sodio metálico (0,02 átomo-g) al Procedimiento General 2 para formar (Z)-pentafluoroestiril-2,4,6-trimetoxibencilsulfuro. Se obtiene el compuesto del título tras la oxidación del sulfuro, de acuerdo con el Procedimiento General 2.

Ejemplo 27

(Z)-3-Metoxi-4-acetoxiestiril-2,4,5-trimetoxibencilsulfona

20 Se somete una disolución de 3-metoxi-4-acetoxifenilacetileno (0,02 mol), 2,4,5-trimetoxibencilmercaptano (0,02 mol) y sodio metálico (0,02 g átomo) al Procedimiento General 2 para formar (Z)-3-metoxi-4-acetoxiestiril-2,4,5-trimetoxibencilsulfuro. Se obtiene el compuesto del título tras la oxidación del sulfuro, de acuerdo con el Procedimiento General 2.

Ejemplo 28

(Z)-3,4-Dihidroxiestiril-2,4,6-trimetoxibencilsulfona

25 Se somete una disolución de 3,4-dihidroxifenilacetileno (0,02 mol), 2,4,6-trimetoxibencilmercaptano (0,02 mol) y sodio metálico (0,02 átomo-g) al Procedimiento General 2 para formar (Z)-3,4-dihidroxiestiril-2,4,6-trimetoxibencilsulfuro. Se obtiene el compuesto del título tras la oxidación del sulfuro, de acuerdo con el Procedimiento General 2.

Ejemplo 29

(Z)-2,4,6-Trifluoroestiril-4-nitrobencilsulfona

30 Se somete una disolución de 2,4,6-trifluorofenilacetileno (0,02 mol), 4-nitrobencilmercaptano (0,02 mol) y sodio metálico (0,02 átomo-g) al Procedimiento General 2 para formar (Z)-2,4,6-trifluoroestiril-4-nitrobencilsulfuro. Se obtiene el compuesto del título tras la oxidación del sulfuro, de acuerdo con el Procedimiento General 2.

Ejemplo 30

(Z)-2-Hidroxiestiril-2,4,6-trimetoxibencilsulfona

35 Se somete una disolución de 2-hidroxifenilacetileno (0,02 mol), 2,4,6-trimetoxibencilmercaptano (0,02 mol) y sodio metálico (0,02 átomo-g) al Procedimiento General 2 para formar (Z)-2-hidroxiestiril-2,4,6-trimetoxibencilsulfuro. Se obtiene el compuesto del título tras la oxidación del sulfuro, de acuerdo con el Procedimiento General 2.

Ejemplo 31

(Z)-2-Fosfonatoestiril-2,3,4-trimetoxibencilsulfona

40 Se somete una disolución de 2-fosfonatofenilacetileno (0,02 mol), 2,3,4-trimetoxibencilmercaptano (0,02 mol) y sodio metálico (0,02 átomo-g) al Procedimiento General 2 para formar (Z)-2-fosfonatoestiril-2,3,4-trimetoxibencilsulfuro. Se obtiene el compuesto del título tras la oxidación del sulfuro, de acuerdo con el Procedimiento General 2.

Ejemplo 32

(Z)-4-Fosfonatoestiril-2,4,6-trimetoxibencilsulfona

45 Se somete una disolución de 4-fosfonatofenilacetileno (0,02 mol), 2,3,4-trimetoxibencilmercaptano (0,02 mol) y sodio

metálico (0,02 átomo-g) al Procedimiento General para formar (Z)-4-fosfonatoestiril-2,4,6-trimetoxibencilsulfuro. Se obtiene el compuesto del título tras la oxidación del sulfuro, de acuerdo con el Procedimiento General.

Efecto de (E)-estirilbencilsulfonas sobre líneas células tumorales -Protocolo 1

A. Células

- 5 Se investigó el efecto de las (E)-estirilbencilsulfonas sobre fibroblastos normales y sobre células tumorales de origen prostático, de colon, pulmonar y de mama utilizando las siguientes líneas celulares: línea celular de tumor de próstata DU-145; línea celular de carcinoma colorrectal DLD-1; línea celular de carcinoma de pulmón no microcítico H157; y línea celular de tumor de mama BT-20. BT-20 es una línea celular que no responde a estrógenos. NIH/3T3 y HFL son fibroblastos normales murinos y humanos, respectivamente. Se cultivaron BT-20, DLD-1 y H157 en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía 10% de suero fetal bovino suplementado con penicilina y estreptomicina. Se cultivó DU145 en medio RPMI con 10% de suero fetal bovino que contenía penicilina y estreptomicina. Se cultivaron células NIH3T3 y HFL en DMEM que contenía 10% de suero de ternera suplementado con penicilina y estreptomicina. Todos los cultivos celulares se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂.

15 B. Tratamiento con estirilbencilsulfonas y ensayo de viabilidad

Se trataron las células con compuesto de ensayo en concentración 2,5 mM y se determinó la viabilidad celular después de 96 horas por el método de exclusión con azul tripán. Todos los compuestos ensayados (Ejs. 1-3, 8-14, 16 y 17-20) mostraron actividad, induciendo muerte celular contra todas las líneas celulares tumorales, en al menos 5-10% de las células tratadas.

- 20 Se trataron células normales HFL y NIH 3T3 con los mismos compuestos y en las mismas condiciones de concentración y el tiempo. Las células normales mostraron 5% de inhibición del crecimiento, pero no muerte celular apreciable.

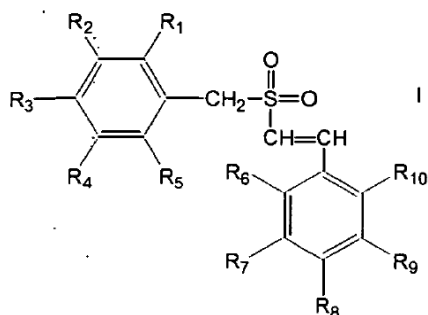
Efecto de (Z)-estirilbencilsulfonas sobre líneas células tumorales - Protocolo 2

- 25 En una variante del ensayo anterior, se puede demostrar el efecto de las (Z)-estirilbencilsulfonas sobre fibroblastos normales y sobre células tumorales mediante el ensayo descrito por Latham *et al.*, *Oncogene* 12:827-837 (1996). Se sembraron fibroblastos humanos de pulmón diploides normales (HFL-1) o bien células tumorales (por ejemplo, de próstata, colorrectales, de mama, gliales, de páncreas, de ovario o leucémicas) en placas de 6 pocillos, con una densidad celular de $1,0 \times 10^5$ células por pocillo de 35 mm². Las células cultivadas en placas fueron tratadas 24 horas después con diversas concentraciones de estirilbencilsulfona disuelta en dimetilsulfóxido (DMSO). 96 horas más tarde se determinó el número total de células viables por tripsinización de los pocillos y recuento del número de células viables, determinado por exclusión con azul tripán, utilizando un hemacitómetro. Se tratan HFL normales con los mismos compuestos y en las mismas condiciones de concentración y tiempo.

- 35 La presente invención puede ser realizada en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma y, en consecuencia, debe hacerse referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a la memoria descriptiva anterior, como indicación del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en donde:

- 5 (a) (i) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- (ii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo,
- 10 siempre que al menos tres de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 sean distintos de hidrógeno; y
- (iii) R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- o bien
- 15 (b) (i) R_6 , R_8 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y R_7 y R_9 son hidrógeno; y
- (ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi,
- 20 dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- (iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- o bien
- 25 (c) (i) al menos cuatro de R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y el resto de dichos R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- (ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi,
- 30 dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- (iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

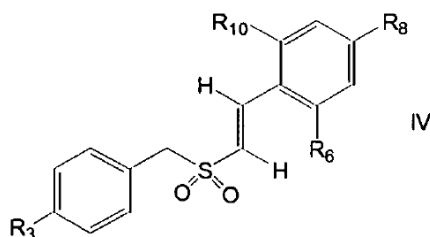
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 2. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde R_3 es alcoxi C1-C6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene una configuración E; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3 en donde:

- (i) R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- 5 (ii) R₃ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, siempre que al menos tres de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ sean distintos de hidrógeno; y
- (iii) R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto según la reivindicación 4 en donde R₃ es alcoxi C1-C6, al menos dos de R₁, R₂, R₄ y R₅ son alcoxi C1-C6, y el resto de de R₁, R₂, R₄ y R₅ son hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto según la reivindicación 3 en donde:
- 15 (a) (i) R₆, R₈ y R₁₀ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y R₇ y R₉ son hidrógeno;
- (ii) R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- 20 (iii) R₃ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- o bien
- (b) (i) al menos cuatro de R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y el resto de dichos R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- 25 (ii) R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- 30 (iii) R₃ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto según la reivindicación 6 en donde R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son halógeno, el mismo o diferente; R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6; y R₃ es alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6.
- 35 8. Un compuesto según la reivindicación 7 en donde R₃ es alcoxi C1-C3.
9. Un compuesto según la reivindicación 6 en donde R₃ es alcoxi C1-C6.
10. Un compuesto según la reivindicación 6 en donde R₃ está seleccionado del grupo consistente en nitro, ciano, alxoxi C1-C6, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y R₁, R₂, R₄ y R₅ son hidrógeno.
- 40 11. Un compuesto según la reivindicación 10 de la fórmula



en donde:

R₃ está seleccionado del grupo consistente en alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

- 5 R₈ está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y

R₆ y R₁₀ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en alcoxi C1-C6, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi y dimetilamino(alcoxi C2-C6); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 12. Un compuesto según la reivindicación 11 que es (E)-2-hidroxi-4,6-dimetoxiestiril-4-metoxibencilsulfona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto según la reivindicación 11 en donde R₆ y R₁₀ son alcoxi C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto según la reivindicación 13 que es (E)-2,6-dimetoxi-4-hidroxiestiril-4-metoxibencilsulfona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 15. Un compuesto según la reivindicación 11 en donde R₃ es alcoxi C1-C6 y R₈ está seleccionado del grupo consistente en halógeno y alcoxi C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto según la reivindicación 15 en donde el compuesto es (E)-2,6-dimetoxi-4-fluoroestiril-4-metoxibencilsulfona.

- 20 17. Un compuesto según la reivindicación 15 en donde R₈ es alcoxi C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto según la reivindicación 17 en donde el compuesto es (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-4-metoxibencilsulfona.

19. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene una configuración Z.

20. Un compuesto según la reivindicación 19 en donde:

- 25 (i) R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

- 30 (ii) R₃ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, siempre que al menos tres de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ sean distintos de hidrógeno; y

(iii) R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

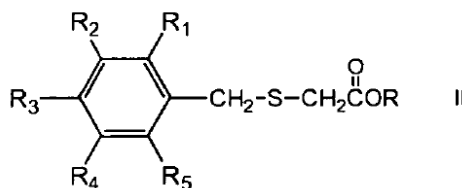
- 35 21. Un compuesto según la reivindicación 20 en donde dos de R₁, R₂, R₄ y R₅ son hidrógeno y tres de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son alcoxi C1-C6; o bien una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un compuesto según la reivindicación 21 en donde R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto según la reivindicación 19 en donde:

- 40 (a) (i) R₆, R₈ y R₁₀ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y R₇ y R₉ son hidrógeno;

- (ii) R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- 5 (iii) R₃ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- o bien
- (b) (i) al menos cuatro de R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y el resto de dichos R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ está
- 10 seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- (ii) R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- 15 (iii) R₃ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
24. Un compuesto según la reivindicación 23 en donde R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son halógeno, el mismo o diferente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 25. Un compuesto según la reivindicación 24 en donde R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6, y R₃ es alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6.
26. Un compuesto según la reivindicación 25 en donde dos de R₁, R₂, R₄ y R₅ son hidrógeno.
27. Un compuesto según la reivindicación 25 en donde R₁, R₂, R₄ y R₅ son hidrógeno.
- 25 28. Un compuesto según la reivindicación 27 en donde R₃ es alcoxi C1-C6.
29. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.
30. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para uso en medicina
- 30 31. Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno proliferativo.
32. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para uso en el tratamiento de enfermedad proliferativa.
- 35 33. El uso según la reivindicación 31 o el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 32, en donde el trastorno proliferativo está seleccionado del grupo consistente en cáncer, hemangiomatosis en recién nacidos, esclerosis múltiple progresiva secundaria, enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis, formación de queloides, enfermedad de Paget del hueso, enfermedad fibroquística de la mama, fibrosis de Peyronie, fibrosis de Dupuytren, restenosis y cirrosis.
- 40 34. El uso, compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 33, en donde el trastorno proliferativo es un cáncer.
35. El uso, compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 34, en donde el cáncer está seleccionado del grupo consistente en cánceres de ovario, de mama, de próstata, de pulmón, renal, colorrectal, pancreático y de cerebro, o bien el cáncer es una leucemia.
- 45 36. El uso, compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 34 ó 35 para inducir apoptosis de células tumorales en un individuo aquejado de cáncer.
37. Un compuesto de fórmula II:



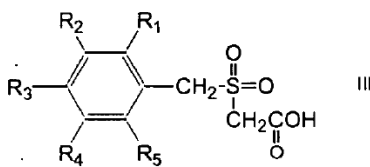
en donde:

R es H o alquilo C1-C6; y

5 al menos tres de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y el resto de dichos R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo.

10 38. Un compuesto según la reivindicación 37, en donde al menos tres de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno y alcoxi C1-C6, y el resto de dichos R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. Un compuesto de fórmula III:



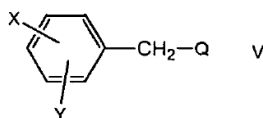
15 en donde:

R₃ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

20 al menos dos de R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y el resto de dichos R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 40. Un compuesto según la reivindicación 39 en donde R₃ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6, al menos dos de R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6, y el resto de dichos R₁, R₂, R₄ y R₅ están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

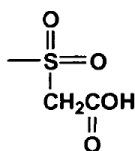
41. Un compuesto de fórmula V:



30

en donde:

Q es

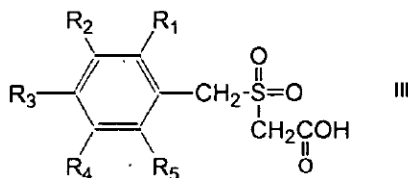


Y es hidrógeno; y

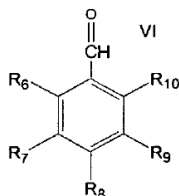
X está seleccionado del grupo consistente en 4-hidroxi, 4-amino y 4-sulfamilo.

42. Un compuesto según la reivindicación 41 en donde X es 4-hidroxi o 4-amino

5 43. Un procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 3 que comprende condensar un compuesto de fórmula III:



con un compuesto de fórmula VI:



en donde

10 (a) (i) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

(ii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo,

15 siempre que al menos tres de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 sean distintos de hidrógeno;

(iii) R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

o bien

20 (b) (i) R_6 , R_8 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y R_7 y R_9 son hidrógeno; y

(ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y

25 (iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

o bien

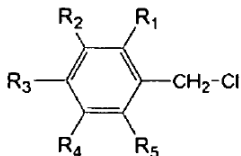
30 (c) (i) al menos cuatro de R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y el resto de dichos R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;

35 (ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y

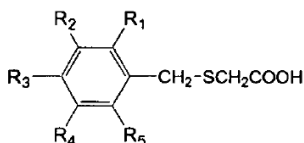
(iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo,

fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo.

44. Un procedimiento según la reivindicación 43 en donde se prepara el compuesto de fórmula III haciendo reaccionar tioglicolato de sodio con un compuesto de la fórmula:



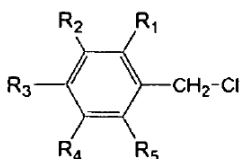
5 para formar un compuesto de ácido benciltioacético de la fórmula:



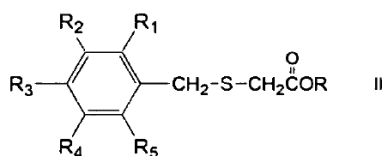
que es oxidado después para formar dicho compuesto de fórmula III.

45. Un procedimiento según la reivindicación 43 en donde el compuesto de ácido benciltioacético se prepara haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula HSCH₂COOR donde R es alquilo C1-C6 con un compuesto de la fórmula:

10



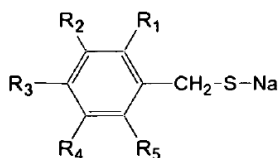
para formar un compuesto de la fórmula II



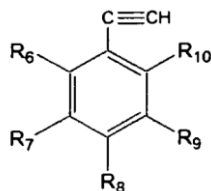
en donde R es alquilo C1-C6;

15 e hidrolizar el compuesto de fórmula II para obtener dicho compuesto de ácido benciltioacético.

46. Un procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 19 que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

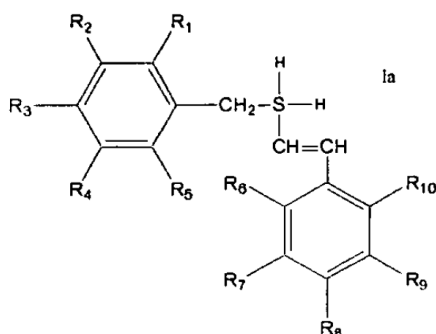


con un compuesto de la fórmula:



20

para formar un compuesto con configuración Z de fórmula Ia



y oxidar dicho compuesto de fórmula IIa para formar un compuesto según la reivindicación 19;

en donde:

- 5 (a) (i) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- (ii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, siempre que al menos tres de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 sean distintos de hidrógeno; y
- 10 (iii) R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- o bien
- 15 (b) (i) R_6 , R_8 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, R_7 y R_9 son hidrógeno;
- (ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- 20 (iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- o bien
- 25 (c) (i) al menos cuatro de R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo, y el resto de dichos R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} están seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo;
- (ii) R_1 , R_2 , R_4 y R_5 están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, nitró, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo; y
- 30 (iii) R_3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, carboxilo, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C2-C6) y trifluorometilo.

47. Un isómero óptico aislado de un compuesto según la reivindicación 1.