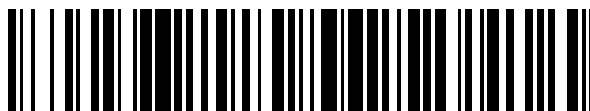


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 447 824**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04	(2006.01) A61K 9/48	(2006.01)
C07D 335/06	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
C07D 335/04	(2006.01) A61P 31/04	(2006.01)
A61K 31/4365	(2006.01) A61P 31/10	(2006.01)
A61K 31/382	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01)	
A61K 9/08	(2006.01)	
A61K 9/02	(2006.01)	
A61K 9/107	(2006.01)	
A61K 9/20	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2010 E 10766578 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2423213**

54 Título: **Preparación y uso de nuevos compuestos contra el cáncer, antibióticos y derivados de estos**

30 Prioridad:

23.04.2009 CN 200910137455
06.06.2009 CN 200910203152

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

13.03.2014

73 Titular/es:

YANG, GENGLIANG (100.0%)
College of Pharmaceutical Sciences Hebei
University No.180 Wusidonglu
Baoding Hebei 071002, CN

72 Inventor/es:

MA, ZHENGYUE;
TIAN, WEI;
FANG, BAOLING;
WANG, GE;
LI, LINBO;
YANG, CHUNLIU y
BAI, LIGAI

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 447 824 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación y uso de nuevos compuestos contra el cáncer, antibióticos y derivados de estos

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con los nuevos compuestos anticancerígenos y antibacterianos y sus derivados, que involucran especialmente la preparación y la aplicación antibacteriana, anticancerígena de estos nuevos compuestos antibacterianos, anticancerígenos y sus derivados.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 Los hongos son un tipo de organismos eucarióticos que tienen las estructuras similares así como también procesos fisiológicos con la célula receptora. La infección por hongos se divide en infección fúngica superficial e infección fúngica profunda basada en sus diferentes sitios de infección. La infección superficial por el hongo se provoca principalmente por varios dermatofitos tales como tiña mano-pie, porrigo y tiña corporal y se tratan usualmente en la clínica mediante griseofulvina, nistatina y ketoconazol. La infección profunda por el hongo provocada por candida albicans, cryptococcus neoformans, aspergillus, mucor, etc. es de gran daño y aún una amenaza para la vida. Además, debido al abuso de antibióticos de amplio espectro, hormonas e inmunosupresores, los hongos más inofensivos pueden provocar dolencias en el organismo. En años recientes, obviamente aumentó la incidencia de la infección fúngica.

25 Teniendo en cuenta las características biológicas de los hongos, los fármacos antimicóticos comunes podrían provocar deterioro a las células receptoras mientras se destruyen las células fúngicas. Además, junto a la aparición continua de cepas resistentes, el tratamiento de las varias dolencias provocadas por la infección fúngica cayó en un dilema. En este momento, pocos fármacos pueden usarse para tratar la infección fúngica con eficacia clínica. Por lo tanto, se desea todavía el desarrollo y la exploración de nuevos compuestos con alta actividad antifúngica.

30 El cáncer se provoca principalmente por factores carcinogénicos químicos, físicos y biológicos (toxinas fúngicas, virus, etcétera). Basado en las diferentes partes en el cuerpo, el cáncer puede dividirse en cáncer esofágico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de hígado, etcétera. Aunque se realizaron numerosos estudios en fármacos anticancerígenos y se encontraron una serie de fármacos anticancerígenos tales como cisplatino, vinblastina, vincristina, paclitaxel, camptotecina y sus derivados, no aparece todavía una buena actividad y no toxicidad de fármacos anticancerígenos de amplio espectro o estrecho espectro. Por lo tanto, explorar y desarrollar nuevos compuestos anticancerígenos activos de amplio espectro y estrecho espectro con buena actividad y baja toxicidad para el efecto doble de tratamiento y prevención es ahora todavía un enfoque de estudio.

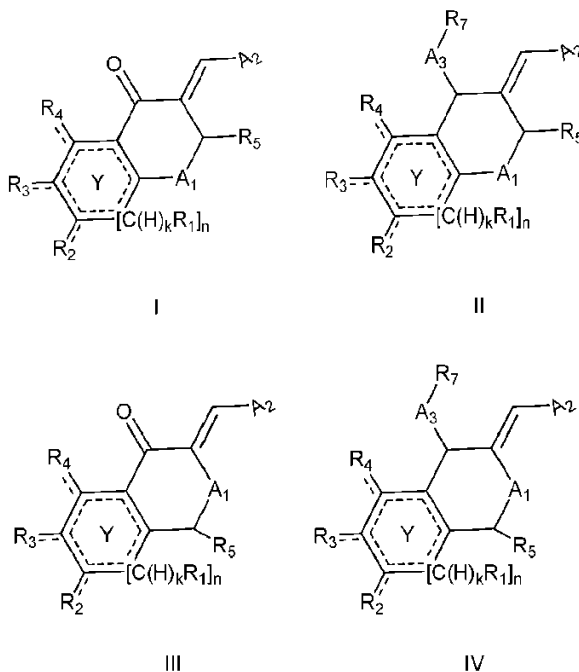
40 La muerte celular es un fenómeno común en la biosfera y millares de células mueren en el cuerpo humano normal cada día en dos vías principales: necrosis y muerte celular programada. La necrosis celular es una respuesta pasiva para la lesión externa, tales como isquemia, fiebre, deterioro químico y físico, ataques biológicos, que pueden resultar en una rápida muerte celular. La característica morfológica principal de la necrosis es el hinchamiento celular, que conduce a la ruptura de la membrana celular y al final su disolución. Además las citocinas inflamatorias que provocan inflamación severa pueden liberarse de la célula. La necrosis celular está asociada con muchos tipos de enfermedades humanas, tales como la hepatitis fulminante aguda provocada por infección de virus. La muerte celular programada es otra vía diferente de necrosis celular controlada por genes. La muerte celular programada se induce por muchos factores, que incluyen factores externos como la radiación, fármacos e infecciones de virus, y factores in vivo, tales como cáncer, enfermedades autoinmunes y otras enfermedades degenerativas. Es conocido que el cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer ovárico y leucemia crónica etc. están asociados con apoptosis. Por lo tanto, todavía es un trabajo urgente encontrar un compuesto nuevo eficiente y de baja toxicidad con tratamiento y prevención de la muerte celular programada inducida y muerte celular bloqueada.

50 Se conoce un artículo publicado en Acta Scientiarum Naturalium universitatis Sunyatseni (Vol. 46, N° 5, 1 de Septiembre de 2007, págs. 49-53) the synthesis of Bis-heterocyclic derivates of 6-isopropyl-3-formylchromone. Sin embargo este artículo no menciona o sugiere ninguna propiedad antibiótica o anticancerígena de los compuestos.

55 Resumen de la invención

La presente invención es proporcionar nuevos compuestos antibacterianos y anticancerígenos y sus derivados, estereoisómeros, la mezcla racémica o no racémica de los estereoisómeros, además del solvato o sal farmacéuticamente aceptable que pueden mostrarse por medio de la Fórmula general I, II, III y IV.

60



5

Y representa los elementos del anillo de benceno en cualquier posición, y puede seleccionarse independientemente de C, O, S y N; cuando Y es O o S, es elementos bivalentes; Y es elementos trivalentes cuando este representa N; y es elementos cuatrivalentes cuando este representa C. Y representa la prioridad para C, N y S.

10

Las líneas punteadas significa que los enlaces son prescindibles. Cuando un unión es enlace doble, sus enlaces vecinos no son enlaces dobles.

k es un entero 0 o 1; n es un entero 0,1 o 2

R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser independientemente seleccionados de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, ciano, C₁₋₂₀-alquilo, C₁₋₂₀-alquil-oxi, C₁₋₂₀-alquil carbonilo, o C₁₋₂₀-alquil-carbonil-oxi. Siempre que al menos uno de R₁, R₂, R₃ y R₄ no sea hidrógeno y, la porción alquilo en estos grupos pueda reemplazarse por uno o más de los átomos de halógeno independientes tal como flúor, cloro, bromo y yodo.

15

R₅ representa hidrógeno, C₁₋₂₀-alquilo, C₁₋₂₀-alquil-oxi, C₁₋₂₀-alquil-carbonilo, y C₁₋₂₀-alquil-carbonil-oxi.

R₆ y R₇ representan hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido o heteroarilo;

A₁ representa CH₂, CH₂CH₂, O, S, S(O), S(O)₂, o NR₁;

A₂ representa Cl, Br, F o I;

20

A₃ representa O, S, S(O), S(O)₂, NR, Cl, Br, F, I, o P; cuando A₃ es Cl, Br, F o I, R₇ no existe. Entre estos, el C₁₋₂₀-alquilo puede ser alquilo aromático o hidrocarburo no aromático, alquilo de cadena lineal o alquilo de cadena ramificada, alquilo cíclico o alquilo no cíclico, seleccionado con prioridad de C₁₋₂₀-alquilo, C₂₋₂₀-alqueno, C₂₋₂₀-alquino, C₃₋₂₀-cicloalquilo, C₃₋₂₀-cicloalqueno, C₆₋₂₀-arilo, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₁₀-alquilo, C₃₋₁₀-cicloalquil-C₁₋₁₀-alquilo, C₃₋₁₀-cicloalquénil-C₁₋₁₀-alquilo, y C₁₋₁₀-alquil-C₆₋₁₀-arilo. La mayor prioridad se selecciona de C₁₋₁₀-alquilo, C₂₋₁₀-alqueno, C₂₋₁₀-alquino, C₃₋₁₀-cicloalquilo, C₃₋₁₀-cicloalqueno, C₆₋₁₀-arilo, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquénil-C₁₋₆-alquilo y C₁₋₆-alquil-C₆₋₁₀-arilo. La máxima prioridad se selecciona de C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alqueno, C₂₋₆-alquino, C₃₋₆-cicloalquilo, C₃₋₆-cicloalqueno, C₆₋₈-arilo, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₃-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₃-alquilo, C₃₋₆-cicloalquénil-C₁₋₃-alquilo y C₁₋₃-alquil- C₆₋₁₀-arilo.

25

30

De acuerdo con algunas modalidades de la invención, en los nuevos compuestos contra el cáncer, antibacterianos y sus derivados representados por la fórmula de I, II, III y IV, Y puede ser independientemente seleccionado de C, O, S y N; K puede ser independientemente seleccionado del entero de 0 y 1; n puede ser independientemente seleccionado del entero de 0, 1 y 2; y las líneas punteadas significa los enlaces son prescindibles; cuando una unión es enlace doble, sus enlaces vecinos no son enlaces dobles.

35

En los nuevos compuestos antibacterianos, anticancerígenos y sus derivados que se representan por la Fórmula I, II, III y IV, R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser opcionalmente sustituidos por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, amilo, isoamilo, n-hexilo, heptilo, octilo, 2-etil-hexilo, vinilo, propenilo, butenilo,

pentenilo, etinilo, propinilo, butinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, naftilo, naftilmetilo, metoxilo, etioxilo, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi, inohexiloxi, benciloxi, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoro etilo, o 4-fluoro fenilo.

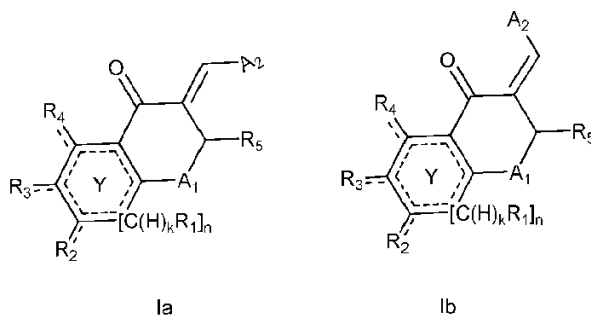
5 En los nuevos compuestos antibacterianos, anticancerígenos y sus derivados que se representan por la fórmula general I, II, III y IV, R₅ puede ser opcionalmente sustituido por acetilo, n-propionilo, iso-propionilo, n-butil acilo, isobutirilo, n-valerilo, isovalerilo, n-hexanoilo, iso-hexanoilo, caprililo, 2-etil-acetilo, nonanoilo, decanoilo, dodecil acilo, palmitoilo, linolicacilo, estearinacilo, ciclopropano acilo, hexametileno acilo, benzoilo, fenilacetilo, naftoilo, naftoacetilo, triflilo, 1,1,1-trifluoroacetilo, benceno propionilo, furoilo, y tiazol acilo. Cuando hay alquilos contenidos en los grupos anteriores, las partes alquilo pueden sustituirse opcionalmente por uno o más halógenos independientes, tal como F, Cl, Br y I.

10 En los nuevos compuestos antibacterianos, anticancerígenos y sus derivados que se representan por la Fórmula general I, II, III y IV, R₇ puede ser opcionalmente sustituido por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, heptilo, octilo, 2-etil-hexilo, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, naftilo, naftal, metoxilo, tioxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, pentiloxilo, hexililoxi, benzoxi, trifluorometilo, 1,1,1- trifluoroetilo, furilo, furfurilo, tienilo, 3-metil-tienilo, pirrilo, piridilo, 3-metil-piridilo, y piranilo.

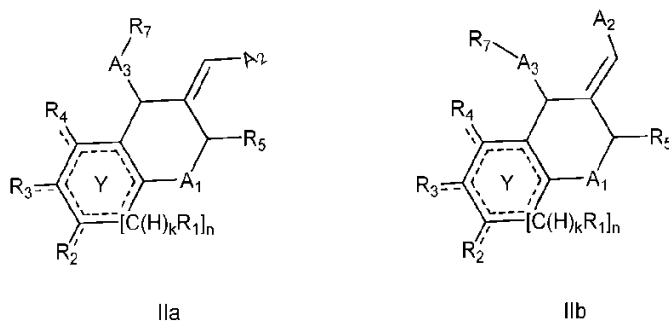
15 En los nuevos compuestos antibacterianos, anticancerígenos y sus derivados que se representan por la Fórmula I, II, III y IV, A₁ puede ser opcionalmente sustituido por CH₂, CH₂CH₂, O, S, S(O), S(O)₂, NR₁; A₂ puede ser opcionalmente sustituido por Cl, Br, F, I, P; A₃ puede ser opcionalmente sustituido por O, S, S(O), S(O)₂, NR, Cl, Br, F, I, P; cuando A₃ es Cl, Br, F o I, R₇ no existe.

20 En algunas modalidades de la invención, el compuesto de la Fórmula I es el estereoisómero o la mezcla de los compuestos la y lb.

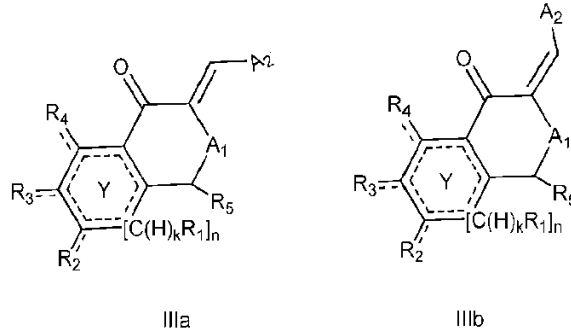
25



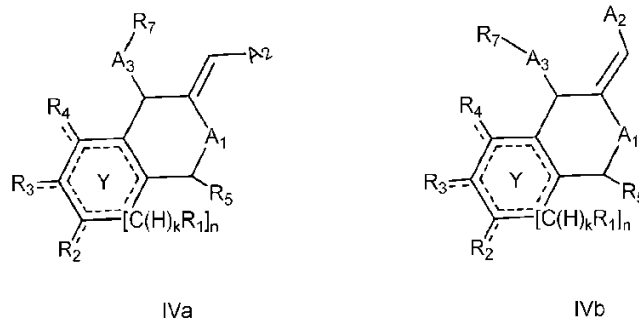
30 En algunas modalidades de la invención, el compuesto de la Fórmula II es el estereoisómero o la mezcla de los compuestos IIa y IIb.



35 En algunas modalidades de la invención, el compuesto de la Fórmula III es el estereoisómero o la mezcla de los compuestos IIIa y IIIb.



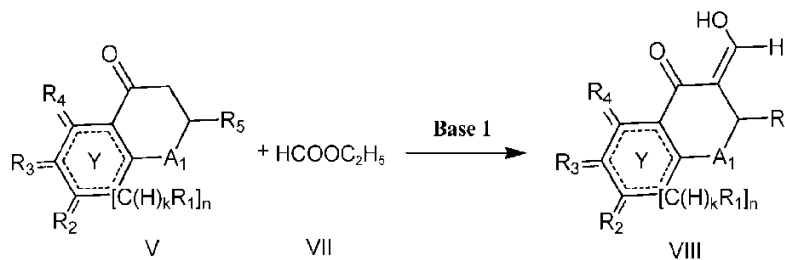
5 En algunas modalidades de la invención, el compuesto de la Fórmula IV es el estereoisómero o la mezcla de los compuestos IVa y IVb.

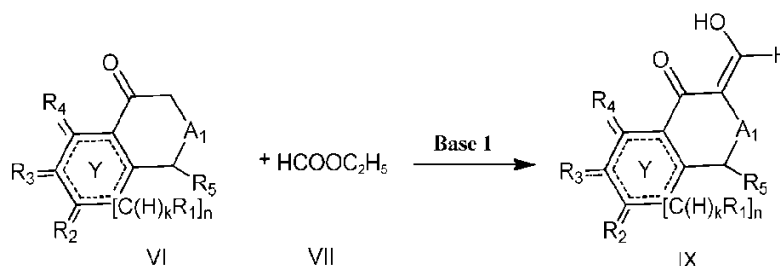


10 La definición de Y, A₁, A₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇ son las mismas que anteriormente.

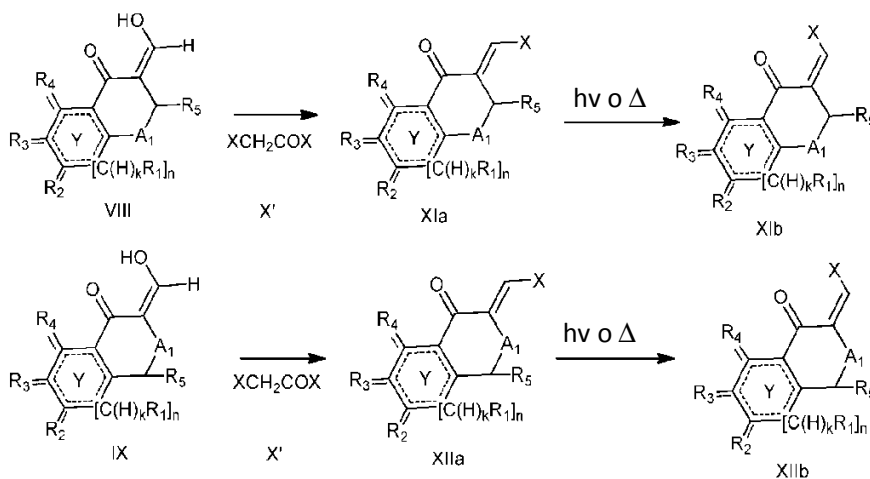
Otro aspecto de la invención es proporcionar un nuevo método para sintetizar los compuestos antibacterianos y anticancerígenos y sus derivados, estereoisómeros, la mezcla racémica o no racémica de los estereoisómeros, y el solvato o sal farmacéuticamente aceptable que pueden estar incluidos en la Fórmula general I, II, III y IV

15 1) Los compuestos VIII se preparan por la reacción del compuesto V con el compuesto VII y la Base 1. Los compuestos IX se preparan por la reacción del compuesto VI con el compuesto VII y la Base 1

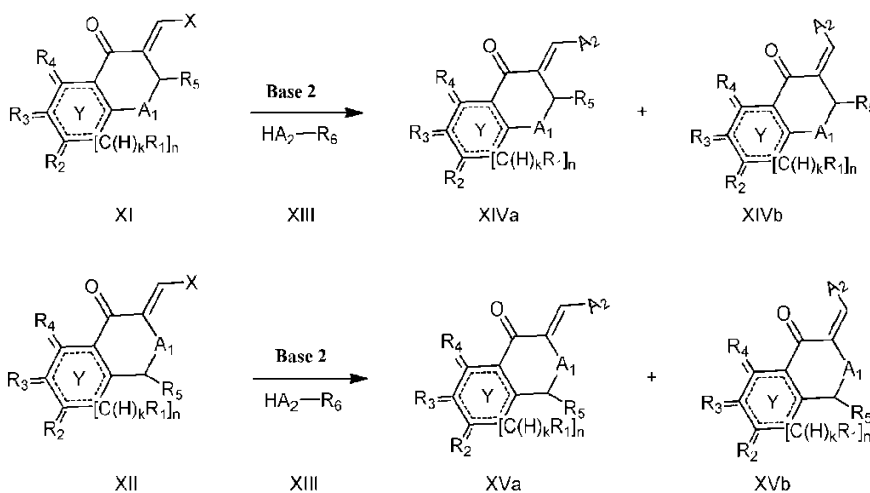




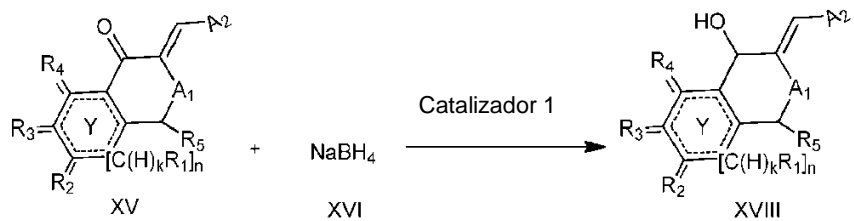
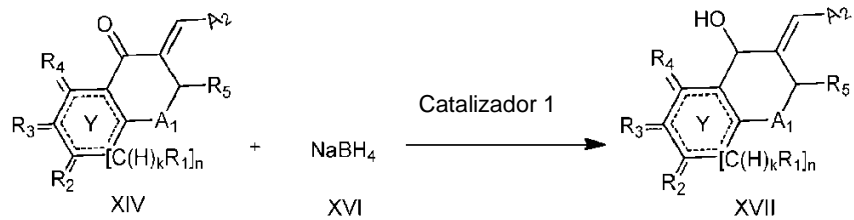
- 5 2) Los isómeros cis y trans de los compuestos XIa y XIb se preparan por la reacción de los compuestos VIII con el compuesto X'; los isómeros cis y trans de los compuestos XIIa y XIIb se preparan por la reacción de los compuestos IX con el compuesto X'.



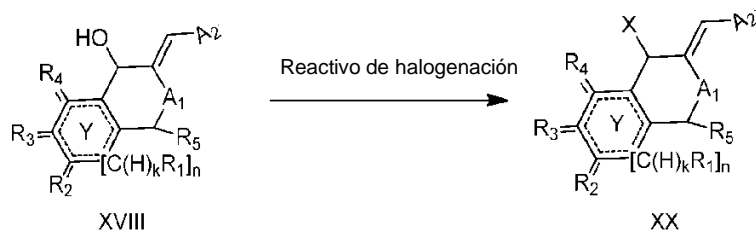
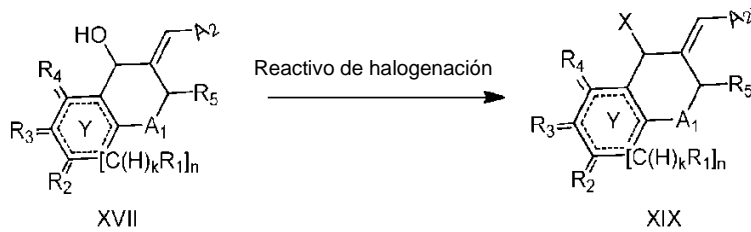
- 10 3) Los compuestos XIVa y XIVb se prepararon por la reacción del compuesto XI con el compuesto XIII y la Base 2. Y los compuestos XVa y XVb se prepararon por la reacción del compuesto XII con el compuesto XIII y la Base 2.



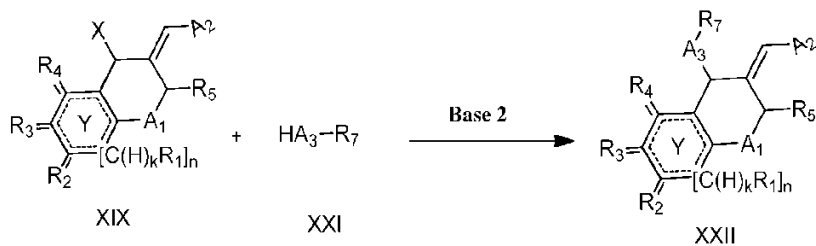
- 15 4) El compuesto XVII se preparó por la reacción del compuesto XIV con el compuesto XVI y el catalizador 1. Y el compuesto XVIII se preparó por la reacción del compuesto XV con el compuesto XVI y el catalizador 1.

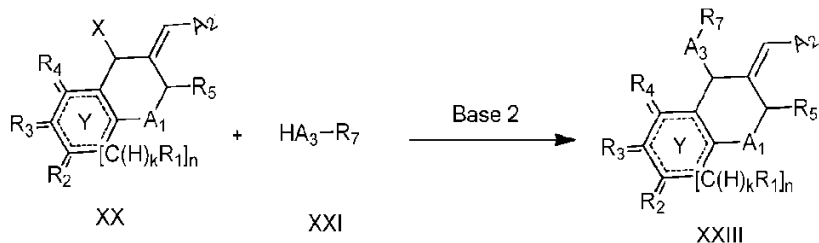


- 5) El compuesto XIX se preparó por la reacción del compuesto XVII con el reactivo de halogenación. Y el compuesto XX se preparó por la reacción del compuesto XVIII con el reactivo de halogenación.



- 10) El compuesto XXII se preparó por la reacción del compuesto XIX con el compuesto XXI y la Base 2. Y el compuesto XXIII se preparó por la reacción del compuesto XX con el compuesto XXI y la Base 2.





5 Los isómeros trans de los compuestos XVII, XVIII, XIX, XX, XXII y XXIII pudieron prepararse por los mismos métodos con los cuales los isómeros trans de los compuestos XIV, XV, XVII, XVIII, XIX, XX se prepararon a partir de su isómero cis.

La definición de Y, A₁, A₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇ son las mismas que anteriormente.

10 De acuerdo con el contenido de la invención, cuando los compuestos I, II, III y IV se prepararon, la base 1 mencionada puede ser metilato sódico, etilato sódico, hidruro sódico, y LDA, el metilato sódico fue preferido; la base 2 es hidruro sódico; el catalizador 1 es cloruro de cerio; el reactivo de halogenación puede ser cloruro de tionilo, oxicloriguro de fósforo o pentacloriguro de fósforo, y cloruro de tionilo es mejor.

15 De acuerdo con el contenido de la invención, cuando se prepararon los compuestos I y III, los compuestos V y VI se añadieron en forma de gotas a la solución del compuesto VII a -78°C-0°C. Y la solución puede ser la solución de tolueno de la base 1 y el compuesto VII.

20 De acuerdo con el contenido de la invención, cuando los compuestos I y III se prepararon, los compuestos XIa y XIIa como el isómero cis se prepararon por la reacción de los compuestos VIII y IX con el compuesto X en un tubo sellado a 50 °C-80°C. El isómero cis de los compuestos XIa y XIIa pueden transformarse en los compuestos XIb y XIIb como el isómero trans por iluminación o calentamiento, y pueden obtenerse los compuestos XIb y XIIb puros mediante purificación adicional.

25 De acuerdo con el contenido de la invención, cuando se prepararon los compuestos I y III, los compuestos XI y XII se añadieron en forma de gotas a la solución del compuesto XIII. Y la solución puede ser la solución de tetrahidrofurano de la base 2.

30 Los métodos usuales de separación aprobados para purificar los productos incluyen principalmente cromatografía en columna, cristalización fraccional, enantioseparación mediante ácido o base quiral, además la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del producto pueden prepararse por la reacción de productos con ácido, base o solvente.

De acuerdo con el contenido de la invención, cuando se prepararon los compuestos II y IV, la reacción de la Etapa 4 se completó en un baño de agua helada o incluso a menor temperatura.

35 De acuerdo con el contenido de la invención, cuando se prepararon los compuestos II y IV, los compuestos XIX y XX se añadieron en forma de gotas a la solución del compuesto XXI. Y la solución del compuesto XXI puede ser la solución de tetrahidrofurano de la base 2. Los métodos usuales de separación que pueden aprobarse para purificar los compuestos II y IV incluyen cromatografía en columna, cristalización fraccional, enantioseparación mediante ácido o base quiral. Además el solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los productos puede prepararse por la reacción de los productos con ácido, base o solvente.

40 Para las personas expertas en este campo, la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables es fácil. Las sales pueden ser sales ácidas del producto, y el ácido puede ser ácido inorgánico o ácido orgánico. Y el ácido inorgánico puede ser ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido ortofosfórico; el ácido orgánico puede ser ácido succínico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico o ácido naftaleno sulfónico. En el contenido de la invención, todas las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente incluyen las sales de todos los posibles formatos estequiométricos y formatos no estequiométricos.

50 En el contenido de la invención, además de las sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse también otras sales del producto. Estas sales pueden usarse para purificar otros compuestos, y pueden usarse para preparar las sales de otros

compuestos, además estas pueden usarse para identificar otros compuestos o como productos intermedios para preparar otros compuestos.

5 En el contenido de la invención, los compuestos I, II, III y IV pueden ser cristales o amorfos. Si ellos son cristales, pueden ser cualquier tipo de solvato, por ejemplo, el solvato de agua. El solvato (por ejemplo, el solvato de agua) puede ser estequiométrico, o el solvente (por ejemplo, agua) contenido en los compuestos puede ser variable.

10 De acuerdo con el contenido de la invención, cuando el compuesto I se preparó, el compuesto V se añadió en forma de gotas a la solución de tolueno del compuesto VII a -78°C -0°C , después la solución mezclada se dejó reaccionar por 5 h. La solución de la reacción se extrajo con solución acuosa de 5% NaOH dos veces. La capa de agua se separó, y el pH de la fase de agua se ajustó por debajo de 7 con ácido clorhídrico. El sólido del compuesto VIII precipitó de la solución y se obtuvo por filtración. El compuesto VIII y el compuesto X' se disolvieron en diclorometano, y la solución se dejó reaccionar en un tubo sellado a 50°C por 3 h. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de carbonato sódico tres veces. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida, y se obtuvo el producto crudo del compuesto XI. El producto crudo se purificó con columna de gel de sílice para dar el compuesto XI. El compuesto XIII y la Base 2 se disolvieron en tetrahidrofurano seco y puro, y la solución se enfrió con agua helada. Después el compuesto XI se añadió en forma de gotas al solvente de la reacción. Después que el solvente de la reacción se dejó reaccionar por 8h, la solución se eliminó. El resto se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. El solvente orgánico se eliminó para dar el sólido, y después el sólido se purificó con columna de gel de sílice para dar el compuesto XIV como representante del compuesto I.

20 De acuerdo con el contenido de la invención, cuando se preparó el compuesto II, el compuesto XIV y el catalizador 1 (por ejemplo, cloruro de cerio) se disolvieron en etanol, después se añadió el compuesto XVI a 0°C y la mezcla de reacción se dejó reaccionar por 0.5h para dar el compuesto XVII. El compuesto XVII y el exceso del reactivo de halogenación (por ejemplo, cloruro de tionilo) se dejaron refluir por 2h, y después el reactivo de halogenación se eliminó. El resto se lavó con agua, y se extrajo con solvente orgánico (por ejemplo, diclorometano). Después el solvente orgánico se eliminó para dar el compuesto XIX. El compuesto XXI y la Base 2 se disolvieron en tetrahidrofurano seco y puro, y la solución se enfrió con agua helada. Después el compuesto XIX se añadió en forma de gotas al solvente de la reacción. Después que el solvente de la reacción se dejó reaccionar por 8 h, el solvente se eliminó. El resto se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. El solvente orgánico se eliminó para dar el producto crudo del compuesto XXII, y después el producto crudo se purificó con columna de gel de sílice para dar el compuesto XXII como representante del compuesto II.

35 De acuerdo con el contenido de la invención, cuando se preparó el compuesto III, el compuesto VI se añadió en forma de gotas a la solución de tolueno del compuesto VII a -78°C -0°C , después la solución mezclada se dejó reaccionar por 5h. La solución de la reacción se extrajo con solución acuosa de 5% NaOH dos veces. La capa de agua se separó, y el pH de la fase de agua se ajustó por debajo de 7 con ácido clorhídrico. El sólido del compuesto IX precipitó de la solución y se obtuvo por filtración. El compuesto IX y el compuesto X' se disolvieron en diclorometano, y la solución se dejó reaccionar en un tubo sellado a 50°C por 3 h. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de carbonato sódico tres veces. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida, y se obtuvo el producto crudo del compuesto XII. El producto crudo se purificó con columna de gel de sílice para dar el compuesto XII. El compuesto XIII y la Base 2 se disolvieron en tetrahidrofurano seco y puro, y la solución se enfrió con agua helada. Después el compuesto XII se añadió en forma de gotas al solvente de la reacción. Después que la solución de la reacción se dejó reaccionar por 8h, el solvente de la solución de la reacción se eliminó. El resto se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. El solvente orgánico se eliminó al vacío para dar el sólido, y después el sólido se purificó con columna de gel de sílice para dar el compuesto XV como representante del compuesto II.

45 De acuerdo con el contenido de la invención, cuando se preparó el compuesto IV, el compuesto XV y el catalizador 1 (por ejemplo, cloruro de cerio) se disolvieron en etanol, después el compuesto XVI se añadió a 0°C . Y la mezcla de reacción se dejó reaccionar por 0.5 h para dar el compuesto XVIII. El compuesto XVIII y el exceso del reactivo de halogenación (por ejemplo, cloruro de tionilo) se dejaron refluir por 2 h, y después el reactivo de halogenación se eliminó. El resto se lavó con agua, y se extrajo con solvente orgánico (por ejemplo, diclorometano). Después el solvente orgánico se eliminó para dar el compuesto XX. El compuesto XXI y la Base 2 se disolvieron en tetrahidrofurano seco y puro, y la solución se enfrió con agua helada. Después el compuesto XX se añadió en forma de gotas al solvente de la reacción. Después que el solvente de la reacción se dejó reaccionar por 8 h, el solvente se eliminó. El resto se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. El solvente orgánico se eliminó para dar el producto crudo del compuesto XXIII, y después el producto crudo se purificó con columna de gel de sílice para dar el compuesto X.

55 Cualquier tipo de combinación de medicinas puede ofrecerse en esta invención. La combinación de medicinas puede contener compuestos de Fórmula I, II, III y IV como nuevos compuestos antibacterianos y anticancerígenos, además la combinación de medicinas puede contener sus derivados, estereoisómeros y mezclas racémicas o no racémicas, más aun la combinación de medicinas puede contener sal y solvato de estos compuestos, adyuvante de medicinas y portador de medicinas aceptables farmacéuticamente elegidos aleatoriamente. La combinación de medicinas puede prepararse en una

forma de dosificación para tratar o prevenir la infección provocada por hongos, para inhibir el crecimiento de células de tumores cancerosos y enfermedades asociadas en un mamífero.

5 En la combinación de medicinas de esta invención, la cantidad eficaz del compuesto I, II, III y IV puede estar contenida respectivamente en una dosificación adecuada. La combinación de medicinas puede usarse para tratar y prevenir la infección provocada por hongos, para inhibir el crecimiento de células de tumores cancerosos y enfermedades asociadas en un mamífero.

10 La cantidad eficaz es la dosificación que puede mantener la acción de la combinación de medicinas para tratar y prevenir la infección provocada por bacterias, hongos, cáncer, muerte celular programada, obstrucción de la muerte celular programada y muerte de tejidos inducida por otros factores. Generalmente, en la combinación de medicinas, una buena relación de peso de los compuestos I, II, III o IV es 0.01-80%; una mejor relación es 0.05-10%; la mejor relación es 0.1-5%, por ejemplo, 1-2%.

15 En la combinación de medicinas de esta invención, puede elegirse cualquier adyuvante farmacéutico. Los adyuvantes farmacéuticos y los portadores pueden elegirse uno o una mezcla de base oleaginosa, base soluble en agua, sustancia de gel triturado, conservante, antioxidante y agua destilada. Además, los adyuvantes y los portadores incluyen emulsionante, saborizantes, pigmento, propulsor y otros adecuados para diferentes formas de dosificación. Además si se necesitan los humectantes, tales como glicerina, glucósido de metilo y propilenglicol, se prefieren glicerina y propilenglicol.

20 La combinación bioactiva de medicinas en esta invención puede ser cualquier forma adecuada de dosificación. Las formas de dosificación incluyen formas de dosificación de aplicación externa y formas de dosificación de aplicación interna, y estas formas de dosificación son comunes en este campo. Las formas de dosificación de aplicación externa pueden prepararse en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, supositorios o aceite o aerosol; y las formas de dosificación de aplicación interna pueden ser tabletas, cápsulas, inyecciones, formulaciones de liberación de velocidad controlada, liberación sostenida o formas de dosificación de orientación controlada.

25 La combinación bioactiva de medicinas en esta invención puede prepararse por una variedad de métodos. Los métodos son bien conocidos por las personas expertas en este campo, y los métodos se enseñan en varios documentos técnicos, por ejemplo puede consultarse la guía farmacéutica de Remington. Además los métodos incluyen técnicas de preparación convencional, tales como mezclado, disolución, emulsión y agentes de suspensión, y *otros*

30 La combinación bioactiva de medicinas en esta invención puede aplicarse a una variedad de animales, especialmente los humanos. Para las personas o animales que usan la combinación bioactiva de medicinas en esta invención, la dosificación puede darse por profesionales de acuerdo con la condición de los sujetos, tales como el nivel de la enfermedad de los pacientes, salud general, peso y edad, y *otros* La combinación bioactiva de medicinas en esta invención puede aplicarse en muchas vías, tales como a través de la piel, transdérmica o aplicación tópica. La combinación bioactiva de medicinas en esta invención puede hacerse en ungüento fiat o gel y crema, y *otros*, para tratar infecciones de bacteria a través de aplicar la combinación de medicinas en la superficie de la piel; la combinación de medicinas anticancerígenas puede hacerse en píldoras, tabletas, cápsulas, y *otros*, para tratar las células cancerígenas por la vía oral. La frecuencia de aplicación de la combinación bioactiva de medicinas puede afectarse por muchos factores, tales como las enfermedades específicas y el estado de salud general, y *otros*. Generalmente, para humanos es adecuada de 1-3 veces al día.

40 De cualquier otra manera, cualquier tipo de combinación de medicinas se ofreció para tratar o prevenir la infección provocada por bacteria, para inhibir el crecimiento de las células del tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero. La combinación bioactiva de medicinas puede contener los compuestos I, II, III y IV como nuevo antibacteriano y anticancerígeno; además la combinación de medicinas puede contener sus derivados, estereoisómeros y mezclas de isómeros racémicas o no racémicas, además la combinación bioactiva de medicinas puede contener sal y solvato de este compuesto, adyuvante de medicinas y portador de medicinas farmacéuticamente aceptables elegidos aleatoriamente. La combinación bioactiva de medicinas puede usarse en parte o en todo el cuerpo.

45 De acuerdo con el contenido de la invención, la bacteria mencionada anteriormente puede ser *Blastomyces albicans*, *Candida tropicalis*, *Brewer's yeast*, *Microsporium gypseum*, *Trichoderma*, *Aspergillus niger*, *A. glaucus*, *Penicillium commune*, *Fonsecaea-Pedrosoi misdiagnosed*, *Cladosporium carrionii*, *Phialophora compacta*, *Phialophora verrucosa*, *Sporothrix schenckii*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *gibberellin*, *Setosphaeria turcica* o *Fusarium oxisporum* f. *spvasinfectum*, etc..

50 De acuerdo con el contenido de la invención, las células cancerígenas mencionadas pueden ser carcinoma gástrico, cáncer de intestinos, cáncer de hígado, cáncer pancreático, carcinoma esofágico, condrosarcoma, melanoma, enfermedad de

Hodgkin, leucemia, carcinoma de mama, carcinoma de próstata, carcinoma de tiroides, cáncer de piel o carcinoma de vejiga etc.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Algunos ejemplos de preparar y usar los compuestos en la invención se muestran a continuación. Estos pueden ayudar a la comprensión de la invención. Pero la invención no se limita a los intervalos de estos ejemplos.

Ejemplos en el método de preparación general de los Compuestos VIII- XXII

Ejemplo 1: la preparación general del compuesto VIII

Formato de etilo (36.6 mmol) y metanolato sódico (54.9 mmol) se disolvieron en tolueno, y la solución se mantuvo a 0 °C. La solución de tolueno de 6-fluorotiocromanona (18.3 mmol) se añadió en forma de gotas a la solución de la reacción con agitación, y la solución mezclada reaccionó por 5h. La solución de la reacción se lavó con 5% solución de NaOH dos veces. La capa de agua se separó y se lavó con éter de dietilo, después el pH de la fase de agua se ajustó por debajo de 7. 6-Fluoro-3-(hidroximetileno)tiocroman-4-ona (compuesto VIII; rendimiento: 51-92%) precipitó de la solución y se obtuvo por filtración. Las propiedades físicas y químicas de 6-fluoro-3-(hidroximetileno)tiocroman-4-ona se enumeraron en la Tabla 1 (compuesto 3), y el compuesto es un representante del compuesto XVII. El compuesto IX puede prepararse además por el método mencionado anteriormente.

Ejemplo 2: la preparación del compuesto XI

6-Fluoro-3-(hidroximetileno)tiocroman-4-ona (30.1 mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (45.5 mmol) se disolvieron en diclorometano, y el solvente mezclado se dejó reaccionar en el tubo sellado a 50°C por 3 h. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de carbonato sódico tres veces. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida, y se obtuvo el producto crudo de (Z)-3-(clorometileno)-6-fluorotiocroman-4-ona. El producto crudo se purificó con columna de gel de sílice para dar (Z)-3-(clorometileno)-6- fluorotiocroman-4-ona pura (compuesto 7, rendimiento: 65-90%), y el compuesto 7 es un representante del compuesto XIa. Las propiedades físicas y químicas del compuesto 7 se enumeraron en la Tabla 1. Y el compuesto XIa se preparó por el mismo método.

(Z)-3-(clorometileno)-6-fluorotiocroman-4-ona se disolvió en metanol (20 ml) en un matraz redondo. Después el solvente se iluminó con luz UV por 24h. Y la solución de la reacción se purificó por columna de gel de sílice para dar la (E)-3-(clorometileno)-6-fluorotiocroman-4-ona (compuesto 22, rendimiento: 23-30%), el compuesto 22 es un representante del compuesto XIb. Las propiedades físicas y químicas del compuesto 22 se enumeraron en la Tabla 1. El compuesto XIb se sintetizó por el mismo método.

Sus propiedades físicas y químicas se enumeraron en la Tabla 1. El compuesto XV se sintetizó por el método mencionado anteriormente.

Ejemplo 4: la preparación del compuesto XVII

(Z)-3-(clorometileno)-6-metil-tiocroman-4-ona (22.5 mmol) y cloruro de cerio se disolvieron en etanol, después borohidruro sódico (23.1 mmol) se añadió a 0°C, y la mezcla de reacción se dejó reaccionar por 0.5h. Más agua se añadió a la mezcla de reacción, y el solvente mezclado se extrajo con éter de dietilo. La capa orgánica se eliminó para dar (Z)-3-(clorometileno)-6-metil tiocroman-4-ol (compuesto 17; rendimiento: 60-80 %). Las propiedades físicas y químicas se enumeraron en la Tabla 1. (E)-3-(clorometileno)-6-metil-tiocroman-4-ol (compuesto 25; rendimiento: 58-79 %) se sintetizó de (E)-3-(clorometileno)-6-metil-tiocroman-4-ona por el mismo método anterior, y las propiedades físicas y químicas se enumeraron en la Tabla 1, y es uno del compuesto XVII. El compuesto XVIII se sintetizó por los métodos mencionados anteriormente.

Ejemplo 5: la preparación del compuesto XIX

(z)-3-clorometeno-6-metil-tiocroman-4-ol (20.4 mmol) en exceso de cloruro de tionilo se dejó refluir por 2h, y después el cloruro de tionilo se eliminó. El resto se lavó con agua para dar los productos. Los productos se extrajeron con solvente orgánico (tal como diclorometano, y otros), después la capa orgánica se eliminó para dar (z)-4-cloro-3-(clorometileno)-6-metil-tiocroman (compuesto 28; rendimiento: 53-80 %). Las propiedades físicas y químicas se enumeraron en la Tabla 1, y es uno del compuesto XIX. El compuesto XX se sintetizó por los métodos mencionados anteriormente.

Ejemplo 6: la preparación del compuesto XXII

Ejemplos en la preparación de los compuestos representativos

5 6-Fluoro-3-(hidroximetileno)tiocroman-4-ona (30.1mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (45.5mmol) se disolvieron en diclorometano, y el solvente mezclado se dejó reaccionar en un tubo sellado a 50 °C por 3 h. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de carbonato sódico tres veces. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida, y se obtuvo el producto crudo de (Z)-3-(clorometileno)-6-fluorotiocroman-4-ona. El producto crudo se purificó con columna de gel de sílice para dar (Z)-3-(clorometileno)-6-fluorotiocroman-4-ona (rendimiento: 65-90%). Las propiedades físicas y químicas de este se enumeraron en la Tabla 1 (compuesto 7). Y el compuesto 4-11 se preparó como el anterior.

10 (Z)-3-(clorometileno)-6-fluorotiocroman-4-ona se disolvió en metanol (30ml) en un matraz redondo. Después el solvente se iluminó con luz UV por 24h. Y los productos se purificaron por columna de gel de sílice para dar la (E)-3-(clorometileno)-6-fluorotiocroman-4-ona (rendimiento: 23-30%). Las propiedades físicas y químicas se enumeraron en la Tabla 1 (compuesto 22). El compuesto 21 se sintetizó por el método mencionado anteriormente.

15 Ejemplo 2: 3-(clorometileno)isotiocroman-4-ona

20 3-(Hidroximetileno)isotiocroman-4-ona (30 mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (45.5mmol) se disolvieron en diclorometano, y el solvente mezclado se dejó reaccionar en un tubo sellado a 25°C por 3 h. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de carbonato sódico tres veces. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida, y se obtuvo el producto crudo de (Z)-3-(clorometileno)isotiocroman-4-ona. El producto crudo se purificó con columna de gel de sílice para dar (Z)-3-(clorometileno)isotiocroman-4-ona (rendimiento: 69-90%). Las propiedades físicas y químicas de este se enumeraron en la Tabla 1 (compuesto 14). Y los compuestos 15 y 16 se prepararon por el método mencionado anteriormente.

25 (Z)-3-(clorometileno)isotiocroman-4-ona se disolvió en metanol (15ml) en un matraz redondo (50ml). Después el solvente se iluminó con luz UV por 24h. Y los productos se purificaron por columna de gel de sílice para dar la (E)-3-(clorometileno)isotiocroman-4-ona (compuesto 26, rendimiento: 24-31%). Sus propiedades físicas y químicas se enumeraron en la Tabla 1.

30 Ejemplo 3: 5-(clorometileno)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona

35 Formato de etilo (36.6 mmol) y metanolato sódico (78.2 mmol) se disolvieron en éter de dietilo, y la solución se mantuvo a -20 °C. La solución de éter de dietilo de 5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona (18.3 mmol) se añadió en forma de gotas a la solución de la reacción con agitación, y la solución mezclada se dejó reaccionar por 12 h. La solución de la reacción se lavó con solución acuosa de 5% NaOH dos veces. La capa de agua se separó y se lavó con éter de dietilo una vez. Después el pH de la fase de agua se ajustó a 1-2. El sólido amarillo (rendimiento: 52-91%) precipitó de la solución y se obtuvo por filtración.

40 El sólido amarillo preparado (30.1 mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (45.5mmol) se disolvieron en diclorometano, y el solvente mezclado se dejó reaccionar en un tubo sellado a 50 °C por 3 h. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de carbonato sódico tres veces. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida, y se obtuvo el producto crudo de (Z)-5-(clorometileno)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona. El producto crudo se purificó con columna de gel de sílice para dar (Z)-5-(clorometileno)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona (rendimiento: 53-76%). Las propiedades físicas y químicas de este se enumeraron en la Tabla 1 (compuesto 19).

45 (Z)-5-(clorometileno)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona se disolvió en metanol (10 ml) en un matraz redondo (50 ml). Después el solvente se iluminó con luz UV por 24h. Y los productos se purificaron por columna de gel de sílice para dar la (E)-5-(clorometileno)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona (rendimiento: 20-32%). Sus propiedades físicas y químicas se enumeraron en la Tabla 1 (compuesto 24).

50 Ejemplo 4: 3-(clorometileno)isotiocroman-4-ol

55 (Z)-3-(clorometileno)-6-metil-tiocroman-4-ona (11.2 mmol) y cloruro de cerio se disolvieron en etanol, después borohidruro sódico (11.6 mmol) se añadió a la solución de la reacción a 0°C, y la mezcla de reacción se dejó reaccionar por 0.5h. Más agua se añadió a la mezcla de reacción, y el solvente mezclado se extrajo con éter de dietilo. La solución orgánica se eliminó para dar (Z)-3-(clorometileno)-isotiocroman-4-ol (rendimiento: 76-95 %). Las propiedades físicas y químicas se enumeraron en la Tabla 1 (compuesto 20). El compuesto 17 y 19 se sintetizaron por los métodos mencionados anteriormente, y las propiedades físicas y químicas se enumeraron en la Tabla 1.

60 Ejemplo 5: 3-(clorometileno)-2H-tiopirano[2,3-b]-piridin-4(3H)-ona

Formato de etilo (36.6 mmol) e hidruro sódico (78.2 mmol) se disolvieron en tolueno, y la solución se mantuvo a -20 °C. La solución de tolueno de 2H-tiopirano[2,3-b]-piridin-4(3H)-ona (18.3 mmol) se añadió en forma de gotas a la solución de la reacción con agitación, y la solución mezclada se dejó reaccionar por 10 h. La solución de la reacción se lavó con agua dos veces y con solución acuosa de 5% NaOH una vez. La capa de agua se separó y se lavó con éter de dietilo una vez. Después el pH de la fase de agua se ajustó por debajo de 7. El sólido amarillo (rendimiento: 51-91 %) precipitó de la solución y se obtuvo por filtración.

El sólido amarillo preparado (5.8 g) y cloruro de 2-cloroacetilo (45.5 mmol) se disolvieron en diclorometano, y el solvente mezclado se dejó reaccionar en un tubo sellado a 50°C por 3 h. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de carbonato sódico tres veces. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida, y se obtuvo el producto crudo de (Z)-3-(clorometileno)-2H-tiopirano[2,3-b]-piridin-4(3H)-ona. El producto crudo se purificó con columna de gel de sílice para dar (Z)-3-(clorometileno)-2H-tiopirano[2,3-b]-piridin-4(3H)-ona (rendimiento: 63-86%), es uno del compuesto XIa. Sus propiedades físicas y químicas se enumeraron en la Tabla 1 (compuesto 18).

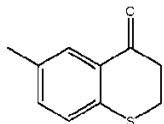
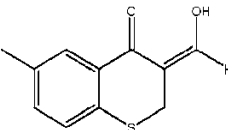
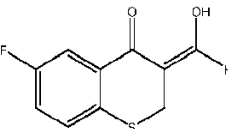
(Z)-3-(clorometileno)-2H-tiopirano[2,3-b]-piridin-4(3H)-ona se disolvió en metanol (30ml) en un matraz redondo (50 ml). Después el solvente se iluminó con luz UV por 28h. Y los productos se purificaron por columna de gel de sílice para dar la (E)-3-(clorometileno)-2H-tiopirano[2,3-b]-piridin-4(3H)-ona (rendimiento: 19-32%). Las propiedades físicas y químicas se enumeraron en la Tabla 1 (compuesto 27).

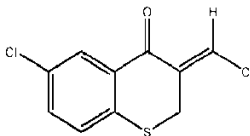
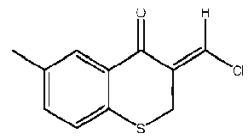
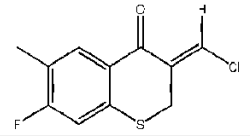
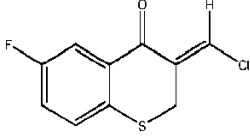
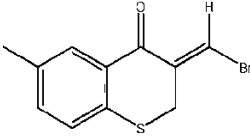
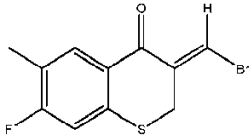
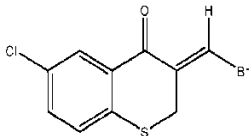
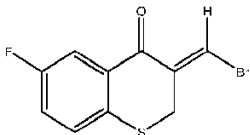
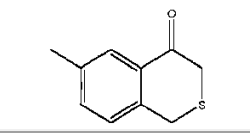
Ejemplo 6: (Z)-3-(clorometileno)-6-metil-4-(p-toliltio)tiocroman

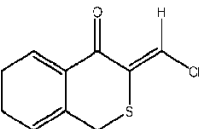
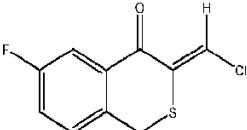
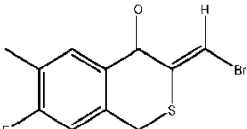
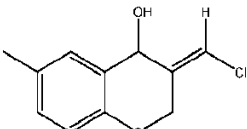
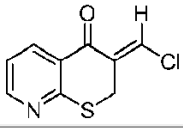
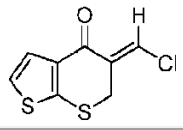
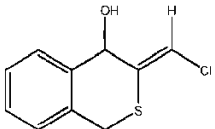
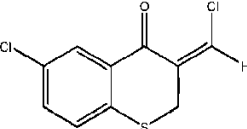
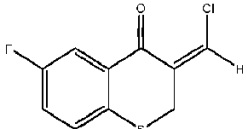
(z)-3-clormeteno-6-metil-tiocroman-4-ol (20.4 mmol) en exceso de cloruro de tionilo se dejó refluir por 2h, después el cloruro de tionilo se eliminó. El resto se lavó con agua para dar los productos. Los productos se extrajeron con solvente orgánico (tal como diclorometano, y otros), después la capa orgánica se eliminó para dar (z)-4-cloro-3-(clorometileno)-6-metil-tiocroman (compuesto 28, rendimiento: 53-80 %). Las propiedades físicas y químicas del compuesto 28 se enumeraron en la Tabla 1.

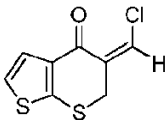
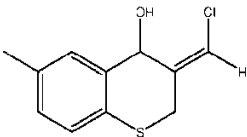
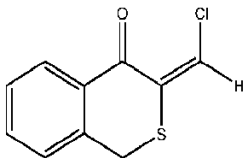
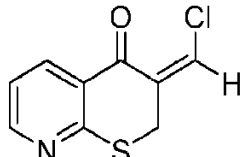
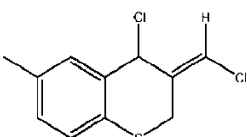
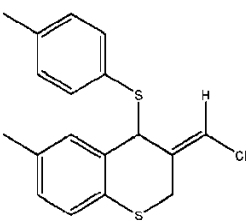
4-Metilbencenotiol (19.1 mmol) e hidruro sódico (18.8 mmol) se disolvieron en THF puro y seco y se enfrió con agua helada. Después que la solución se agitó por 1h, el solvente de tetrahidrofurano de (z)-4-cloro-3-(clorometileno)-6-metil-tiocroman se añadió en forma de gotas al solvente de la reacción. Después el solvente de la reacción se dejó reaccionar por 8h. La solución se eliminó. El resto se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. La solución orgánica se eliminó para dar la mezcla de sólidos, después el sólido se purificó con columna de gel de sílice para obtener (Z)-3-(clorometileno)-6-metil-4-(p-toliltio)tiocroman (compuesto 29, rendimiento: 53-80%). Las propiedades físicas y químicas del compuesto 29 se enumeraron en la Tabla 1.

Tabla 1- Propiedades físicas y químicas de los compuestos

Compuesto	Fórmula molecular	Fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃)	ESI/APCI
1	C ₁₀ H ₁₀ OS		2.32(s,3H), 2.98(t,2H), 3.24(t,2H), 7.18(d,1H), 7.24(d,1H), 7.35(s,1H)	178.8 (ESI m/z+1)
2	C ₁₁ H ₉ O ₂ S		2.33(s,3H), 3.17(s,2H), 7.16(d,1H), 7.25(d,1H), 7.36(s,1H), 9.65(s,1H)	206.9 (ESI m/z+1)
3	C ₁₀ H ₆ FO ₂ S		3.17(s,2H), 7.13-7.18(m,1H), 7.30(q,1H), 7.39(s,1H), 9.65(s,1H)	210.8 (ESI m/z+1)
4	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ OS		4.02(d,2H), 7.27(d,1H), 7.38(t,2H), 8.10(d,1H)	244.7, 246.6 (APCI m/z+1)

Compuesto	Fórmula molecular	Fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCI ₃)	ESI/APCI
				
5	C ₁₁ H ₉ ClOS		2.36(s,3H), 4.00(d,2H), 7.16-7.26(m,2H), 7.35(s,1H), 7.95(s,1H)	224.6, 226.6 (APCI m/z+1)
6	C ₁₁ H ₈ ClFOS		2.30(d,3H), 4.00(d,2H), 7.10(d,1H), 7.36(s,1H), 7.76(d,1H)	242.7, 244.7 (APCI m/z+1)
7	C ₁₀ H ₆ ClFOS		4.01(d,2H), 7.13-7.18(m,1H) 7.30(q,1H), 7.38(s,1H), 7.81(dd,1H)	228.8, 230.8 (APCI m/z+1)
8	C ₁₁ H ₉ BrOS		2.34(s,3H), 3.99(d,2H), 7.16-7.23(m,2H), 7.57(s,1H), 7.927(d,1H)	268.6, 270.6 (APCI m/z+1)
9	C ₁₁ H ₈ BrFOS		2.30(d,3H), 4.01(d,2H), 7.14(d,1H), 7.61(s,1H), 7.76(d,1H)	286.6, 288.6 (APCI m/z+1)
10	C ₁₀ H ₆ BrClOS		4.03(s,2H), 7.27(d,1H), 7.38(dd,1H), 7.64(s,1H), 8.10(d,1H)	288.7, 290.7 (APCI m/z+1)
11	C ₁₀ H ₆ BrFOS		4.02(s,2H), 7.13-7.18(m,1H), 7.30(q,1H), 7.64(s,1H), 7.81(dd,1H)	272.7, 274.7 (APCI m/z+1)
13	C ₁₀ H ₁₀ OS		2.32(s,3H), 3.75(d,2H), 3.67(d,2H), 7.18(d,1H), 7.24(d,1H), 7.35(s,1H)	178.8 (ESI m/z+1)
14	C ₁₀ H ₇ ClOS		3.85(s,2H), 7.25(d,1H), 7.40(s,1H),	224.6, 226.6

Compuesto	Fórmula molecular	Fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃)	ESI/APCI
			7.45(dd,1H), 7.97(d,1H), 8.7(d,1H)	(APCI m/z+1)
15	C ₁₀ H ₆ ClFOS		3.86(s,2H), 7.41(s,1H), 7.30(dd,1H), 8.01(d,1H), 8.87(s,1H)	228.8, 230.8 (APCI m/z+1)
16	C ₁₁ H ₈ BrFOS		2.30(d,3H), 4.13(d,2H), 7.14(d,1H), 7.61(s,1H), 7.76(dd,1H)	286.6, 288.6 (APCI m/z+1)
17	C ₁₁ H ₁₁ ClOS		2.35(s,3H), 2.49(s,1H), 4.01(s,2H), 4.87(s,1H), 7.16-7.27(m,2H), 7.36(s,1H), 7.95(s,1H)	225.8, 227.8 (ESI m/z+1)
18	C ₉ H ₆ ClNOS		3.74(d,2H), 7.01(dd,1H), 7.87(s,1H), 7.96(dd,1H), 8.32(dd,1H)	211.7, 213.7 (ESI m/z+1)
19	C ₈ H ₅ ClOS ₂		4.17(s,2H), 7.07-7.08(m,1H), 7.37(s,1H), 7.49-7.50(m,1H)	216.7, 218.7 (ESI m/z+1)
20	C ₁₀ H ₉ ClOS		3.65(s,1H), 4.13(s,2H), 5.19(d,1H), 5.87(s,1H), 7.16-7.19(m,2H), 7.27- 7.26(m,2H)	212.7, 214.7 (APCI m/z+1)
21	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ OS		3.87(s,2H), 6.76(s,1H), 7.25(d,1H), 7.39(dd,1H), 8.19(d,1H)	228.8, 230.8 (APCI m/z+1)
22	C ₁₀ H ₆ ClFOS		3.90(s,2H), 6.78(s,1H), 7.13- 7.18(m,1H), 7.30(q,1H), 7.81(dd,1H)	228.7, 230.7 (APCI m/z+1)
24	C ₈ H ₅ ClOS ₂		4.02(s,2H), 7.08(d,1H), 6.81(s,1H),	216.8, 218.8

Compuesto	Fórmula molecular	Fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCI ₃)	ESI/APCI
			7.49(d,1H)	(APCI m/z+1)
25	C ₁₁ H ₁₁ ClOS		2.34(s,3H), 3.44(q,2H), 3.65(s,1H), 5.19(d,1H), 5.82(s,1H), 7.06(dd,1H), 7.13(d,1H), 7.20(d,1H)	226.7, 228.7 (APCI m/z+1)
26	C ₁₀ H ₇ ClOS		3.86(s,2H), 7.23(d,1H), 7.42(d,1H), 7.51(dd,1H), 7.94(d,1H), 8.73(d,1H)	210.8, 212.8 (APCI m/z+1)
27	C ₉ H ₆ ClNOS		3.91(d,2H), 6.99(dd,1H), 7.52(s,1H), 7.95(dd,1H), 8.34(dd,1H)	211.7, 213.7 (APCI m/z+1)
28	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ S		2.34(s,3H), 3.44(q,2H), 5.44(s,1H), 5.76(s,1H), 7.13(dd,1H), 7.20(d,1H), 7.27(d,1H)	244.7, 246.7 (APCI m/z+1)
29	C ₁₈ H ₁₇ ClS ₂		2.31(s,3H), 2.35(s,3H), 3.45(q,2H), 4.50(s,1H), 5.76(s,1H), 6.94- 7.00(m,2H), 7.13-7.15(dd,2H), 7.26- 7.28(m,2H)	332.8, 334.8 (APCI m/z+1)

Experimento de actividad antibacteriana:

5 En la patente se probaron experimentos antibacterianos in vitro de 25 compuestos como compuestos antibacterianos y anticancerígenos con el uso de 14 tipos de bacterias. Y los resultados obtenidos mediante el método de dilución doble se muestran en la tabla 2.

10 Bacterias probadas: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. neoformans*, *E. floccosum*, *M. gypseum*, *Aniger*, *S. schenckii*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. Krusei*, *Trichoderma*, *Gibberella*, *Setsphaeria turcica*, *Fusarium oxysporum* Vasinfectum. (Las bacterias fueron del Hospital Dermatológico de la Academia China de Ciencias Médicas, Nanjing, China.)

15 La preparación de la solución de bacterias probada fue como sigue: las bacterias incubadas se adicionaron a 5 ml de solución salina fisiológica, y después ellas se molieron y colocaron con ultrasonido. La solución se mezcló totalmente y se eliminaron las sustancias insolubles. Las soluciones tratadas se llamaron la solución original de bacterias. En la prueba, las concentraciones de bacteria en la solución original de bacteria se ajustaron a 10⁻⁶ células/ml.

5 Métodos probados: los compuestos probados se disolvieron en sulfóxido de dimetilo y la solución se diluyó en agua destilada estéril. Y la solución destilada se añadió a medio RPMI 1640 esterilizado. La concentración de los compuestos se ajustó a 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125 ug*ml⁻¹. Después las soluciones ajustadas se inocularon con la bacteria probada, y los sistemas probados se colocaron en un horno de temperatura constante a cultivar por 2-7 días. La concentración a la que no crecieron los hongos se tomó como la concentración inhibitoria mínima (MIC).

10 En la patente se probaron experimentos anticancerígenos in vitro de 25 compuestos como compuestos antibacterianos y anticancerígenos. En la prueba, se usaron 14 tipos de células de cáncer como las células de cáncer probadas. Y los resultados obtenidos mediante el método MTT se muestran en la tabla 2 (la relación de inhibición se obtuvo cuando la concentración fue 5 ug/ml).

15 Células de cáncer probadas: SGC7901, HTB-38HT-29, CRL-2233NU-398, CRL-1469PANC-1, B0192, HTB-131MDA-453, CRL-1435PC-3, FTC133, AS24391, HTB-95637. (Las células cancerígenas fueron de la Academia Militar China de Ciencias Médicas).

Cultivo celular: La solución de cultivo se compuso de medio RPMI 1640, 10% (V/V) de Suero fetal de ternero y 0.01% L-glutamina. Las células cultivadas se mantuvieron a 37 °C en un incubadora con 5% CO₂. Las células en fase de crecimiento logarítmica se usaron en el experimento.

20 Experimento MTT: La suspensión celular sencilla se obtuvo mediante la digestión de células con 0.25% tripsina. Las células en fase de crecimiento logarítmica se colectaron y sembraron en una placa de 96 pocillos a una concentración de 6000-7000 células por pocillo. Después de cultivar por 12 h a 37 °C en la incubadora con 5% CO₂, las células se incubaron nuevamente con los compuestos probados de varias concentraciones por 48 h o 72 h. Los cultivos puros y las células sin fármaco se tomaron como referencia blanco y referencia negativa, y se tomaron 8 pocillos de cada grupo. Veinte microlitros de MTT (5 mg/ml) se añadieron a cada pocillo, y las soluciones mezcladas se incubaron por 4 h. El producto formazan se disolvió con sulfóxido de dimetilo (DMSO, 150 µl), y la densidad óptica (O.D.) se leyó a 570 nm.

25 La relación de inhibición se calculó mediante la siguiente fórmula:

30
$$\text{La relación de inhibición} = (A_{\text{control negativo}} - A_{\text{muestra}}) / (A_{\text{control negativo}} - A_{\text{control blanco}})$$

A partir de los resultados puede verse que todas las series nuevas de compuestos antibacterianos y anticancerígenos tienen actividad inhibitoria de diferentes grados a bacterias y células cancerígenas.

35 En resumen, todos los fármacos de esta invención se sintetizan a partir de tiocromanonas (o tiocromanonas sustituidas). Y todos los reactivos químicos usados en el proceso de síntesis eran comunes y fáciles de comprar. Los experimentos de farmacología y toxicología mostraron que los fármacos en esta invención tuvieron una cierta actividad inhibitoria a bacterias y células cancerígenas

40 Los compuestos en esta invención pueden usarse ampliamente en los campos antimicrobiano y anticancerígeno. Y hubo un valor de investigación amplio y los prospectos de aplicación para estos compuestos.

La invención se describió por medio de la explicación de los ejemplos. Pero se debe entender que la invención no se limita a estos ejemplos específicos. El experto puede hacer varias modificaciones a la invención.

Tabla 2. Resultados de la actividad antibacteriana

MIC (ug/mL)

hongos Compuesto	MIC (ug/mL)						
	C.albica s	C.neoformans	A.niger	S.schenekn	E.floccosum	M.gypseum	C.tropicalis
1	64	64	32	32	32	64	32
2	32	32	64	16	32	32	32
3	32	16	---	64	---	---	32
4	4	4	---	4	2	16	8
5	8	0.5	---	8	---	4	32
6	32	4	---	16	32	4	16
7	4	16	---	2	4	8	16
8	32	8	---	32	64	64	64
9	64	1	---	32	32	64	32
10	64	4	---	64	64	64	32
11	64	32	---	32	32	64	64
12	---	8	---	64	---	---	---
13	64	64	32	64	32	16	16
14	4	4	---	8	16	4	32
15	8	32	---	32	8	4	4
16	32	4	---	8	16	16	32
17	16	16	---	32	16	4	4
18	8	4	---	4	32	32	16
19	8	16	---	32	4	16	16
20	16	16	---	32	16	16	32
21	8	4	---	16	16	32	16
22	4	16	---	8	16	16	32
23	---	16	---	64	64	---	---
24	16	16	---	32	16	8	8
25	4	16	---	8	32	16	---
26	2	4	---	8	4	16	8
27	4	8	---	2	16	8	4
28	32	8	---	16	4	16	16
29	---	---	---	32	64	64	---

ES 2 447 824 T3

hongos Compuesto	MIC (ug/mL)						
	C.parapsilosis	C.glabrata	C.Krusei	Terchoderma	gibberella	Setosphaeria turcica	Fusarium oxysporum vasinfectum
1	64	64	32	___	___	___	___
2	64	32	32	___	___	___	___
3	32	64	32	___	___	___	___
4	2	16	32	16	4	8	32
5	8	2	4	32	16	8	8
6	4	8	8	16	8	4	16
7	8	16	16	8	2	16	32
8	32	64	64	32	32	64	64
9	8	64	4	64	32	32	64
10	8	64	16	16	32	32	64
11	32	8	16	16	16	32	32
12	___	___	64	___	___	___	16
13	32	64	___	___	___	___	___
14	32	16	64	___	___	___	___
15	16	4	32	32	16	16	8
16	4	4	32	16	32	32	16
17	16	32	16	32	___	16	___
18	8	16	32	16	4	8	16
19	4	32	___	4	8	32	16
20	8	8	32	___	16	8	___
21	8	8	8	4	8	32	32
22	16	8	16	32	4	8	16
23	___	64	___	___	16	___	___
24	4	16	32	16	4	16	16
25	16	8	16	___	8	16	___
26	32	16	8	8	16	2	4
27	4	16	8	4	2	32	16
28	32	32	___	16	___	___	64
29	32	___	___	64	16	___	___

Tabla 2 Los resultados de actividad contra el cáncer

Célula de cáncer	Compuesto	Relación de inhibición (%)																											
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	18	19	20	21	22	23	24	28	29						
1	SGC7901	60.8	62.1	45.3	—	60.6	50.4	56.5	59.0	—	50.6	50.6	47.6	56.7	47.5	56.4	45.9	50.0	60.7	—	33.9	63.3	23.3						
2	HTB-38HT-29	67.3	—	44.2	45.7	54.9	74.6	54.7	45.5	43.2	57.3	42.6	57.0	48.0	63.5	—	45.5	54.3	47.8	56.1	43.4	72.4	19.2						
3	CRL-2233SNU-398	75.5	60.1	60.1	49.9	46.4	45.6	45.6	60.1	—	—	58.9	45.0	—	46.6	—	40.4	46.7	49.0	53.3	45.6	56.3	21.5						
4	CRL-1469PANC-1	68.0	40.9	53.8	—	47.9	60.1	45.1	39.4	45.6	62.7	40.6	36.8	57.9	56.4	67.9	34.5	63.0	33.3	34.2	—	75.3	17.4						
5	B01092	56.7	58.0	57.9	54.8	39.0	39.4	69.0	45.5	48.4	43.8	56.8	49.5	60.4	67.7	36.5	46.9	35.9	43.6	39.0	56.8	46.2	26.5						
6	HTB-94	68.0	—	45.4	65.4	56.7	65.6	46.8	36.7	47.5	45.6	45.6	60.5	63.2	49.0	48.5	45.7	—	51.0	47.9	51.3	62.2	23.4						
7	A375	50.4	65.9	65.8	56.0	37.9	—	—	47.0	60.4	74.3	45.5	60.2	30.5	67.8	46.2	50.2	56.9	56.7	49.2	32.5	52.7	30.2						
8	L428	66.6	46.8	—	57.3	44.2	50.1	50.6	50.3	56.8	37.5	34.6	55.4	43.1	—	47.5	43.3	52.3	53.9	59.5	47.7	66.7	13.2						
9	L1210	82.3	87.6	76.9	79.8	84.6	89.5	84.4	86.0	90.9	85.6	78.0	80.9	85.9	76.8	76.4	80.3	78.4	86.7	37.6	85.4	79.4	33.6						
10	HTB-13INDA-MB-453	57.6	—	60.7	48.6	47.3	56.7	53.5	45.6	—	65.5	56.7	58.0	46.3	77.1	47.9	25.8	55.6	55.9	53.5	47.6	56.8	—						
11	CRL-1435PC-3	54.2	55.6	56.7	51.2	50.6	36.0	46.6	47.9	56.6	—	48.0	—	56.9	41.0	41.3	45.5	54.6	30.5	43.9	39.4	65.2	—						
12	FIC 133	46.5	60.2	59.3	52.6	75.6	—	45.6	56.7	54.5	57.8	30.4	45.9	46.5	55.0	54.8	36.9	55.9	—	42.4	45.8	72.5	32.2						
13	AS24391	46.2	49.8	59.8	58.3	40.0	57.0	56.7	46.9	49.0	45.1	36.6	46.8	57.8	63.5	53.0	49.8	60.3	43.5	44.5	37.0	72.3	15.2						
14	HTB-95637	52.8	76.6	48.0	60.1	56.4	55.8	40.8	49.5	60.5	56.6	40.5	—	36.0	56.4	—	56.2	54.3	36.9	50.6	—	48.2	—						

Nota: Los compuestos probados fueron los siguientes:

4. (Z)-6-cloro-3-(clorometileno)tiocromano-4-ona
5. (Z)-3-(clorometileno)-6-metiltiocromano-4-ona
- 5 6. (Z)-3-(clorometileno)-7-fluoro-6-metiltiocromano-4-ona
7. (Z)-3-(clorometileno)-6-fluorotiocromano-4-ona
8. (Z)-3-(bromometileno)-6-metiltiocromano-4-ona
9. (Z)-3-(bromometileno)-7-fluoro-6-metiltiocromano-4-ona
- 10 10. (Z)-3-(bromometileno)-6-clorotiocromano-4-ona
11. (Z)-3-(bromometileno)-6-fluorotiocromano-4-ona
12. (Z)-6-fluoro-3-(((3-fluoro-4-metilfenil)tio)metileno)tiocromano-4-ona
14. (Z)-3-(clorometileno)isotiocromano-4-ona
15. (Z)-3-(clorometileno)-6-fluoroisotiocromano-4-ona
16. (Z)-3-(bromometileno)-7-fluoro-6-metilisotiocromano-4-ona
- 15 17. (Z)-3-(clorometileno)-6-metiltiocromano-4-ol
18. (Z)-3-(clorometileno)-2H-tiopirano[2,3-b]piridin-4(3H)-ona
19. (Z)-5-(clorometileno)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona
20. (Z)-3-(clorometileno)isotiocromano-4-ol
21. (E)-6-cloro-3-(clorometileno)tiocromano-4-ona
- 20 22. (E)-3-(clorometileno)-6-fluorotiocromano-4-ona
23. (E)-6-fluoro-3-(((3-fluoro-4-metilfenil)tio)metileno)tiocromano-4-ona
24. (E)-5-(clorometileno)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona
25. (E)-3-(clorometileno)-6-metiltiocromano-4-ol
26. (E)-3-(clorometileno)isotiocromano-4-ona
- 25 27. (E)-3-(clorometileno)-2H-tiopirano[2,3-b]piridin-4(3H)-ona
28. (E)-4-cloro-3-(clorometileno)-6-metiltiocromano
29. (E)-3-(clorometileno)-6-metil-4-(p-toliltio)tiocromano

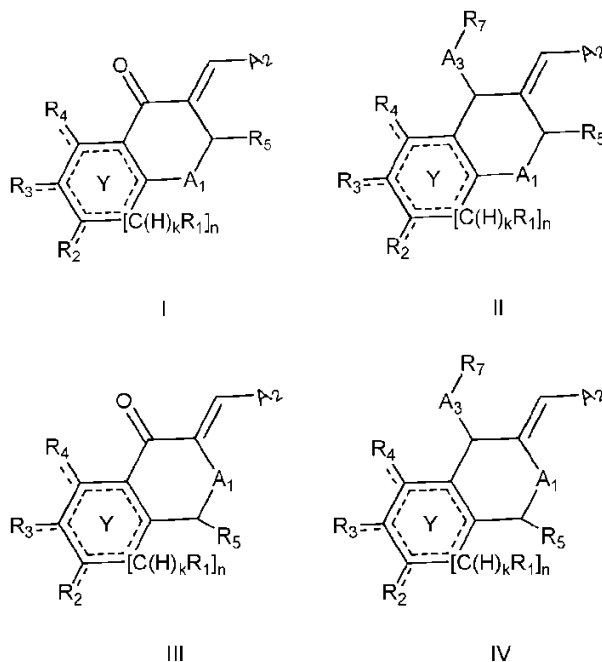
30

35

40

REIVINDICACIONES

1. Un nuevo antibiótico y un compuesto anticancerígeno de la fórmula general I, II, III o IV, derivados, estereoisómeros, la mezcla racémica o no racémica de los estereoisómeros o el solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos, la Fórmula general se muestra como sigue:



en donde Y representa los elementos del anillo de benceno en cualquier posición, y pueden seleccionarse independientemente a partir de C, O, S y N; cuando Y significa O o S, es un elemento bivalente, Y es un elemento trivalente cuando significa N, y es un elemento tetravalente cuando significa C, Y se selecciona preferentemente a partir de C, N o S;

las líneas punteadas representan los enlaces que son prescindibles, cuando un enlace es enlace doble, sus enlaces vecinos no son enlaces dobles;

k es un entero 0 o 1; n es un entero 0, 1 o 2;

R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser independientemente seleccionados de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, ciano, C₁₋₂₀-alquilo, C₁₋₂₀-alquil-oxi, C₁₋₂₀-alquil carbonilo, y C₁₋₂₀-alquil-carbonil-oxi, siempre que al menos uno de R₁, R₂, R₃ y R₄ no sea hidrógeno, y la porción alquilo en estos grupos pueda reemplazarse por uno o más de los átomos de halógeno independientes tal como flúor, cloro, bromo y yodo;

R₅ representa hidrógeno, C₁₋₂₀-alquilo, C₁₋₂₀-alquil-oxi, C₁₋₂₀-alquil-carbonilo, o C₁₋₂₀-alquil-carbonil-oxi;

R₇ representa hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido o heteroarilo;

A₁ representa CH₂, CH₂CH₂, O, S, S(O), S(O)₂, o NR₁;

A₂ representa Cl, Br, F o I;

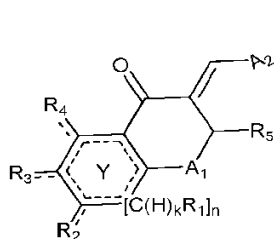
A₃ representa O, S, S(O), S(O)₂, NR, Cl, Br, F, I o P; cuando A₃ es Cl, Br, F o I, R₇ no existe.

en donde C₁₋₂₀-hidrocarbonilo es un grupo hidrocarbonilo aromático o hidrocarbonilo no aromático, hidrocarbonilo de cadena lineal o hidrocarbonilo cadena ramificada, hidrocarbonilo cíclico o hidrocarbonilo no cíclico.

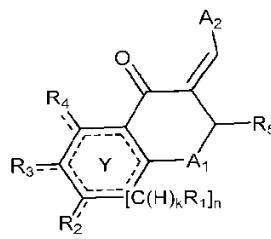
2. El nuevo compuesto antibiótico y anticancerígeno de la Fórmula general I, II, III o IV, derivados, estereoisómeros, la mezcla racémica o no racémica de los estereoisómeros, o el solvato o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, en donde C₁₋₂₀ hidrocarbonilo se selecciona de C₁₋₂₀-alquilo, C₂₋₂₀-alqueno, C₂₋₂₀-alquino, C₃₋₂₀-cicloalcanilo, C₃₋₂₀-cicloalqueno, C₆₋₂₀-arilo, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₁₀-alquilo, C₃₋₁₀-ciclo-alcanil-C₁₋₁₀-alquilo, C₃₋₁₀-cicloalqueno-C₁₋₁₀-alquil y C₁₋₁₀-alquil-C₆₋₁₀- arilo.
3. El nuevo compuesto antibiótico y anticancerígeno de la fórmula general I, II, III o IV, derivados, estereoisómeros, la mezcla racémica o no racémica de los estereoisómeros, o el solvato o sal farmacéuticamente aceptable del

compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto I es el estereoisómero o la mezcla de los compuestos Ia y Ib; el compuesto II es el estereoisómero o la mezcla de los compuestos IIa y IIb; el compuesto III es el estereoisómero o la mezcla de los compuestos IIIa y IIIb, el compuesto IV es el estereoisómero o la mezcla de los compuestos IVa y IVb.

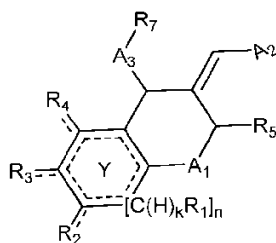
5



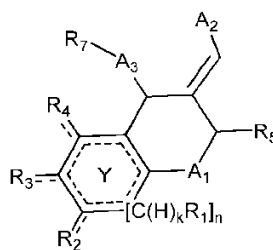
Ia



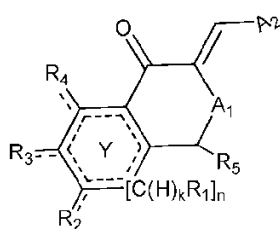
Ib



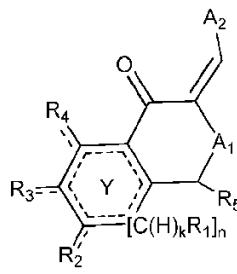
IIa



IIb

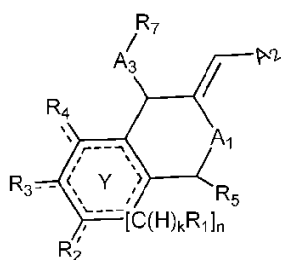


IIIa

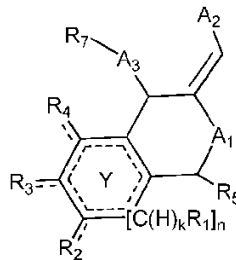


IIIb

10



IVa



IVb

15

en donde, las definiciones de Y, A₁, A₂, A₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, k y n son las mismas que para la reivindicación 1 o 2.

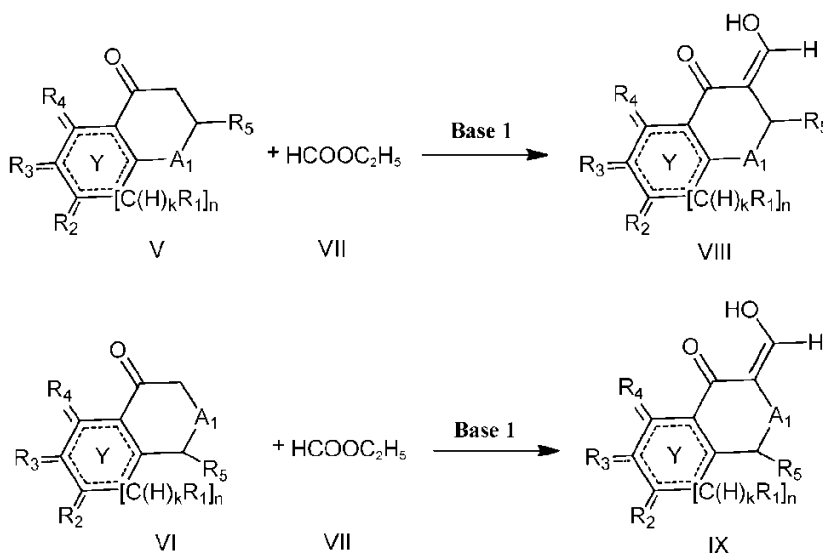
4. El nuevo compuesto antibiótico y anticancerígeno de la fórmula general I, II, III o IV, derivados, estereoisómeros, la mezcla racémica o no racémica de los estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del compuesto

de la reivindicación 1, en donde los nuevos compuestos antibacterianos y anticancerígenos que se representan por los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV incluyen los siguientes:

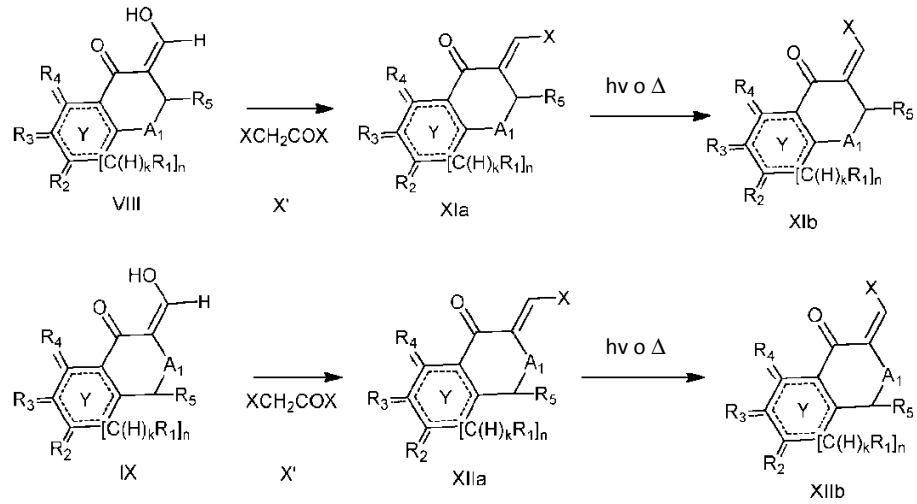
- 5
 10
 15
 20
 25
- (Z)-6-cloro-3-(clorometileno)tiocroman-4-ona
 - (Z)-3-(clorometileno)-6-metiltiocroman-4-ona
 - (Z)-3-(clorometileno)-7-fluoro-6-metiltiocroman-4-ona
 - (Z)-3-(clorometileno)-6-fluorotiocroman-4-ona
 - (Z)-3-(bromometileno)-6-metiltiocroman-4-ona
 - (Z)-3-(bromometileno)-7-fluoro-6-metiltiocroman-4-ona
 - (Z)-3-(bromometileno)-6-clorotiocroman-4-ona
 - (Z)-3-(bromometileno)-6-fluorotiocroman-4-ona
 - (Z)-6-fluoro-3-(((3-fluoro-4-metilfenil)tio)metileno)tiocroman-4-ona
 - (Z)-3-(clorometileno)isotiocroman-4-ona
 - (Z)-3-(clorometileno)-6-fluoroisotiocroman-4-ona
 - (Z)-3-(bromometileno)-7-fluoro-6-metilisotiocroman-4-ona
 - (Z)-3-(clorometileno)-6-metiltiocroman-4-ol
 - (Z)-3-(clorometileno)-2H-tiopirano[2,3-b]piridin-4(3H)-ona
 - (Z)-5-(clorometileno)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona
 - (Z)-3-(clorometileno)isotiocroman-4-ol
 - (E)-6-cloro-3-(clorometileno)tiocroman-4-ona
 - (E)-3-(clorometileno)-6-fluorotiocroman-4-ona
 - (E)-6-fluoro-3-(((3-fluoro-4-metilfenil)tio)metileno)tiocroman-4-ona
 - (E)-5-(clorometileno)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona
 - (E)-3-(clorometileno)-6-metiltiocroman-4-ol
 - (E)-3-(clorometileno)isotiocroman-4-ona
 - (E)-3-(clorometileno)-2H-tiopirano[2,3-b]piridin-4(3H)-ona
 - (E)-4-cloro-3-(clorometileno)-6-metiltiocroman
 - (E)-3-(clorometileno)-6-metil-4-(p-toliltio)tiocroman

- 30 **5.** Un método de preparación de dicho nuevo compuesto antibiótico y anticancerígeno de la fórmula general I, II, III o IV, derivados, estereoisómeros, la mezcla racémica o no racémica de los estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del compuesto, que comprende lo siguiente:

- 35 1) el compuesto VIII se prepara por la reacción del compuesto V con el compuesto VII y la Base 1; el compuesto IX se prepara por la reacción del compuesto VI con el compuesto VII y la Base 1.

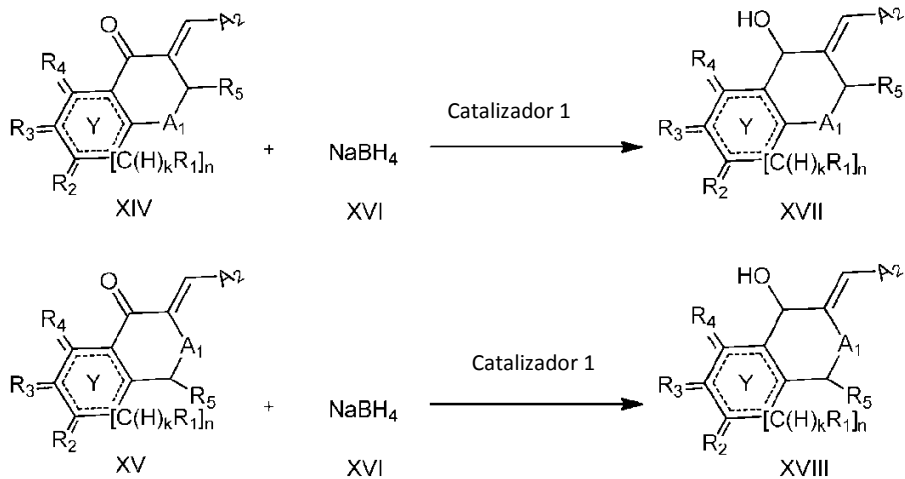


- 40 2) los isómeros cis- y trans- de los compuestos XIa y XIb se preparan por la reacción de los compuestos VIII con el compuesto X' y los isómeros cis- y trans- de los compuestos XIIa y XIIb se preparan por la reacción de los compuestos IX con el compuesto X';



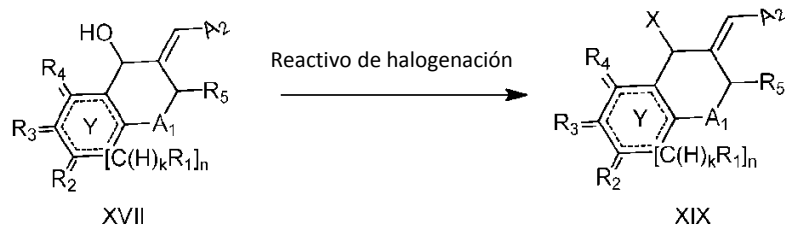
5

- 3) el compuesto XVII se prepara por la reacción del compuesto XIV con el compuesto XVI y el catalizador 1, y el compuesto XVIII se prepara por la reacción del compuesto XV con el compuesto XVI y el catalizador 1;

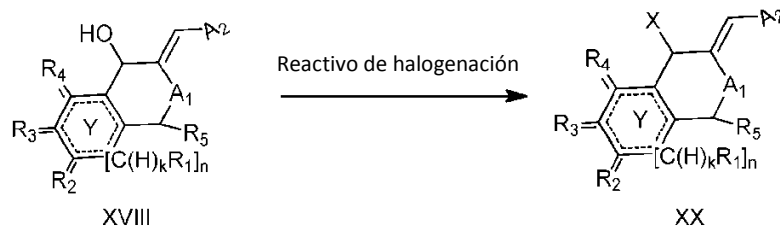


10

- 4) el compuesto XIX se prepara por la reacción del compuesto XVII con el reactivo de halogenación, y el compuesto XX se prepara por la reacción del compuesto XVIII con el reactivo de halogenación;

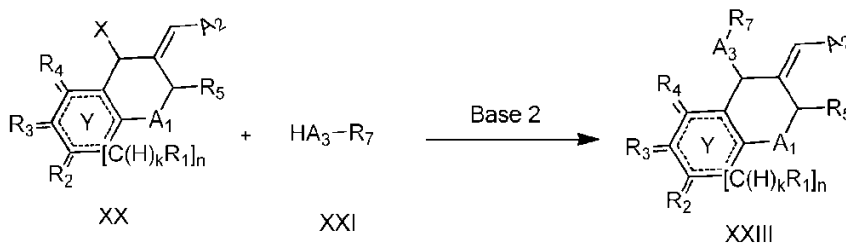
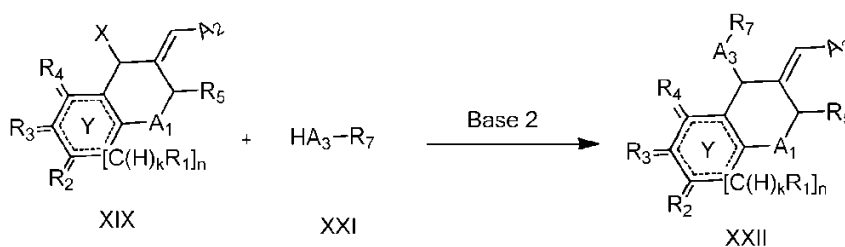


15



- 5) el compuesto XXII se prepara por la reacción del compuesto XIX con el compuesto XXI y la Base 2, y el compuesto XXIII se prepara por la reacción del compuesto XX con el compuesto XXI y la Base 2;

5



10

los isómeros trans de los compuestos XIV, XV, XVII, XVIII, XIX y XX pueden prepararse como los métodos de preparación de los isómeros-cis, y los isómeros trans del compuesto XVII, VIII, IX (XX), (XXII) y XXIII pueden obtenerse como por las vías mencionadas anteriormente; en donde, Y, A₁, A₂, A₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, k, n y la definición de la línea discontinua son las mismas que para la reivindicación 1 o 2; X es halógeno.

15

6. Una combinación de medicinas del nuevo compuesto antibiótico y anticancerígeno de la fórmula general I, II, III o IV, derivados, estereoisómeros, la mezcla racémica o no racémica de los estereoisómeros, o el solvato o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, adyuvantes farmacéuticos o un portador farmacéutico opcional.

20

7. La combinación de medicinas de la reivindicación 6, en donde la forma de dosificación de la combinación de medicinas puede ser un preparado de pomada, crema, gel, loción, supositorios, aceites, masa pilularum, tabletas, collocystis, preparación inyectable y agente humectante.

25

8. El compuesto de la Fórmula general I, II, III o IV, derivados, estereoisómeros, la mezcla racémica o no racémica de los estereoisómeros, o el solvato o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, 2, 3 o 4, para usar como antibiótico y medicina anticancerígena para tratar o prevenir la infección provocada por bacterias, inhibir el crecimiento de células de tumor cancerosas o enfermedades asociadas en un mamífero.

30

9. Los compuestos de la reivindicación 8 para usar, en donde dicha bacteria incluye blastomyces albicans, candida tropicalis, levadura panadera, cryptococcus neoformans, acrothesium floccosum, trichophyton gypseum, trichophyton rubrum, trichophyton tonsurans, microsporium gypseum, trichoderma, aspergillus niger, A. glaucus, penicillium commune, Fonsecaea-Pedrosoi misdiagnosed, cladosporium carrionii, phialophora compacta, phialophora verrucosa,

sporothrix schenckii, staphilococcus aureus, bacilo coli, eritro-mohoso, hongo de sitio de cavidad de bloque de cerda grande y hongo fusarium, y otros, dichas células cancerígenas incluyen cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer esofágico B01092, condroma sarcomatosum, melanoma, enfermedad de Hodgkin, leucemia, cáncer de mama, carcinoma prostático, cáncer de tiroides, cáncer cutáneo y carcinoma de vejiga, etc.

5

- 10.** Uso de dicho nuevo compuesto antibiótico y contra el cáncer de la fórmula general I, II, III o IV, derivados, estereoisómeros, la mezcla racémica o no racémica de los estereoisómeros, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del compuesto de la reivindicación 1, 2, 3 o 4, para preparar medicinas que pueden usarse para tratar o prevenir la infección causada por bacterias, para inhibir el crecimiento de células de tumor cancerosas y enfermedades asociadas en un mamífero.

10