

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 589**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 31/04	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 31/12	(2006.01)
A61P 9/08	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 17/00	(2006.01)		
A61P 17/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2009 E 09821827 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2351754**

54 Título: **Compuesto de fenantroindolizidina e inhibidor de NFkB que contiene el mismo como principio activo**

30 Prioridad:

23.10.2008 JP 2008273610

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

22.07.2015

73 Titular/es:

**KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA (100.0%)
1-19, Higashi Shinbashi 1-chome, Minato-ku
Tokyo 105-8660, JP**

72 Inventor/es:

**IKEDA, TAKASHI;
SAWADA, SEIGO;
YAEGASHI, TAKASHI;
MATSUZAKI, TAKESHI;
HASHIMOTO, SHUSUKE y
YAMAZAKI, RYUTA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 541 589 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

Compuesto de fenantroindolizidina e inhibidor de NFκB que contiene el mismo como principio activo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al inhibidor del Factor Nuclear KB (a partir de ahora en el presente documento, puede denominarse NFκB). En más detalle, la presente invención se refiere a un compuesto alcaloide de fenantroindolizidina novedoso o a una de sus sales que inhibe NFκB, y a una medicina que contiene el mismo.

10

Antecedente de la técnica

NFκB existe como un dímero formado por diversas combinaciones de p50, p65/RelA, c-Rel, Rel-B, y p52, todas ellos miembros de la familia NFκB. Entre ellos, el dímero mejor conocido es un heterodímero compuesto de una subunidad de 50 kDa (p50) y una subunidad de 65 kDa (p65).

15

Generalmente, este heterodímero está presente en citoplasmas en un estado inactivo a través de la unión a un inhibidor de NFκB (IκB). Sin embargo, una vez que las células se estimulan por citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento celular, y similares, la quinasa IκB se activa mediante la ruta de transducción de la señalización de AKT y similares, que conduce a la fosforilación de IκB. La IκB fosforilada se ubiquitina y a continuación se descompone por el proteosoma. Como resultado, NFκB se separa de IκB y migra al núcleo, donde se une al elemento sensible a NFκB para activar la transcripción de diversos genes diana.

20

Los genes diana incluyen muchos genes asociados con la inflamación y la respuesta inmune (Documento 1 no de patente), y se sabe que la activación de NFκB está asociada con enfermedades tales como la artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, y asma (Documento 2 no de patente).

25

Asimismo, se sabe que diversos virus, tales como VIH, activan NFκB en las células hospedadoras, de lo que se considera que NFκB contribuye a la infección vírica (Documentos 3 y 4 no de patente).

30

Además, recientemente, se ha sabido que NFκB se activa a menudo constitutivamente en algunos tumores, y de esta manera se considera que NFκB puede estar también posiblemente implicado en la inducción de la expresión de algunos genes asociados con la progresión del cáncer, tales como carcinogénesis, metástasis, antiapoptosis, y proliferación celular, y la resistencia frente a tratamiento con agentes anticancerosos (Documentos 5 y 6 no de patente).

35

Además, se sabe también que NFκB está asociado con enfermedades tales como insuficiencia cardiaca isquémica (Documento 7 no de patente), enfermedad de Alzheimer (Documento 8 no de patente), icorremia (Documento 9 no de patente), y síndrome metabólico (Documento 10 no de patente).

40

Por consiguiente, un compuesto inhibidor de NFκB sería útil como agente preventivo o terapéutico de la enfermedad inflamatoria crónica, enfermedades autoinmunes, enfermedades víricas, enfermedades inmunes, tratamientos novedosos del cáncer, y otras enfermedades atribuibles a la activación de NFκB, y dicho compuesto se ha desarrollado activamente.

45

Mientras tanto, tiloporina representada por la siguiente fórmula (A) y uno de sus análogos se denominan alcaloides de fenantroindolizidina, que es un compuesto obtenido principalmente a partir de una planta que pertenece a la familia Asclepiadaceae (el género *Tylophora*, *Vincetoxicum*, *Pergularia*, y *Cynanchum*) (Documento 11 no de patente).

Asimismo, algunas de las plantas anteriormente mencionadas que pertenecen al género *Tylophora* se conocen como materias primas para fármacos antiinflamatorios, fármacos contra el asma, y fármacos contra amebas (Documento 12 no de patente). Asimismo, se sabe que tiloforina presenta una potente actividad citotóxica, y también se han realizado importantes investigaciones acerca de un método sintético para la misma (Documento 13 no de patente). Además, entre los alcaloides de fenantroindolizidina anteriormente señalados, se sabe que la tilocrebrina representada por la siguiente fórmula (B) tiene neurotoxicidad (Documento 14 no de patente). Asimismo, recientemente, se ha sabido que los análogos de tiloforina representados por las siguientes fórmulas (C) y (D) han presentado consistentemente una potente actividad citotóxica en el estudio de panel de células tumorales NCI-60, y que el mecanismo de acción de esos análogos de tiloforina es diferente de la de los agentes antitumorales existentes (Documento 15 no de patente). Además, se sabe que un compuesto representado por la siguiente fórmula (E), que es un derivado del alcaloide fenantroindolizidina derivado del insecto, tiene una potente actividad citotóxica (documento 16 no de patente).

50

55

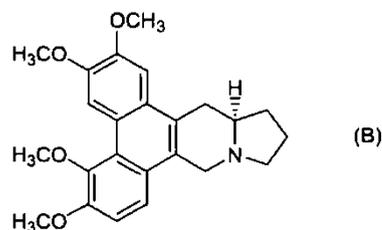
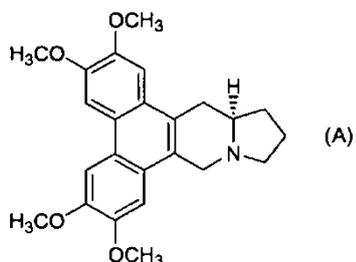
60

Además, se sabe que el alcaloide fenantroindolizidina inhibe la transcripción mediada por NFκB, que es un factor de transcripción (Documento 15 no de patente).

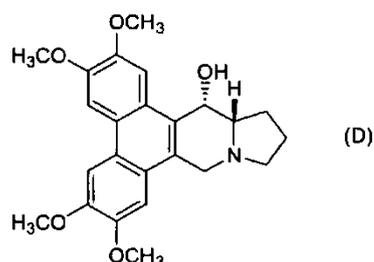
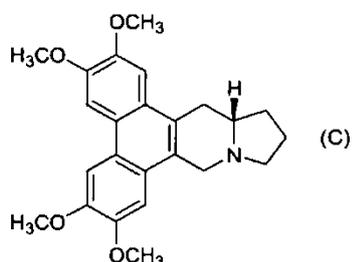
65

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 18, p.704-9 (2008) describe un estudio de actividad-estructura en una serie de alcaloides de *tylophora*. Los autores concluyen que, aunque estos compuestos son análogos estructurales, no son análogos funcionales.

- 5 El documento EP 1 604 990 A1 describe compuestos del alcaloide fenantroindolizidina que suprimen la producción de NO, inhiben la actividad de MEKK1 y ejercen efectos anticancerosos.



10



15

[Documento de la técnica anterior]

[Documento no de patente]

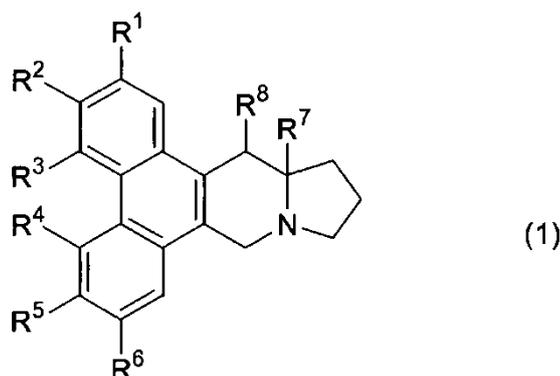
- 20 [Documento 1 no de patente] Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1997, 17, 3-9
 [Documento 2 no de patente] N. Engl. J. Med. 1997, 336, 1066-1071
 [Documento 3 no de patente] Nature 1987, 326, 711-713
 [Documento 4 no de patente] Semin. Cancer Biol. 1997, 8, 121-129
 [Documento 5 no de patente] Oncogene 1999 18, 6938-6947
 25 [Documento 6 no de patente] Cell Death Differ. 2006, 13, 738-747
 [Documento 7 no de patente] Nat Med. 1997, 3, 894-899
 [Documento 8 no de patente] J. Neural Transm. Supl. 1997, 49, 125-134
 [Documento 9 no de patente] J Crit Care. 1995, 10, 198-212
 [Documento 10 no de patente] Obes Res. 2004, 12, 180-186.
 30 [Documento 11 no de patente] The Alkaloids, Chemistry and Biological Perspectives 1987, pp55-132
 [Documento 12 no de patente] Phytochemistry 1990, 3327-3330
 [Documento 13 no de patente] Synthesis 2001, 2365-2378
 [Documento 14 no de patente] Anticancer Agents Based on Natural Product Models 1980, pp465-487
 [Documento 15 no de patente] Cancer Research 2004, 678-688
 35 [Documento 16 no de patente] J. Med. Chem. 2001, 1833-1836
 [Documento 17 no de patente] Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 4338-4342

Sumario de la invención**Problema que va a resolver la invención**

- 5 Por consiguiente, es un objeto de la presente invención para proporcionar un compuesto novedoso que tiene una excelente acción inhibidora de NFκB.

Medios para resolver el problema

- 10 A pesar del hecho de que el alcaloide fenantroindolizidina tiene una potente actividad citotóxica y un mecanismo de acción interesante como se ha descrito anteriormente, existen muy pocos informes sobre la evaluación sistémica y comprehensiva de la actividad biológica, particularmente la evaluación de la actividad antitumoral in vivo, de dicho alcaloide (Documentos 15 y 17 no de patente).
- 15 En dicha circunstancia, los presentes inventores han llevado a cabo una intensa investigación para alcanzar el objeto anteriormente mencionado. Como resultado, han descubierto que un compuesto representado por la fórmula siguiente (1) o una de sus sales tienen una excelente acción inhibidora de NFκB, acción antitumoral, y acción antiinflamatoria, teniendo a la vez pocos efectos secundarios y una excelente solubilidad, y de esta manera es útil como medicina tal como un agente anticanceroso, mediante el cual se completa la presente invención.
- 20 Es decir, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (1) siguiente o una de sus sales:



- 25 donde, R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior, o un átomo de halógeno;
 R² representa un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo inferior;
 R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un átomo de halógeno; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
 30 R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo metilendioxi formado junto con R⁶ o un grupo isopropilendioxi formado junto con R⁶
 R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo metilendioxi formado junto con R⁵ o un grupo isopropilendioxi formado junto con R⁵
 35 R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y
 R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, o un grupo alquilcarbonilo inferior; con la condición de que se excluyan los siguientes casos:
 el caso donde R¹, R³, R⁴, y R⁷ son átomos de hidrógeno; R² y R⁸ son grupos hidroxilo y R⁵ y R⁶ son grupos metoxi;
 el caso donde R¹, R³, R⁴, y R⁷ son átomos de hidrógeno, R², R⁵, y R⁶ son grupos metoxi, y R⁸ es un grupo hidroxilo;
 40 el caso donde R¹, R³, R⁴, R⁷, y R⁸ son átomos de hidrógeno y R², R⁵, y R⁶ son grupos metoxi;
 el caso donde R¹, R³, R⁴, y R⁷ son átomos de hidrógeno, R², R⁵, y R⁶ son grupos hidroxilo, y R⁸ es un grupo metoxi;
 el caso donde R¹, R³, R⁴, y R⁷ son átomos de hidrógeno, R² y R⁶ son grupos metoxi, y R⁵ y R⁸ son grupos hidroxilo;
 el caso donde R¹, R³, R⁴, R⁷, y R⁸ son átomos de hidrógeno, R² y R⁶ son grupos metoxi, y R⁵ es un grupo hidroxilo;
 el caso donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son grupos metoxi R³, R⁴, R⁷, y R⁸ son átomos de hidrógeno;
 45 el caso donde R¹, R², R⁴, y R⁵ son grupos metoxi y R³, R⁶, R⁷, y R⁸ son átomos de hidrógeno;
 el caso donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son grupos metoxi, R³, R⁴, y R⁷ son átomos de hidrógeno, y R⁸ es un grupo hidroxilo;
 el caso donde R¹ y R² son grupos metoxi, R³, R⁴, R⁶, R⁷, y R⁸ son átomos de hidrógeno, y R⁵ es un grupo hidroxilo;
 el caso donde R¹, R², y R⁵ son grupos metoxi, y R³, R⁴, R⁶, R⁷, y R⁸ son átomos de hidrógeno;
 el caso donde R¹, R², y R⁵ son grupos metoxi, R³, R⁴, R⁶, y R⁷ son átomos de hidrógeno, y R⁸ es un grupo hidroxilo;
 50 el caso donde R¹, R², y R⁵ son grupos metoxi, R³, R⁴, R⁶, y R⁸ son átomos de hidrógeno, y R⁷ es un grupo metilo;
 el caso donde R¹, R², y R⁵ son grupos metoxi, R³, R⁴, y R⁶ son átomos de hidrógeno, R⁷ es un grupo metilo, y R⁸ es un grupo hidroxilo;
 el caso donde R¹, R², y R⁶ son grupos metoxi, R³, R⁴, R⁷, y R⁸ son átomos de hidrógeno, y R⁵ es un grupo hidroxilo;

el caso donde R^1 , R^2 , y R^4 son grupos metoxi, R^3 , R^6 , R^7 , y R^8 son átomos de hidrógeno, y R^5 es un grupo hidroxilo; el caso donde R^1 , R^5 , y R^6 son grupos metoxi, R^2 y R^8 son grupos hidroxilo, y R^3 , R^4 , y R^7 son átomos de hidrógeno; el caso donde R^1 es un grupo isopropiloxi, R^2 y R^5 son grupos metoxi, y R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno;

5 el caso donde R^1 y R^5 son grupos metoxi, R^2 es un grupo isopropiloxi, y R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno;

el caso donde R^1 y R^2 son grupos metoxi, R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , y R^8 son átomos de hidrógeno, y R^5 es un grupo isopropiloxi;

el caso donde R^1 y R^5 son grupos metoxi, R^2 es un grupo hidroxilo, y R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , y R^8 son átomos de hidrógeno;

10 el caso donde R^1 y R^2 son grupos metoxi, y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son átomos de hidrógeno;

el caso donde R^1 , R^3 , R^4 , y R^7 son átomos de hidrógeno, R^2 , R^5 , y R^6 son grupos metoxi, y R^8 es un grupo acetoxi;

el caso donde R^1 , R^3 , R^4 , y R^8 son átomos de hidrógeno, R^2 , R^5 , y R^6 son grupos metoxi, y R^7 es un grupo metilo;

el caso donde R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son grupos metoxi, R^3 , R^4 , y R^7 son átomos de hidrógeno, y R^8 es un grupo acetoxi;

y

15 el caso donde R^1 , R^2 , y R^5 son grupos metoxi, R^3 , R^4 , R^6 , y R^7 son átomos de hidrógeno, y R^8 es un grupo acetoxi.

La presente invención proporciona también un medicamento que contiene un compuesto representado por la fórmula (1) anterior o una de sus sales como principio activo.

20 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que contiene un compuesto representado por la fórmula anterior (1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto representado por la fórmula anterior (1) o una de sus sales para la producción de un medicamento.

Se describe también un método para prevenir o tratar enfermedades asociadas con la actividad acelerada de NFκB, el cáncer o la enfermedad inflamatoria caracterizada por administrar un compuesto representado por la fórmula anterior (1) o una de sus sales.

30

Efectos de la invención

El compuesto representado por la fórmula (1) o su sal de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de NFκB, acción antitumoral, y acción antiinflamatoria, teniendo a la vez pocos efectos secundarios y una excelente solubilidad, de esta manera es útil como un medicamento, un inhibidor de NFκB, un agente preventivo o terapéutico de enfermedades asociadas con la actividad acelerada de NFκB que incluye agentes anticancerosos (proliferación o metástasis del cáncer), resistencia contra los agentes anticancerosos, enfermedad inflamatoria (artritis reumatoide, osteoartritis, dermatitis atópica, asma bronquial, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y similares), enfermedad cardiovascular (enfermedad isquémica, restenosis vascular tras angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), y similares), fibrosis pulmonar, diabetes, enfermedades autoinmunes, enfermedades víricas, enfermedad de Alzheimer, icorremia, síndrome metabólico, y similares. Más específicamente, el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (1) o una de sus sales es útil como agente anticanceroso y agente preventivo o terapéutico para diversas enfermedades inflamatorias.

45 Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La Fig. 1 es una gráfica que muestra el efecto antitumoral del compuesto de la presente invención en ratones sometidos a trasplante con células HL-60 de leucemia promielocítica humana.

[Fig. 2] La Fig. 2 es una gráfica que muestra el efecto antiinflamatorio del compuesto de la presente invención en ratones con edema de oreja inducido con TPA.

50

Modo de llevar a cabo la invención

En la fórmula general (1), los ejemplos de R^1 incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior, y un átomo de halógeno, de los cuales un átomo de hidrógeno, o los grupos funcionales siguientes son particularmente preferibles.

55

El grupo alquilo inferior es un grupo alquilo con un número de átomos de carbono de 1 a 6. Sus ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, y un grupo hexilo. Entre estos, es particularmente preferible un grupo metilo.

60

El grupo alquilo inferior es un grupo alquilo con un número de átomos de carbono de 1 a 6. Sus ejemplos específicos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi, y un grupo hexiloxi. Entre estos, es particularmente preferible un grupo metoxi.

65

Asimismo, los ejemplos de átomos halógenos incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de flúor, y un átomo de yodo. Entre estos, son particularmente preferibles un átomo de cloro y un átomo de flúor.

5 Es decir, en la fórmula general (1), como R^1 , un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un átomo de cloro, o es particularmente preferible un átomo de flúor.

En la fórmula general (1), los ejemplos de R^2 incluyen un grupo hidroxilo y un grupo alquilo inferior. Entre estos, son particularmente preferibles un grupo hidroxilo o los siguientes grupos funcionales preferibles.

10 El grupo alquilo inferior es un grupo alquilo con un número de átomos de carbono de 1 a 6. Sus ejemplos específicos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxilo, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi, y un grupo hexiloxi. Entre estos, es particularmente preferible un grupo metoxi.

Es decir, en la fórmula general (1), como R^2 , es particularmente preferible un grupo hidroxilo o un grupo metoxi.

15 En la fórmula general (1), los ejemplos de R^3 incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, y un átomo de halógeno. Entre estos, son particularmente preferibles un átomo de hidrógeno o los siguientes grupos funcionales.

20 El grupo alquilo inferior es un grupo alquilo con un número de átomos de carbono de 1 a 6. Sus ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, y un grupo hexilo. Entre estos, es particularmente preferible un grupo metilo.

Asimismo, los ejemplos de átomos halógenos incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de flúor, y un átomo de yodo. Entre estos, Es particularmente preferible un átomo de cloro o un átomo de flúor.

25 Es decir, en la fórmula general (1), como R^3 , un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de cloro, o es particularmente preferible un átomo de flúor.

30 En la fórmula general (1), los ejemplos de R^4 incluyen un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. Entre estos, son particularmente preferibles un átomo de hidrógeno o los siguientes grupos funcionales.

El grupo alquilo inferior es un grupo alquilo con un número de átomos de carbono de 1 a 6. Sus ejemplos específicos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxilo, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi, y un grupo hexiloxi. Entre estos, es particularmente preferible un grupo metoxi.

35 Es decir, en la fórmula general (1), como R^4 , o es particularmente preferible un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi.

40 En la fórmula general (1), los ejemplos de R^5 incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilendioxo formado junto con R^6 , y un grupo isopropilidendioxo formado junto con R^6 . Entre estos, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilendioxo formado junto con R^6 , y un grupo isopropilidendioxo formado junto con R^6 , o los grupos funcionales siguientes son particularmente preferibles.

45 El grupo alquilo inferior es un grupo alquilo con un número de átomos de carbono de 1 a 6. Sus ejemplos específicos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxilo, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi, y un grupo hexiloxi, y entre estos, son particularmente preferibles un grupo metoxi y un grupo etoxi.

Asimismo, los ejemplos de átomos halógenos incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de flúor, y un átomo de yodo, y entre estos, es particularmente preferible un átomo de flúor.

50 Es decir, en la fórmula general (1), como R^5 , un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metilendioxo formado junto con R^6 , o es particularmente preferible un grupo isopropilidendioxo formado junto con R^6 .

55 En la fórmula general (1), los ejemplos de R^6 incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo metilendioxo formado junto con R^5 , o un grupo isopropilidendioxo formado junto con R^5 . Entre estos, un átomo de hidrógeno, un grupo metilendioxo formado junto con R^5 , un grupo isopropilidendioxo formado junto con R^5 , o los grupos funcionales siguientes son particularmente preferibles.

60 El grupo alquilo inferior es un grupo alquilo con un número de átomos de carbono de 1 a 6. Sus ejemplos específicos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi, y un grupo hexiloxi, y entre estos, son particularmente preferibles un grupo metoxi y un grupo etoxi.

65 Es decir, en la fórmula general (1), como R^6 , un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo metilendioxo formado junto con R^5 , o es particularmente preferible un grupo isopropilidendioxo formado junto con R^5 .

En la fórmula general (1), los ejemplos de R⁷ incluyen un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo inferior, y entre estos, son particularmente preferibles un átomo de hidrógeno o los siguientes grupos funcionales.

5 El grupo alquilo inferior es un grupo alquilo con un número de átomos de carbono de 1 a 6. Sus ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, y un grupo hexilo, y entre estos, es particularmente preferible un grupo metilo.

Es decir, en la fórmula general (1), como R⁷, es particularmente preferible un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

10 En la fórmula general (1), los ejemplos de R⁸ incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, y un grupo alquilcarbonilo inferior. En particular, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, o los grupos funcionales siguientes son particularmente preferibles.

15 El grupo alquilcarbonilo inferior es un grupo alquilcarbonilo inferior con un número de átomos de carbono de 1 a 6. Sus ejemplos específicos incluyen un grupo acetoxi, un grupo propionilo, y un grupo butirilo, y entre estos, es particularmente preferible un grupo acetoxi.

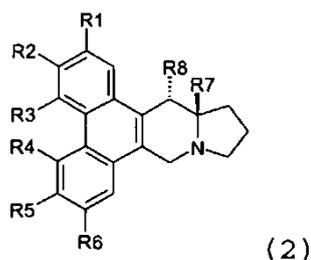
20 Es decir, en la fórmula general (1), como R⁸, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, o es particularmente preferible un grupo acetoxi.

Un compuesto de la fórmula general (1), donde R¹ es un átomo de hidrógeno; R² es un grupo hidroxilo; R³ es un átomo de hidrógeno; R⁴ es un átomo de hidrógeno; R⁵ es un grupo metoxi; R⁶ es un grupo metoxi; R⁷ es un átomo de hidrógeno; y R⁸ es un átomo de hidrógeno, es más preferible.

25 En la presente invención, el compuesto de la fórmula anterior (1) tiene dos estereocentros (átomos de carbono en los cuales R⁷ y R⁸ están sustituidos). Como estos estereocentros podrían tomar tanto una configuración R como una configuración S, son posibles cuatro tipos de estereoisómeros. Sin embargo, todos los estereoisómeros mencionados y una mezcla de diversas combinaciones de estereoisómeros están abarcados en el alcance de la presente invención.

30 Los ejemplos del isómero incluyen (una configuración donde R⁷ = S, R⁸ = S), (una configuración donde R⁷ = R, R⁸ = R), (una configuración donde R⁷ = S, R⁸ = R), y (una configuración donde R⁷ = R, R⁸ = S). Entre estos, (una configuración donde R⁷ = S, R⁸ = S) es particularmente preferible debido a que un compuesto que tiene dicha configuración inhibe fuertemente NFκB sin inducir efectos secundarios desfavorables.

35 En la presente invención, es más preferible un compuesto de la siguiente fórmula (2) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables debido a que dicho compuesto o sal inhibe fuertemente NFκB sin inducir efectos secundarios desfavorables.



40 donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son iguales que los anteriores.

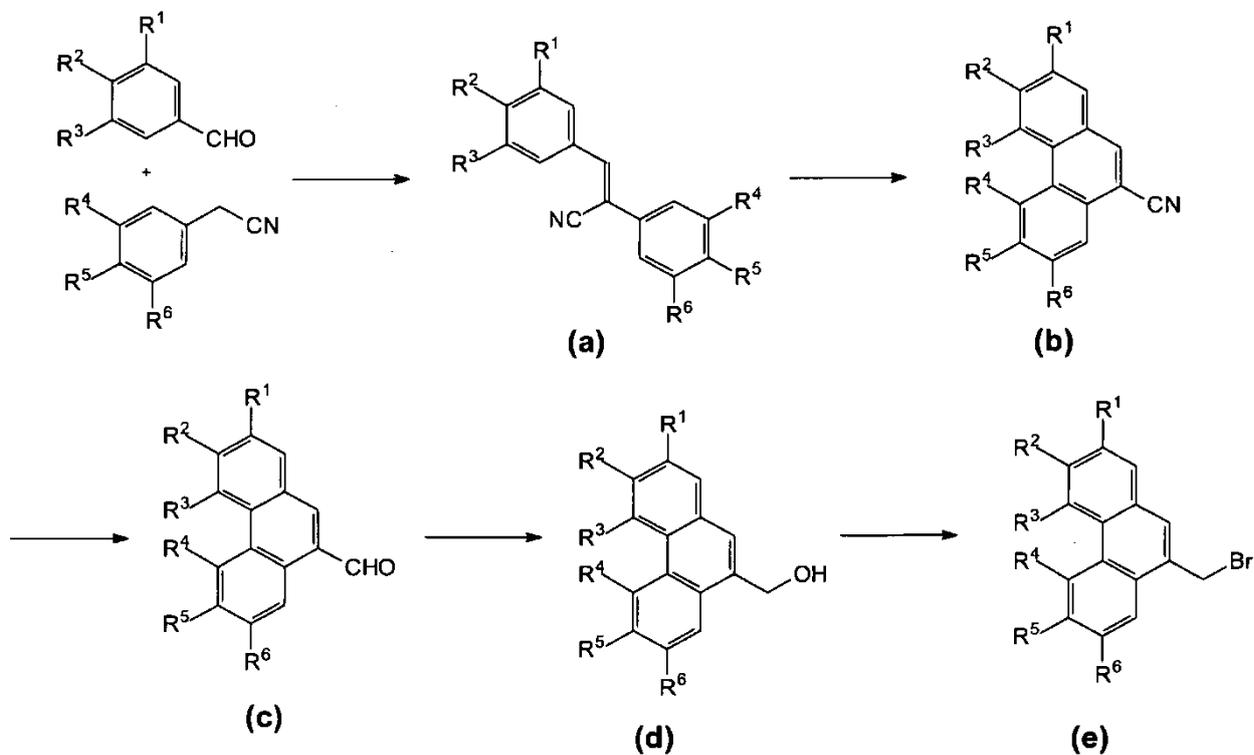
45 Cuando el compuesto representado por la fórmula (1) tiene una conformación representada por la fórmula (2), el compuesto tiene preferentemente un átomo de hidrógeno en R⁸ debido a que dicho compuesto inhibe fuertemente NFκB sin inducir efectos secundarios desfavorables.

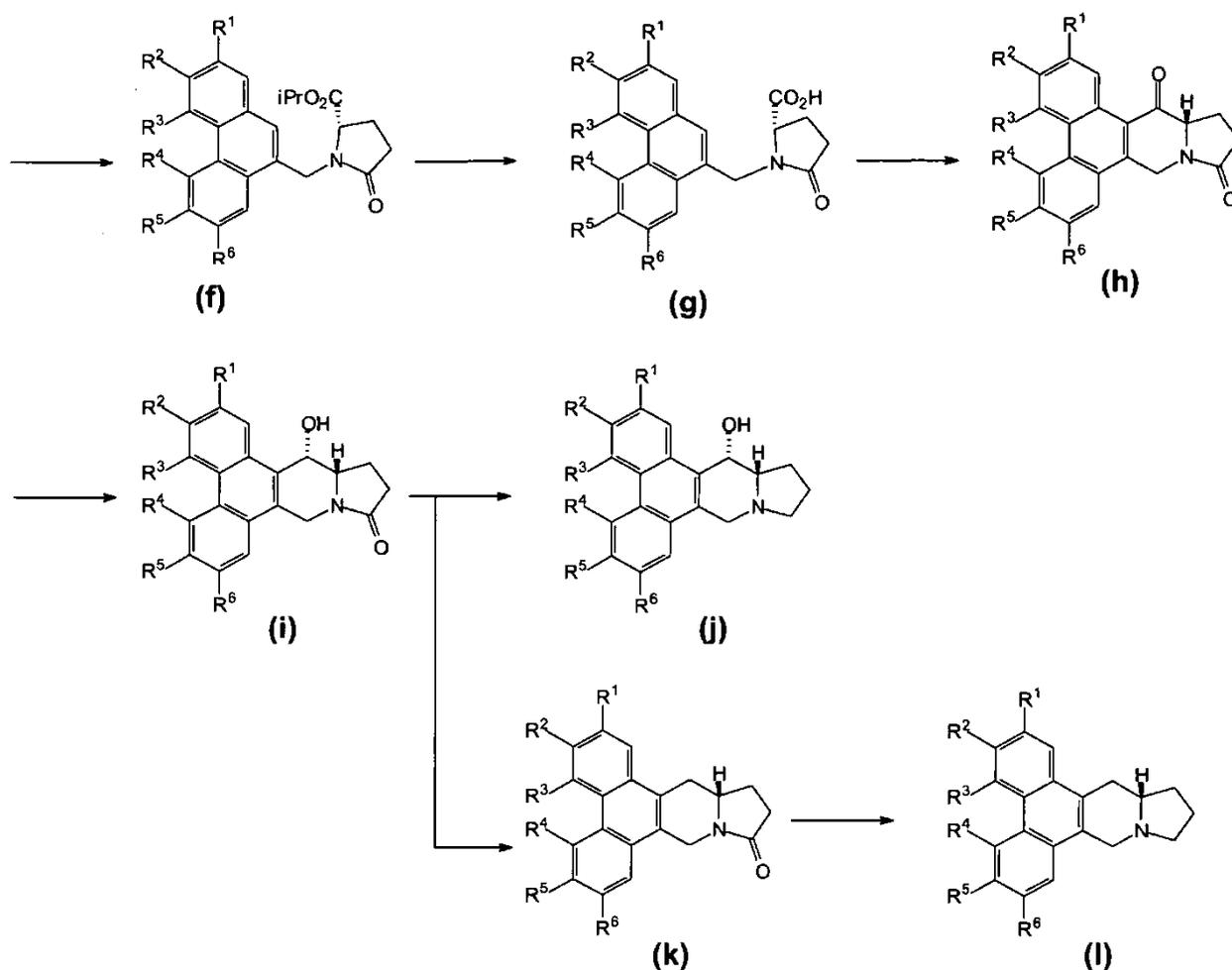
50 En la presente invención, los ejemplos específicos de un compuesto o de una de sus sales particularmente preferibles incluyen uno seleccionado entre el grupo que consiste en (12aS,13S)-5,6,7-trimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol; (12aR,13R)-5,6,7-trimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol; (12aS,13S)-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol; (12aS,13S)-6-fluoro-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol; (12aS,13S)-3-hidroxi-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-13-il éster del ácido acético; 6,7-dimetoxi-12a-metil-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol; (S)-13-amino-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol; (12aS,13S)-6,7-metilendioxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol; (12aS,13S)-6,7-isopropilendioxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol; (12aS,13S)-6,7-dietoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol; (S)-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol;

(R)-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol; (S)-6,7-metlendioxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol; (S)-6,7-dietoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol; (12aS,13S)-2,3-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-6,13-diol; (S)-2-cloro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol; (S)-4-cloro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol; (S)-2,4-dicloro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol; (S)-4-fluoro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol; (S)-2-fluoro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol; y (S)-6,7-dimetoxi-2,4-dimetil-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol.

En la presente invención, una sal de un compuesto representado por las fórmulas generales (1) o (2) puede ser una sal farmacéuticamente aceptable. Sus ejemplos incluyen una sal de ácido inorgánico tal como clorhidrato, sulfato, fosfato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, piro-sulfato, y metafosfato; una sal de ácido orgánico tal como citrato, oxalato, benzoato, acetato, trifluoroacetato, propionato, succinato, fumarato, lactato, maleato, tartrato, glutarato, citrato, sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y naftalenosulfonato); y una sal metálica tal como una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de magnesio, y una sal de calcio.

El compuesto de la presente invención también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con la siguiente fórmula de reacción (un compuesto donde $R^7 = H$, $R^8 = OH$ (compuesto) y un compuesto donde $R^7 = R^8 = H$ (compuesto 1) en la fórmula general (1) o (2) se mostrará como ejemplos).





donde, los grupos R^1 a R^6 representan los mismos grupos que se han mencionado anteriormente, o si existe un grupo funcional implicado en la reacción, dicho grupo puede estar protegido adecuadamente.

5

Es decir, se hizo reaccionar benzaldehído con cianuro de bencilo para dar un compuesto (a), que se cicló para dar un compuesto (b). Posteriormente, se redujo un grupo ciano, por lo cual se obtuvo el aldehído (c). Después de esto, se redujo un grupo carbonilo para dar el alcohol (d), que se bromó para dar (e), y después, el (e) se hizo reaccionar con el éster de ácido glutámico, seguido por ciclación, por lo cual se obtuvo (f). El (f) se hidrolizó para dar (g), a partir de lo cual se obtuvo (h) a través de acilación intramolecular. Después de esto, un grupo carbonilo se redujo para dar (i), seguido por la reducción de la lactama, por lo cual se obtuvo la fenantroindolizidina (j) que tiene un grupo hidroxilo en R^8 . El grupo hidroxilo en R^8 del compuesto (i) se eliminó reductivamente para dar (k), seguido por la reducción de la lactama, por lo cual se obtuvo la fenantroindolizidina (l) que tiene un átomo de hidrógeno en R^8 .

10

15 La reacción del benzaldehído con cianuro de bencilo se lleva a cabo preferentemente en alcohol en presencia de una base. En ese momento, los ejemplos específicos de la base incluyen metóxido de sodio y etóxido de sodio.

20 La ciclación del compuesto (a) se lleva a cabo preferentemente mediante fotoirradiación en presencia de yodo y óxido de propileno. Asimismo, se puede emplear una reacción de ciclación que implica tratamiento con vanadio (V) o talio (III).

25 La reducción del compuesto (b) se lleva a cabo preferentemente haciendo reaccionar hidruro de diisobutilaluminio. Asimismo, la reducción del compuesto (c) se lleva a cabo preferentemente haciendo reaccionar borohidruro de sodio.

25

La bromación del compuesto (d) se lleva a cabo preferentemente haciendo reaccionar tribromuro de fósforo en presencia de trietilamina. Asimismo, la bromación se puede llevar a cabo permitiendo al tetrabromuro de carbono para actuar en presencia de trifenilfosfina.

30 La aminación-lactamización del compuesto (e) con éster diisopropílico del ácido L-glutámico se lleva a cabo preferentemente en un disolvente tal como dimetilformamida en presencia en presencia de una base tal como

carbonato de potasio, y permitiendo a un ácido tal como ácido acético actuar sobre el producto aminado resultante en alcohol tal como metanol. En ese momento, cuando se usa éster diisopropílico del ácido D-glutámico, se obtiene el enantiómero correspondiente.

- 5 La hidrólisis del compuesto (f) se lleva a cabo preferentemente usando una base en un disolvente tal como metanol. En ese momento, los ejemplos específicos de la base incluyen hidróxido de potasio e hidróxido de sodio.

- 10 La reacción de Friedel-Crafts intramolecular del compuesto (g) se lleva a cabo preferentemente en un disolvente tal como cloruro de metileno convirtiendo el compuesto (g) a cloruro de ácido mediante cloruro de oxalilo en un sistema, seguido por tratamiento con un ácido de Lewis. En ese momento, los ejemplos específicos del ácido de Lewis incluyen cloruro de estaño y cloruro de aluminio.

- 15 La reducción del compuesto (h) se lleva a cabo preferentemente usando un agente reductor tal como borohidruro de sodio y borohidruro de litio tributil secundario. Para la reducción estereoselectiva, la reducción se lleva a cabo preferentemente utilizando un agente reductor tal como borohidruro de litio tributilo secundario.

La reducción de la lactama del compuesto (i) se lleva a cabo preferiblemente usando un agente reductor tal como borano e hidruro de aluminio y litio.

- 20 La reducción del grupo hidroxilo del compuesto (l) se lleva a cabo preferiblemente mediante la combinación de un ácido y un agente reductor. Como el ácido, son preferibles ácido trifluoroacético, un compuesto de trifluoruro de boro dietil éter, y similares. Como el agente reductor es preferible trietilsilano.

- 25 La reducción de la lactama del compuesto (k) se lleva a cabo de manera preferible usando un agente reductor tal como borano e hidruro de aluminio litio.

Como se mostrará en los siguientes Ejemplos, un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales tiene una excelente acción inhibitoria de NFκB, acción antitumoral y acción antiinflamatoria.

- 30 Por consiguiente, el compuesto o su sal de la presente invención es útil como un medicamento, un inhibidor de NFκB, un agente anticanceroso (proliferación o metástasis del cáncer), y un agente preventivo o terapéutico para enfermedades asociadas con la actividad acelerada de NFκB incluyendo la resistencia frente a agentes anticancerosos, enfermedad inflamatoria (artritis reumatoide, osteoartritis, dermatitis atópica, asma bronquial, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y similares), enfermedad cardiovascular (enfermedad isquémica, restenosis vascular tras angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), y similares), fibrosis pulmonar, diabetes, enfermedades autoinmunes, enfermedades víricas, enfermedad de Alzheimer, icorremia, síndrome metabólico, y similares.

- 40 En la presente invención, no se impone limitación particular sobre el "inhibidor de NFκB" siempre que tenga una acción inhibitoria sobre NFκB. Más específicamente, un inhibidor de NFκB presenta un valor de CI_{50} de la acción inhibitoria sobre NFκB de preferentemente 2000 ng/ml o menos, más preferiblemente 500 ng/ml o menos, y de forma particularmente preferible 100 ng/ml o menos, como se ha medido mediante el método del Ejemplo 2 descrito a continuación.

- 45 Asimismo, un inhibidor de NFκB presenta un valor de CI_{50} de la acción inhibitoria sobre la proliferación del cáncer de preferentemente 2000 ng/ml o menos, más preferiblemente 500 ng/ml o menos, y de forma particularmente preferible 100 ng/ml o menos, como se ha medido mediante el método del Ejemplo 3 descrito a continuación.

- 50 Cuando un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales se usa como medicamento, un tipo del compuesto o de su sal se puede usar solo o sus tipos plurales se pueden usar en combinación. Además, un compuesto representado por la fórmula (1) o su sal se puede usar también en combinación con otros compuestos terapéuticamente ventajosos, y el mecanismo de acción de estos compuestos terapéuticamente ventajosos puede ser igual o diferente que el del compuesto de la presente invención.

- 55 Cuando el compuesto de la presente invención se usa como medicamento, se puede administrar en cualquier forma farmacéutica. Sus ejemplos incluyen un agente administrado por vía oral tal como un comprimido, una cápsula, un gránulo, un comprimido revestido de azúcar, una píldora, un gránulo fino, polvos, una formulación para polvo, una formulación de liberación continua, una suspensión, una emulsión, jarabe, una formulación emulsionada, una preparación liofilizada, un líquido, y un elixir; y un agente administrado parenteralmente que incluye una inyección tal como una inyección intravenosa, una inyección intramuscular, una inyección subcutánea, o una infusión en gotero, un agente externo tal como un linimento o un parche dérmico, un supositorio, una solución para infusión, un agente percutáneo, un agente transmucosal, un agente nasal, un inhalador, un bolo, y similares.

- 65 Cuando el compuesto se usa como un medicamento, se puede producir una preparación mediante un método ordinario, donde el compuesto representado por la fórmula (1) o su sal de la presente invención se puede emplear solo o en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de transportadores

farmacéuticamente aceptables incluyen un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un tensioactivo, un lubricante, un promotor de la fluidez, un corrector, un colorante, un aromatizante, un diluyente, un agente desinfectante, un ajustador de la presión osmótica, un ajustador del pH, un agente emulsionante, un conservante, un estabilizante, un adyuvante de la absorción, un antioxidante, un absorbente ultravioleta, un humectante, un potenciador de la viscosidad, un agente de vitrificación, un potenciador de la actividad, un agente antiinflamatorio, un agente de tonicidad, un agente calmante, y un agente aromatizante.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen almidón, dextrina, goma arábica en polvo, gelatina, hidroxipropil almidón, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, y macrogol.

Los ejemplos de desintegrantes incluyen almidón, hidroxipropil almidón, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

Los ejemplos de tensioactivos incluyen laurilsulfato de sodio, lecitina de soja, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, y polisorbato 80.

Los ejemplos de lubricantes incluyen talco, ceras, aceite vegetal hidrogenado, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio, y polietilenglicol.

Los ejemplos de promotores de la fluidez incluyen ácido silícico anhidro suave, gel de hidróxido de aluminio seco, silicato de aluminio sintetizado, y silicato de magnesio.

Los ejemplos de diluyentes acuosos incluyen agua destilada para inyección, suero salino fisiológico, y solución acuosa de glucosa, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de maíz, propilenglicol, y polietilenglicol.

Cuando un medicamento que contiene un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales como principio activo se administra sistémicamente, una forma farmacéutica preferible es una inyección o un agente administrado por vía oral, y como la inyección, es particularmente preferible una inyección intravenosa. En este caso, el medicamento se puede administrar mediante otras rutas de inyección tales como inyección subcutánea, intramuscular, o inyección intraperitoneal, o el medicamento se puede administrar por vía transmucosal o percutánea tal como una sal biliar o ácido fucsínico, u otros tensioactivos. La administración anteriormente mencionada se la composición farmacéutica se puede administrar localmente o en la forma de una pomada, una pasta, un gel, y similares.

El inhibidor de NFκB de la presente invención se puede usar no solo como los productos farmacéuticos que se han descrito anteriormente, sino también como alimentos, bebidas, y similares. En este caso, el compuesto alcaloide fenantroindolizidina o su sal de la presente invención puede estar contenido en alimentos y bebidas tal como es o junto con algunos componentes nutritivos. Los alimentos y bebidas obtenidos de tal manera se pueden utilizar como productos alimenticios para uso médico o comestibles que son útiles para la mejora, prevención, etc. de la proliferación o la metástasis del cáncer, resistencia contra los agentes anticancerosos, enfermedad inflamatoria (artritis reumatoide, osteoartritis, dermatitis atópica, asma bronquial, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y similares), enfermedad cardiovascular (enfermedad isquémica, restenosis vascular tras angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), y similares), fibrosis pulmonar, diabetes, enfermedades autoinmunes, enfermedades víricas, enfermedad de Alzheimer, icorremia, síndrome metabólico, y similares. Estos alimentos y bebidas o uno de sus envases pueden mostrar que los alimentos y bebidas tienen los efectos anteriormente mencionados. Específicamente, cuando el inhibidor de NFκB de la presente invención se añade a alimentos y bebidas, pueden conformarse en una forma adecuada para la ingestión, por ejemplo, un gránulo, un grano, un comprimido, una cápsula, y una pasta, por medios ordinarios usando aditivos permitidos para uso en alimentos y bebidas, si se desea. Asimismo, el inhibidor de NFκB de la presente invención se puede añadir a diversos productos alimenticios, por ejemplo, un producto de carne procesada tal jamón y salchichas, un producto de marisco procesado tal como pescado picado o salchicha de pescado, pan, confitería, mantequilla, leche en polvo, y alimentos y bebidas fermentados, o el inhibidor de NFκB de la presente invención puede añadirse también a bebidas tales como agua, zumos de frutas, leche, bebidas sin alcohol, y una bebida a base de té. Debe señalarse que los alimentos y bebidas incluyen alimentos para animales.

Además, como alimentos y bebidas, se emplean preferentemente productos lácteos fermentados tales como leche fermentada, bebidas bacterianas fermentadas, leche de soja fermentada, jugo de frutas fermentado, y zumos vegetales fermentados que contienen el compuesto alcaloide fenantroindolizidina o una de sus sales como principio activo. Estos alimentos y bebidas lácteas fermentadas pueden producirse mediante un método ordinario. Por ejemplo, la leche fermentada se obtiene inoculando bacterias acidolácticas y bifidobacterias en un medio lácteo esterilizado y cultivándolas, y sometiendo el producto resultante a un tratamiento de homogeneización para dar una base láctea fermentada. Posteriormente, una solución de jarabe preparada por separado y el compuesto alcaloide fenantroindolizidina o una de sus sales se añaden y mezclan, y el producto resultante se homogeneiza utilizando un homogeneizador y similares, y se añade adicionalmente el aroma para preparar el producto final. Los alimentos y

bebidas lácteas fermentadas obtenidas de la mencionada manera se pueden proporcionar también en la forma de, por ejemplo, cualquier producto de tipo entero, tipo suave, tipo aromatizado con frutas, sólido, y líquido.

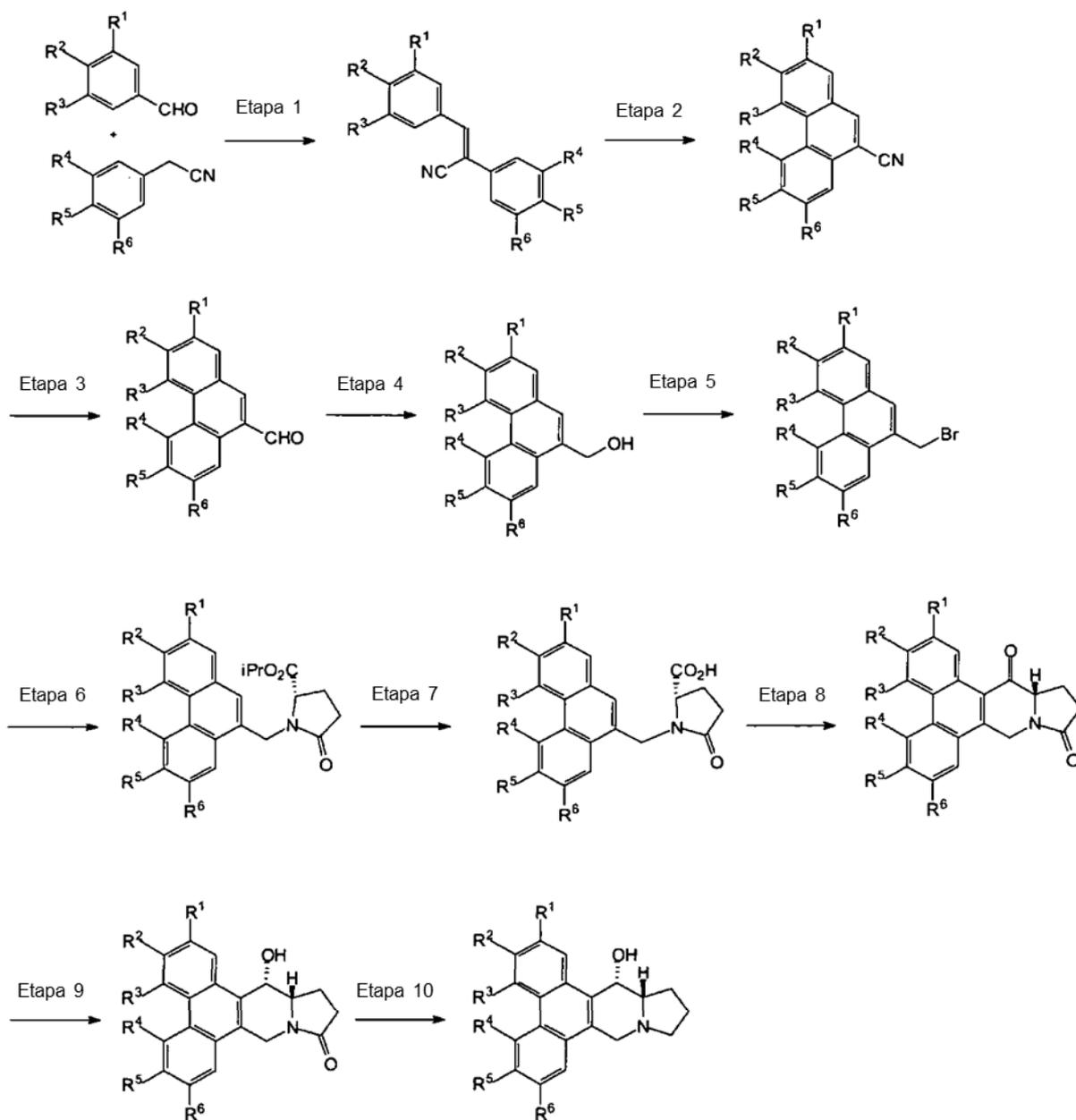
5 No se impone limitación estricta sobre la cantidad de la dosificación del compuesto alcaloide fenantroindolizidina o una de sus sales, que es el principio activo del inhibidor de NFkB de la presente invención. Como los efectos conseguidos varían dependiendo de diversos modelos de utilización que implican el sujeto de la administración, indicación, y similares, la cantidad de dosificación se determina deseablemente para cada caso, y una cantidad de dosificación del compuesto alcaloide fenantroindolizidina o una de sus sales es preferentemente 1 mg a 10 g, más preferentemente 10 mg a 1 g, por día.

10 El inhibidor de NFkB de la presente invención se puede aplicar a todos los tipos de mamíferos incluyendo seres humanos.

15 Ejemplos

15 Como se describe a partir de ahora en el presente documento, aunque la presente invención se describirá además en detalle con los ejemplos, la invención no se limita a los mismos.

20 El alcaloide fenantroindolizidina de la presente invención se ha sintetizado de acuerdo con una ruta de reacción que incluye las etapas 1 a 10 siguientes. Cuando cualquiera de los sustituyentes representados por R necesita protegerse para que la reacción continúe, se ha usado un grupo protector adecuado para llevar a cabo la reacción.



Ejemplo de síntesis 1

- 5 Se sintetizó un compuesto que tenía los siguientes grupos en R¹ a R⁶. Se describirán a continuación las operaciones de las etapas 1 a 10.

[Tabla 1]

Compuesto 1					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	OH	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃

10

Etapas 1: Síntesis de estilbeno

En un matraz de fondo redondo, se introdujeron 160 mg (2,4 mmol, 0,1 eq.) de etóxido de sodio a una suspensión de 5,0 g (24,1 mmol) de cianuro de 3,4-5-trimetoxibencilo y 5,1 g (24,1 mmol, 1,0 eq.) de 4-hidroxibenzaldehído en 150 ml de etanol en una atmósfera de argón a temperatura ambiente con agitación, y la mezcla resultante se calentó a reflujo (la temperatura del baño de aceite: 85 °C). Después de tres horas, se confirmó la desaparición de las materias primas, y el líquido de reacción resultante se enfrió con hielo para precipitar un sólido. A continuación se recogió el sólido mediante filtración por succión utilizando un embudo Büchner y un matraz de filtración, que se lavó

15

a continuación con 100 ml de metanol dos veces. El sólido se redujo a presión reducida a 60 °C para dar 9,3 g (97 %) de polvo de color amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,87 (s, 3H), 3,91 (s, 6H), 5,12 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,45 (m, 6H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

5

Etapa 2: Síntesis de fenantreno mediante reacción electrocíclica fotoinducida

En un recipiente de fotorreacción se infundió argón en una solución de 4,0 g (10,0 mmol) de estilbeno en 7 l de acetonitrilo a temperatura ambiente con agitación. Transcurridos 10 minutos, se añadieron 2,5 g (10,0 mmol, 1,0 eq.) de yodo y 28 ml (400,0 mmol, 40 eq.) de óxido de propileno, seguido por irradiación de luz a temperatura ambiente con agitación. Tras 72 horas de irradiación, se confirmó la desaparición de las materias primas, y el líquido resultante se concentró. El producto residual se disolvió en 500 ml de cloroformo, seguido por lavado con 1 l de disolución saturada de tiosulfato sódico y 500 ml de salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, y a continuación se destiló el disolvente a presión reducida para dar un sólido. El sólido se recogió el sólido mediante filtración por succión utilizando un embudo Büchner y un matraz de filtración, que se lavó a continuación con 50 ml de metanol dos veces. El sólido se secó a presión reducida a 60 °C para dar 2,6 g (64 %) de polvo de color marrón claro.

10

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,87 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 7,33 (dd, J = 2,7, 8,8 Hz, 1H), 7,34-7,53 (m, 5H), 7,49 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H)

20

Etapa 3: Reducción de un grupo ciano por el hidruro de diisobutilamonio

En un matraz de fondo redondo, se añadió gota a gota una solución de 5,1 ml de hidruro de diisobutilamonio 1,0 M en cloruro de metileno (5,1 mmol, 1,3 eq.) a una solución de 1,6 g (3,9 mmol) de cianuro en 200 ml de cloruro de metileno en una atmósfera de argón con agitación y enfriamiento con hielo. Durante la adición gota a gota, la mezcla se convirtió en una suspensión de color amarillo. La suspensión se agitó durante 1 hora en hielo, y a continuación durante tres horas a temperatura ambiente, y a continuación se confirmó la desaparición de las materias primas. El líquido de reacción resultante se enfrió con hielo, y se añadieron lentamente al líquido 100 ml de ácido clorhídrico al 10 %. El líquido de la reacción se convirtió en una suspensión, que se disolvió en una solución de cloroformo-metanol = 4 : 1. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con una solución de cloroformo-metanol = 4 : 1. Se combinó la capa orgánica y la mezcla resultante se secó con sulfato de magnesio. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 1,4 g (90 %) de un sólido de color amarillo.

25

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,87 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 7,34 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,36-7,56 (m, 5H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,24 (s, 1H)

35

Etapa 4: Reducción del aldehído mediante borohidruro de sodio

En un matraz de fondo redondo, se introdujeron 148 mg (3,9 mmol, 1,1 eq.) de borohidruro de sodio a una suspensión de 1,4 g (3,5 mmol de aldehído en 40 ml de metanol y 80 ml de 1,4-dioxano en una atmósfera de argón agitando a la vez con enfriamiento con hielo. Después de una hora, se confirmó la desaparición de las materias primas, y se añadieron 100 ml de salmuera al líquido de reacción resultante. Además, se añadió una solución de cloroformo-metanol = 4 : 1 para dar una solución completa, y después, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con una solución de cloroformo-metanol = 4 : 1. Se combinó la capa orgánica y la mezcla resultante se secó con sulfato de magnesio. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 1,5 g (cuantitativo) de un sólido de color marrón claro.

40

45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,87 (s, 3H), 4,037 (s, 3H), 4,044 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,30-7,56 (m, 5H), 7,44 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

50

Etapa 5: Bromación de un grupo hidroxilo

En un matraz de recuperación, se añadieron 492 µl (3,5 mmol, 1 eq.) de trietilamina a una suspensión de 1,5 g (3,5 mmol) de alcohol en 50 ml de cloroformo en atmósfera de argón. y a continuación, agitando con enfriamiento con hielo, se añadieron 336 µl (3,5 mmol, 1,0 eq.) de tribromuro de fósforo gota a gota. Después de dos horas, se confirmó la desaparición de las materias primas, y se añadieron lentamente 30 ml de agua gota a gota para precipitar un sólido. Transcurridos 30 minutos, el sólido se disolvió en una solución de cloroformo-metanol = 4 : 1. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con una solución de cloroformo-metanol = 4 : 1. La capa orgánica se recogió y secó con sulfato de magnesio, y después, se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 1,6 g (95 %) del producto de reacción.

55

60

Etapa 6: Introducción de una unidad de ácido glutámico

En un matraz de fondo redondo, se introdujeron 491 mg (2,1 mmol, 1,25 eq.) de éster diisopropílico del ácido L-glutámico y se añadieron 588 mg (4,3 mmol, 2,5 eq.) de carbonato de potasio a una solución de 783 mg (1,7 mmol) de bromuro en 20 ml de DMF y 20 ml de benceno, seguido por agitación con calentamiento a 80 °C. Después de dos horas, se confirmó la desaparición de las materias primas. El líquido de reacción resultante se enfrió con hielo, y se

65

añadieron 100 ml de agua y 100 ml de salmuera al líquido. Además, se añadieron 200 ml de acetato de etilo, y a continuación se lavó la capa orgánica con cada una de la solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la solución salina saturada. La solución resultante se secó con sulfato de magnesio, y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar un producto bruto aminado.

5 Una solución del producto bruto obtenido de dicha manera en 16 ml de metanol, 16 ml de 1,4-dioxano, y 8 ml de ácido acético se agitó a 45 °C. Después de 16 horas, se confirmó la desaparición de las materias primas. El líquido de reacción resultante se dejó reposar para enfriar, y se añadieron 100 ml de salmuera al líquido. Además, se añadió gradualmente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para volver la capa acuosa débilmente
10 básica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a continuación a presión reducida. El producto residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 1) para obtener 153 mg (15 %) de un sólido de color blanco.

15 Etapa 7: Hidrólisis del éster del ácido piroglutámico

En un matraz de fondo redondo, se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio (KOH: se introdujeron 70 mg (1,2 mmol, 4,5 eq), H₂O 5 ml) a una solución de 153 mg (0,3 mmol) de éster in 10 ml de metanol y 20 ml de 1,4-dioxano a temperatura ambiente con agitación. Después de una hora, se confirmó la desaparición de las materias primas, y el disolvente se destiló a presión reducida. A la solución acuosa restante, se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l poco a poco agitando a la vez con enfriamiento con hielo para conseguir un pH de 2 a 3 para precipitar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se recogió el sólido mediante filtración por succión utilizando un embudo Büchner y un matraz de filtración, que se lavó con 50 ml de agua purificada dos veces. El receptor se sustituyó por otro matraz de filtración, y el sólido se disolvió en una solución de cloroformo-metanol = 4 :
20 1. La solución resultante se transfirió a un embudo separador, y se separó la capa orgánica y se secó con sulfato de magnesio. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 114 mg (81 %) de un sólido de color amarillo a blanco. Se describirán a continuación los resultados de las etapas 5 a 7.
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1,80-1,92 (m, 1H), 2,06-2,22 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 2H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,23 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,34 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,50-7,56 (m, 3H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H)
30

35 Etapa 8: Reacción intramolecular de acilación de Friedel-Crafts

En un matraz de fondo redondo, se añadieron 41 µl (0,5 mmol, 2,0 eq.) de cloruro de oxalilo y una gota de DMF a una suspensión de 114 mg (0,2 mmol) de ácido carboxílico en 20 ml de cloruro de metileno con una atmósfera de argón a temperatura ambiente con agitación. Después de una hora, se añadieron lentamente 690 µl (0,7 mmol, 3,0 eq.) de cloruro de estaño 1,0 M (IV) en cloruro de metileno. Tras finalizar la adición gota a gota, la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de cuatro horas, se confirmó la desaparición de las materias primas. La mezcla de reacción resultante (una suspensión de marrón a naranja) se enfrió en hielo, y se añadieron 50 ml de 1 mol/l de ácido clorhídrico, seguido por agitación durante 30 minutos. Se añadió una solución de cloroformo-metanol = 4 : 1 para convertir la mezcla en una solución, y posteriormente la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol = 50: 1) para dar 70 mg (60 %) de un sólido de color
40 amarillo.

45 Etapa 9: Reducción diastereoselectiva de cetona por borohidruro de litio butilo trisecundario

En un matraz de fondo redondo, se añadieron 300 µl (2,0 eq.) de borohidruro de litio butilo trisecundario (solución 1,0 M en THF) a 20 ml (70 mg (0,15 mmol)) de cetona en THF a -78 °C en atmósfera de argón. Después de una hora, se confirmó la desaparición de las materias primas, y a continuación se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio al líquido de reacción resultante para inactivar rápidamente la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol = 100) 1) para dar 39 mg (52 %) de un sólido de color marrón. Se describirán a continuación los resultados
50 de las etapas 8 y 9.
55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,26-2,42 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 2H), 2,68-2,83 (m, 1H), 3,90-4,20 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,99 (s, 6H), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,16-5,23 (m, 1H), 5,39 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

60 Etapa 10: Reducción de lactama

En un matraz de fondo redondo, se añadieron 320 µl (0,32 mmol, 4,0 eq.) de BH₃·1,0 M THF en THF a una solución de 40 mg (0,08 mmol) de lactama en 30 ml de THF en una atmósfera de argón agitando a la vez con enfriamiento con hielo. Después de dos horas, se confirmó la desaparición de las materias primas. El líquido de reacción resultante se enfrió con hielo, y se añadieron 49 µl (0,32 mmol, 4,0 eq.) de N,N,N',N'-tetrametilendiamina al líquido con agitación. Después de 16 horas, se confirmó la desaparición de un complejo de amina-borano, y el
65

disolvente se eliminó a presión reducida, y después, el producto residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol = 50: 1) para obtener 16 mg (38 %) de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 38 %, 98,9 % ee (HPLC condición B)

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,82-2,12 (m, 4H), 2,26-2,56 (m, 3H), 3,24-3,36 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 4,06 (s, 3H), 5,03 (s, 1H), 6,48-6,55 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

Las reacciones se llevaron a cabo usando éster isopropílico del ácido D-glutámico en vez de éster diisopropílico del ácido L-glutámico en la etapa 6 anteriormente mencionada, y a continuación en las etapas posteriores, las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que la anteriormente mencionada para dar un enantiómero. Se produjeron también los siguientes enantiómeros de la misma manera.

10 <Enantiómero> (Compuesto 2)

Rendimiento: 13 %, 95,8 % ee

15 Ejemplo de síntesis 2

Se sintetizó un compuesto que tenía los siguientes grupos en R¹ a R⁶. Se muestran a continuación las operaciones y el rendimiento de cada operación.

20

[Tabla 2]

Compuesto 3					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	OH	H	H	H	H

Etapa 1

Rendimiento: 92,0 %

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,14 (2H, s), 7,02-7,08 (2H, m), 7,32-7,48 (9H, m), 7,62-7,68 (2H, m), 7,85-7,92 (2H, m)

Etapa 2

30 Rendimiento: 84,3 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,32 (2H), 7,30-7,56 (7H, m), 7,68-7,80 (2H, m), 7,82-7,90 (1H, m), 8,13 (1H, s), 8,18-8,21 (1H, m), 8,24-8,33 (1H, m), 8,54-8,64 (1H, m)

Etapa 3

35

Rendimiento: 94,2 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,33 (2H, s), 7,34-7,57 (5H, m), 7,41 (1H, dd, J = 2,44, 8,80 Hz), 7,68-7,77 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,80 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,44 Hz), 8,54-8,64 (1H, m), 8,21 (11H, s), 9,36-9,44 (1H, m), 10,33 (1H, s)

40 Etapa 4

Rendimiento: 98,8 %

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,18 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,32 (1H, dd, J = 2,56, 8,64 Hz), 7,35-7,47 (3H, m), 7,52-7,57 (2H, m), 7,63-7,70 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,64 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,56 Hz), 8,13-8,22 (1H, m), 8,58-8,65 (1H, m)

Etapa 5

Rendimiento: 51,7 %

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,02 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,32 (1H, dd, J = 2,56, 8,68 Hz), 7,34-7,48 (3H, m), 7,50-7,57, (2H, m), 7,64-7,74 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,68 Hz), 7,80 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 2,56 Hz), 8,17-8,24 (1H, m), 8,58-8,65, (1H, m)

Etapa 6

55

Rendimiento: 34,8 %, 93 % ee (HPLC condición C)

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,17 (3H, d, J = 6,21 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,21 Hz), 1,90-2,00 (1H, m), 2,06-2,12 (1H, m), 2,37-2,48 (1H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J = 3,20, 9,28 Hz), 4,37 (1H, d, J = 14,52 Hz), 5,00 (1H, heptete, J = 6,21 Hz), 5,30 (2H, s), 5,63 (1H, d, J = 14,52 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 2,44, 8,80 Hz), 7,33-7,46 (3H, m), 7,53 (1H, s), 7,50-7,56 (2H, m), 8,13 (1H, dd, J = 2,44 Hz), 8,57-8,63 (1H, m)

Etapa 7

Rendimiento: 78,6 %

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,85-1,96 (1H, m), 2,08-2,24 (1H, m), 2,28-2,47 (2H, m), 3,75 (1H, dd, J = 3,04, 9,40 Hz), 4,31 (1H, d, J = 27,0 Hz), 5,37 (2H, s), 5,39 (1H, d, J = 27,0 Hz), 7,30-7,45 (5H, m), 7,52-7,57 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,62-7,72 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,80 Hz), 8,03-8,06 (1H, m), 8,32 (1H, d, J = 2,20 Hz), 8,84-8,89 (1H, m)

Etapa 8

10

Rendimiento: 16,4 %, 97,0 % ee (HPLC condición D)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,48-3,00 (4H, m), 4,51-4,61 (1H, m), 4,79 (1H, d, J = 18,18 Hz), 5,56 (1H, d, J = 18,18 Hz), 7,15-7,20 (1H, m), 7,70-7,85 (2H, m), 8,01-8,07 (1H, m), 8,17-8,24 (1H, m), 8,60-8,67 (1H, m), 9,06-9,12 (1H, m)

15

Etapa 9

20 Rendimiento: 55,6 %, [α]_D²⁸+121,03 (c = 0,05, CH₃OH) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,26-2,38 (1H, m), 2,48-2,68 (2H, m), 2,71-2,84 (1H, m), 3,87-3,93 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 17,70 Hz), 5,04-5,10 (1H, m), 5,47 (1H, d, J = 17,70 Hz), 6,50-6,58 (1H, m), 7,13 (1H, dd, J = 2,32-8,91 Hz), 7,51-7,68 (3H, m), 7,84-7,90 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,91 Hz), 8,11-8,17 (1H, m)

Etapa 10

25

Rendimiento: 49,0 %, 97,4 % ee (HPLC condición D), [α]_D28+97,1 (c = 0,04, CH₃OH: CHCl₃ = 1 : 1)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,76-1,90 (3H, m), 2,12-2,25 (1H, m), 2,30-2,48 (2H, m), 3,25-3,47 (1H, m), 3,49 (1H, d, J = 15,87 Hz), 4,60 (1H, d, J = 15,87 Hz), 4,64-4,69 (0,5H, m), 4,90-4,96 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J = 2,44, 8,79 Hz), 7,57-7,66 (2H, m), 7,90-7,96 (1H, m), 8,01 (1H, d, J = 2,44 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,79 Hz), 8,55-8,62 (1H, m)

30 Ejemplo de síntesis 3

Se sintetizó un compuesto que tenía los siguientes grupos en R¹ a R⁶. Se muestran a continuación la operación y el rendimiento de cada operación.

35

[Tabla 3]

Compuesto 4					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	OH	H	H	F	H

Etapa 1

Rendimiento: > 99 %

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,14 (2H, s), 7,03-7,17 (4H, m), 7,32-7,48 (6H, m), 7,58-7,67 (2H, m), 7,82-7,90 (2H, m)

Etapa 2

45

Rendimiento: 37,0 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,32 (2H, s), 7,54-7,83 (6H, m), 7,52 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,17 (1H, s), 8,19 (1H, dd, J = 2,4, 10,7 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 5,4, 8,8 Hz)

Etapa 3

50

Rendimiento: 96,5 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,33 (2H, s), 7,35-7,50 (5H, m), 7,51-7,57 (2H, m), 7,95-8,02 (2H, m), 8,14-8,22 (2H, m), 9,42-9,50 (1H, m), 10,28 (1H, s)

55 Etapa 4

Rendimiento: 95,0 %

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,15 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,29 (2H, s), 7,30-7,49 (5H, m), 7,51-7,57 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,80 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,44 Hz), 8,15-8,24 (2H, m)

Etapa 5

Rendimiento: 92,6 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,98 (2H, s), 5,29 (2H, s), 7,35 (1H, dd, J = 2,44, 8,79 Hz), 7,30-7,58 (6H, m), 7,74 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,44 Hz), 8,14-8,24 (2H, m)

Etapa 6

5 Rendimiento: 56,3 %
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,15 (3H, d, J = 6,34 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,34 Hz), 1,91-2,16 (2H, m), 2,36-2,48 (1H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 4,38 (1H, d, J = 14,65 Hz), 5,29 (2H, s), 5,56 (1H, d, J = 14,65 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 2,44, 8,79 Hz), 7,32-7,56 (7H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,44 Hz), 8,07-8,22 (2H, m)

10 Etapa 7

Rendimiento: 77,8 %

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,82-1,96 (1H, m), 2,08-2,25 (1H, m), 2,28-2,48 (2H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,32 (1H, d, J = 14,89 Hz), 5,32 (1H, d, J = 14,89 Hz), 5,37 (2H, s), 7,37 (1H, dd, J = 2,20, 8,78 Hz), 7,31-7,46 (3H, m), 7,50-7,60 (4H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,78 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,20 Hz), 8,07-8,15 (1H, m), 8,68-8,75 (1H, m)

Etapa 8

20 Rendimiento: 28,1 %, [α]_D²⁹+79,6 (c = 0,11, CHCl₃) RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ: 2,48-2,67 (4H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,73 (1H, d, J = 18,55 Hz), 5,30 (2H, s), 5,80 (1H, d, J = 18,55 Hz), 7,33-7,57 (7H, m), 7,98 (1H, d, J = 2,68 Hz), 8,10-8,23 (2H, m), 9,31 (1H, d, J = 9,28 Hz)

Etapa 9

25 Rendimiento: 37,2 %
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,19-2,34 (1H, m), 2,42-2,62 (2H, m), 2,61-2,78 (1H, m), 3,85-4,00 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 17,82 Hz), 5,10-5,20 (1H, m), 5,26 (2H, s), 5,27 (1H, d, J = 17,82 Hz), 7,30-7,56 (7H, m), 7,68-7,82 (1H, m), 7,88-7,96 (1H, m), 8,02-8,13 (1H, m), 8,15-8,25 (1H, m)

Etapa 10

Rendimiento: 47,9 %, [α]_D²⁸+112,9 (c = 0,08, CHCl₃)

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,82-2,04 (3H, m), 2,25-2,44 (2H, m), 2,42-2,55 (1H, m), 3,18-3,32 (1H, m), 3,32-3,46 (1H, m), 5,31 (2H, s), 4,98-5,07 (1H, m), 3,90-4,12 (1H, m), 7,41 (1H, dd, J = 2,44, 9,03 Hz), 7,32-7,49 (4H, m), 7,02-7,20 (1H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 2,44 Hz), 8,01-8,10 (1H, m), 8,37 (1H, d, J = 9,03 Hz)

Etapa 11: Hidrogenólisis del éter bencilico

40 A una suspensión de 25 mg (0,06 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 10 en 10 ml de metanol, se añadieron 5 mg de paladio al 10 % sobre carbono, seguido por agitación en atmósfera de hidrógeno. Después de 24 horas, se confirmó la desaparición de las materias primas, y el paladio sobre carbono se eliminó por filtración. El filtrado resultante se evaporó a presión reducida y el producto residual se purificó mediante cromatografía en columna (cloroformo: metanol = 40 : 1) para obtener 7 mg (28,6 %) de un sólido de color blanco. [α]_D²⁸+124,0 (c = 0,28, CHCl₃) RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ: 1,86-2,06 (3H, m), 2,24-2,38 (1H, m), 2,40-2,52 (1H, m), 2,54-2,65 (1H, m), 3,32-3,41 (1H, m), 3,59 (1H, d, J = 15,13 Hz), 4,44 (1H, d, J = 15,13 Hz), 5,04-5,13 (1H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 7,68-7,78 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 2,44 Hz), 8,08-8,15 (1H, m), 8,30 (1H, d, J = 9,03 Hz)

Ejemplo de síntesis 4

50 Se sintetizó un compuesto que tenía los siguientes grupos en R¹ a R⁶ Se muestran a continuación la operación y el rendimiento de cada operación.

[Tabla 4]

Compuesto 8				
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ , R ⁶
H	OH	H	H	-OCH ₂ O-

Etapa 1

Rendimiento: 93 %

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,13 (2H, s), 6,02 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,30-7,48 (6H, m), 7,84 (2H, d, J = 8,8 Hz)

ES 2 541 589 T3

Etapa 2

Rendimiento: 78 %

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,29 (2H, s), 6,17 (2H, s), 7,32 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,35-7,39 (1H, m), 7,42-7,51 (1H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,88 (1H, s), 8,08 (1H, s)

Etapa 3

Rendimiento: 95 %

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,31 (2H, s), 6,14 (2H, s), 7,32 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,36-7,39 (1H, m), 7,42-7,46 (2H, m), 7,52-7,54 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,90 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,09 (1H, s), 8,92 (1H, s), 10,23 (1H, s)

Etapa 4

15 Rendimiento. cuant.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,07 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,11 (2H, s), 7,26 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,31-7,46 (3H, m), 7,49-7,57 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,92 (1H, s)

Etapa 5

Rendimiento: 96,3 %

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,93 (2H, s), 6,14 (2H, s), 7,26 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,32-7,38 (1H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 7,49-7,56 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,93 (1H, s)

Etapa 6

Rendimiento: 68,0 %, [α]_D²⁹+49,34

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,82-2,00 (1H, m), 2,06-2,17 (1H, m), 2,39-2,48 (1H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J = 3,2, 9,3 Hz), 4,31 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,27 (2H, s), 4,99 (1H, heptete, J = 6,3 Hz), 5,49 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,10 (2H, s), 7,24 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,32-7,38 (1H, m), 7,39-7,46 (3H, m), 7,48 (1H, s), 7,49-7,54 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91 (1H, s)

Etapa 7

35 Rendimiento: 90,3 %
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,83-1,93 (1H, m), 2,04-2,18 (1H, m), 2,26-2,42 (2H, m), 3,64-3,73 (1H, m), 4,21 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,25 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,34 (2H, s), 6,19 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,31-7,36 (1H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,48-7,49 (2H, m), 7,51-7,56 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,36 (1H, s)

Etapa 8

Rendimiento: 36,6 %

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,26-2,49 (4H, m), 4,50-4,58 (1H, m), 4,69 (1H, d, J = 18,1 Hz), 5,42 (1H, d, J = 18,1 Hz), 6,27 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 2,4-9,3 Hz), 7,70 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,11 (1H, s), 9,08 (1H, d, J = 9,3 Hz), 9,96 (1H, s a)

Etapa 9

50 Rendimiento: 45,9 %
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,09-2,21 (1H, m), 2,25-2,46 (3H, m), 3,84-3,90 (1H, m), 4,40 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,03-5,07 (1H, m), 5,06 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,39 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,19 (2H, dd, J = 0,7, 7,1 Hz), 7,41 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,80 (1H, s a)

Etapa 10

Rendimiento: 41,2 %

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,75-1,87 (3H, m), 2,08-2,24 (1H, m), 2,30-2,41 (2H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,39 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,47 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,58 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 1,9, 10,0 Hz), 6,17 (2H, d, J = 4,0 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,33 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,73 (1H, s a)

Ejemplo de síntesis 5

Se sintetizó un compuesto que tenía los siguientes grupos en R¹ a R⁶. Se muestran a continuación la operación y el rendimiento de cada operación.

5

[Tabla 5]

Compuesto 15					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
OCH ₃	OCH ₃	H	H	OH	H

Etapa 1

10

Rendimiento: cuant.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,94 (3H, s), 3,97 (3H, s), 5,12 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,33-7,47 (6H, m), 7,55-7,64 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz)

15 Etapa 2

Rendimiento: 30,7 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,05 (3H, s), 4,12 (3H, s), 5,31 (2H, s), 7,23 (1H, s), 7,35-7,48 (4H, m), 7,51-7,57 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,02 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 9,0 Hz)

20

Etapa 3

Rendimiento: 99,8 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,07 (3H, s), 4,13 (3H, s), 5,31 (2H, s), 7,33-7,48 (5H, m), 7,51-7,57 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,04 (1H, s), 9,34 (1H, d, J = 9,3 Hz), 10,28 (1H, s)

25

Etapa 4

Rendimiento: 93,0 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,03 (3H, s), 4,09 (3H, s), 5,14 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,21 (1H, s), 7,30-7,48 (4H, m), 7,51-7,57 (3H, m), 7,79 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 9,0 Hz)

30

Etapas 5 y 6

Rendimiento: 52,5 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,17 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,18 (1H, d, J = 6,2 Hz), 1,90-2,05 (1H, m), 2,05-2,23 (1H, m), 2,36-2,52 (1H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 3,73 (1H, dd, J = 3,4, 9,3 Hz), 4,02 (3H, s), 4,09 (3H, s), 4,33 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,07 (1H, heptete, J = 6,2 Hz), 5,28 (2H, s), 5,59 (1H, d, J = 14,6 Hz), 7,13 (1H, s), 7,31 (1H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,33-7,38 (2H, m), 7,39-7,46 (2H, m), 7,51-7,58 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 9,0 Hz)

40

Etapa 7

Rendimiento: 62,8 %

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,85-1,98 (1H, m), 2,10-2,23 (1H, m), 2,25-2,43 (2H, m), 3,72 (1H, dd, J = 3,2, 9,3 Hz), 3,90 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,22 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,36 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,36 (2H, s), 7,29 (1H, dd, J = 2,2, 9,0 Hz), 7,32-7,45 (5H, m), 7,54-7,61 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,01 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 2,2 Hz)

45

Etapa 8

Rendimiento: 75,4 %

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,28-2,45 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,51-4,60 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 18,2 Hz), 5,55 (1H, d, J = 18,2 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 2,3, 9,2 Hz), 7,95 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,99 (1H, s), 10,41 (1H, s)

50

Etapa 9

Rendimiento: 45,6 %

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,10-2,24 (1H, m), 2,28-2,46 (3H, m), 3,86-3,93 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,47 (1H, d, J = 17,9 Hz), 5,04-5,10 (1H, m), 5,15 (1H, d, J = 17,9 Hz), 5,40-5,49 (1H, m), 7,12-7,16 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,93 (1H, s), 7,95-8,01 (1H, m), 9,84 (1H, s)

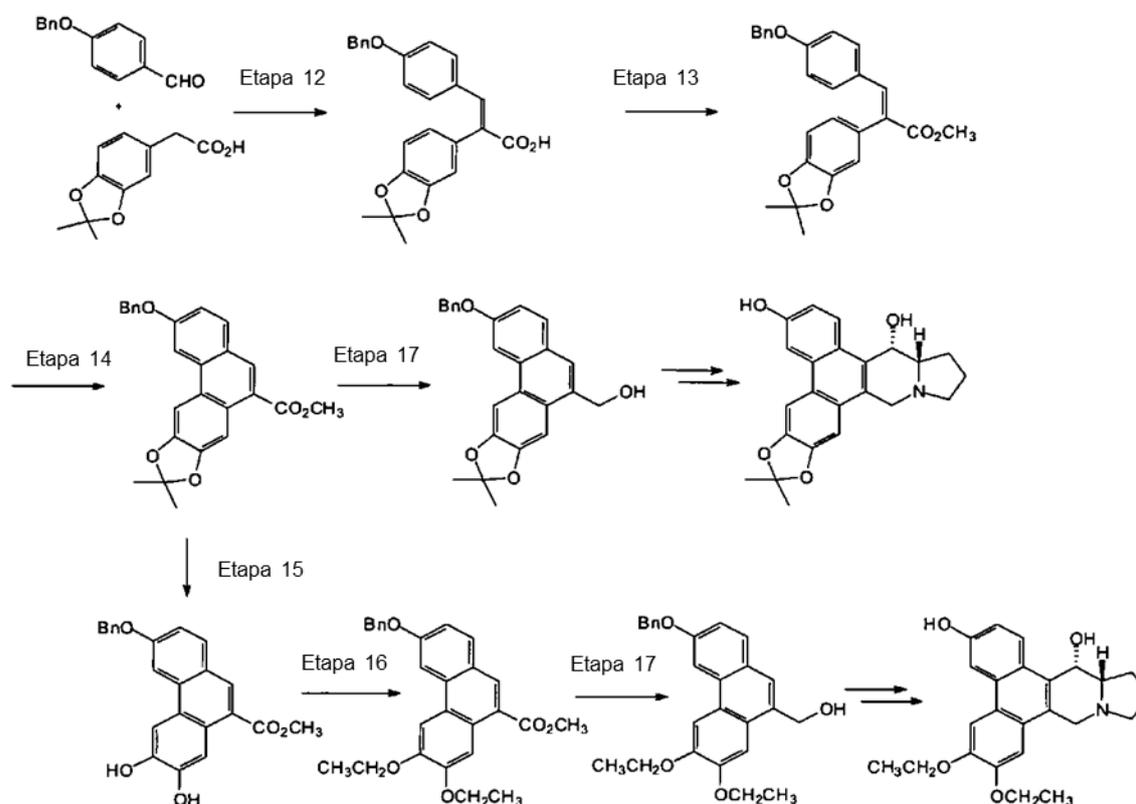
60

Etapa 10

Rendimiento: 63,0 %

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,74-1,90 (3H, m), 2,10-2,27 (1H, m), 2,28-2,46 (2H, m), 3,26-3,40 (1H, m), 3,45 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,65 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,91 (1H, dd, J = 2,1, 10,0 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,89 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,74 (1H, s)

10 Los derivados en los cuales se sintetizó estilbeno mediante un método diferente del que se ha descrito anteriormente se sintetizaron a través de la ruta sintética que se muestra en las etapas 12 a 17 siguientes. Las reacciones después de la etapa 17 se llevaron a cabo en condiciones de reacción similares a las utilizadas para las reacciones después de la etapa 5 descrita anteriormente.



15 Ejemplo de síntesis 6

Se sintetizó un compuesto que tenía los siguientes grupos en R¹ a R⁶. Se muestran a continuación la operación y el rendimiento de cada operación.

20

[Tabla 6]

Compuesto 9				
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ , R ⁶
H	OH	H	H	-OC(CH ₃) ₂ O-

Etapa 12: Síntesis de estilbeno

25

En un matraz de fondo redondo, 8,6 g (41,4 mmol) de acetato de 3,4-isopropilidendioxifenilo, se añadieron 13,2 g (62,2 mmol, 1,5 eq.) de 4-benzyloxybenzaldehído, 8,6 ml (62,2 mmol, 1,5 eq.) de trietilamina, y se añadieron 20 ml (207 mmol, 5 eq.) de ácido acético anhidro, seguido por agitación con calentamiento. Después de seis horas, se confirmó la desaparición de las materias primas. El líquido de reacción resultante se dejó reposar hasta enfriar y a continuación se añadió agua para inactivar rápidamente la reacción. Se añadió ácido clorhídrico diluido y a continuación se extrajo el líquido resultante con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto residual se purificó mediante cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 5: 1 → 1: 1) para dar 7,5 g (44,8 %) de un sólido de un producto oleoso.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,71 (6H, s), 5,04 (2H, s), 6,60-6,83 (6H, m), 7,08-7,12 (2H, m), 7,36-7,40 (4H, m),

7,79 (1H, s)

Etapa 13: Esterificación del metilo

- 5 En un matraz de fondo redondo, 2,4 ml (27,5 mmol, 1,5 eq.) de cloruro de oxalilo se añadieron a una solución de 7,3 g (18,4 mmol) de ácido carboxílico en 70 ml de cloruro de metileno, que era la materia prima, en una atmósfera de argón. Transcurridos 30 minutos, se confirmó la producción de cloruro de ácido, y a continuación la reacción se enfrió a 0 °C, seguido por la adición de 3 ml (73,6 mmol, 4 eq.) de metanol. Después de una hora, se confirmó la desaparición de las materias primas, y se añadió salmuera al líquido de reacción resultante. La capa acuosa se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se recogió y se secó con sulfato de magnesio anhidro. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 8,8 g (cuant) de un producto bruto.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,71 (6H, s), 3,78 (3H, s), 5,02 (2H, s), 6,59-6,81 (6H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,36-7,40 (4H, m), 7,74 (1H, s)

15 Etapa 14: Síntesis de fenantreno mediante reacción electrocíclica fotoinducida

- En un recipiente de fotorreacción se infundió argón en una solución de 8,7 g (18,4 mmol) de estilbeno en 7 l de acetonitrilo durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente con agitación. Transcurridos 10 minutos, se añadieron 4,7 g (18,4 mmol, 1,0 eq.) de yodo y 52 ml (736,0 mmol, 40 eq.) de óxido de propileno, seguido por irradiación de luz a temperatura ambiente con agitación. Tras 72 horas de irradiación, se confirmó la desaparición de las materias primas, y el líquido resultante se concentró. El producto residual se disolvió en 500 ml de cloroformo, seguido por lavado con 1 l de una disolución saturada de tiosulfato de sodio y 500 ml de solución salina saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido. El sólido se recogió el sólido mediante filtración por succión utilizando un embudo Büchner y un matraz de filtración, que se lavó a continuación con 50 ml de metanol dos veces. A continuación, el sólido se secó a presión reducida a 60 °C para dar 6,3 g (66,5 %) de un polvo de color marrón claro.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,77 (6H, s), 4,00 (3H, s), 5,28 (2H, s), 7,27 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,34-7,46 (4H, m), 7,50-7,54 (2H, m), 7,83 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,34-8,36 (1H, m)

30 Etapa 17: Reducción del éster

- En una atmósfera de argón, una solución de 9,6 ml de 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (9,6 mmol, 4,4 eq.) se añadió gota a gota a una solución de 900 mg (2,2 mmol) de metil éster en 20 ml de cloruro de metileno en un matraz de fondo redondo a 0 °C. Después de una hora, se confirmó la desaparición de las materias primas, y se añadió lentamente ácido clorhídrico 1 M para inactivar rápidamente la reacción. La capa acuosa se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 988 mg (cuant) de un producto bruto.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,77 (6H, s), 5,07 (2H, s), 5,26 (2H, s), 7,24 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,32-7,44 (3H, m), 7,47 (1H, s), 7,50-7,54 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 2,4 Hz)

40 Etapa 5

Rendimiento: 90,2 %

- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,79 (6H, s), 4,92 (2H, s), 5,26 (2H, s), 7,24 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,32-7,38 (1H, m), 7,40-7,47 (3H, m), 7,49-7,54 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Etapa 6

Rendimiento: 61,6 %

- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,18 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,74 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,91-2,00 (1H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 2,40-2,850 (1H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J = 3,2, 9,3 Hz), 4,29 (1H, d, J = 14,4 Hz), 5,01 (1H, heptete, J = 6,4 Hz), 5,26 (2H, s), 5,49 (1H, d, J = 14,4 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,34-7,45 (5H, m), 7,50-7,54 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 2,4 Hz)

55 Etapa 7

Rendimiento: 95,7 %

- 60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,72 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,83-1,94 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,28-2,43 (2H, m), 3,75 (1H, dd, J = 3,0, 9,3 Hz), 4,20 (1H, d, J = 14,9 Hz), 5,24 (1H, d, J = 14,9 Hz), 5,34 (2H, s), 7,25 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,31-7,36 (1H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,51-7,57 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25 (1H, s)

Etapa 8

65 Rendimiento: 84,9 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,80 (6H, s), 2,49-2,62 (4H, m), 4,38-4,46 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 17,8 Hz), 5,27 (2H,

s), 5,67 (1H, d, J = 17,8 Hz), 7,30-7,45 (5H, m), 7,34 (1H, dd, J = 2,7, 9,3 Hz), 7,50-7,54 (2H, m), 7,82 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,31 (1H, d, J = 9,3 Hz)

Etapa 9

5 Rendimiento: 50,9 %
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,77 (3H, s), 1,78 (3H, s), 2,22-2,35 (1H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,67-2,78 (1H, m), 3,91-3,98 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,26 (2H, s), 5,35 (1H, d, J = 17,3 Hz), 7,20 (1H, s), 7,30-7,37 (2H, m), 7,40-7,46 (2H, m), 7,49-7,54 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,16 (1H, d, J = 9,0 Hz)

Etapa 10

15 Rendimiento: 76,1 %
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,72 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,78-1,86 (3H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,28-2,41 (2H, m), 3,25-3,31 (1H, m), 3,40 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,48 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,61 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,91 (1H, dd, J = 2,0, 9,8 Hz), 5,34 (2H, s), 7,27 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,27 (1H, s), 7,30-7,36 (1H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,51-7,55 (2H, m), 8,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,21 (1H, s)

20 Etapa 11

Rendimiento: 46,4 %
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,71 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,76-1,86 (3H, m), 2,09-2,21 (1H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 3,25-3,31 (1H, m), 3,39 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,46 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,54 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 2,2, 9,8 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,25 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,67 (1H, s a)

Ejemplo de síntesis 7

30 Se sintetizó un compuesto que tenía los siguientes grupos en R¹ a R⁶. Se muestran a continuación la operación y el rendimiento de cada operación.

[Tabla 7]

Compuesto 10					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	OH	H	H	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O

35 Etapa 15: Desprotección de la acetonida
 A 2 g (4,8 mmol) de materias primas en un matraz de fondo redondeado, se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 6 N y 20 ml de ácido acético, seguido por calentamiento a reflujo. Después de cuatro horas, se confirmó la desaparición de las materias primas. El líquido de reacción resultante se enfrió con hielo, y se añadió salmuera al anterior. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a continuación a presión reducida. Se añadió cloroformo al producto residual para precipitar un sólido, que se recogió mediante filtración usando un embudo Kiriyaama. El sólido obtenido de esta manera se secó a presión reducida para dar 956 mg (52,9 %) del producto de reacción.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,91 (3H, s), 5,37 (2H, s), 7,26 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,32-7,38 (1H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 7,51-7,58 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,26 (1H, s), 9,51 (1H, s), 9,90 (1H, s)

Etapa 16: Eterificación del etilo de un grupo hidroxilo fenólico

50 En un matraz de fondo redondo, se añadieron 2,2 g (15,6 mmol, 6 eq.) de K₂CO₃ y 1,2 ml (15,6 mmol, 6 eq.) de bromuro de etilo a una solución de 956 mg (2,6 mmol) de diol en 30 ml de acetona, seguido por calentamiento a reflujo. Después de 12 horas, se confirmó la desaparición de las materias primas, y se eliminó la acetona a presión reducida, y a continuación, se añadió salmuera al producto residual. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto residual se purificó a través de una columna de cromatografía (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para obtener 654 mg (76,9 %) de un sólido de color blanco.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,57 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,59 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,00 (3H, s), 4,31 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,29 (2H, s), 7,27 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,35-7,39 (1H, m), 7,41-7,47 (2H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,85 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,43 (1H, s), 8,63 (1H, s)

ES 2 541 589 T3

Etapa 17

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,56 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,58 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,28 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,31 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,09 (2H, s), 5,28 (2H, s), 7,25 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,33-7,38 (1H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 7,52-7,57 (3H, m), 7,59 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Etapa 5

Rendimiento: 98,4 %

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,58 (6H, t, J = 7,0 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,96 (2H, s), 5,28 (2H, s), 7,25 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,32-7,38 (1H, m), 7,39-7,45 (2H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Etapa 6

15 Rendimiento: 62,6 %
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,17 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,54 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,90-1,99 (1H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,30-2,44 (1H, m), 2,53-2,65 (1H, m), 3,70 (1H, dd, J = 3,6, 9,3 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,29 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,31 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,01 (1H, heptete, J = 6,1 Hz), 5,28 (2H, s), 5,58 (1H, d, J = 14,4 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,32-7,37 (1H, m), 7,38-7,44 (3H, m), 7,51-7,57 (3H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Etapa 7

25 Rendimiento: 87,3 %
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,81-1,91 (1H, m), 2,02-2,14 (1H, m), 2,23-2,44 (2H, m), 3,64 (1H, dd, J = 3,3, 9,2 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,20 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,30 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,34 (1H, d, J = 14,4 Hz), 5,35 (2H, s), 7,26 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,31-7,36 (1H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,53-7,58 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Etapa 8

Rendimiento: 81,7 %

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,58 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,60 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,50-2,64 (4H, m), 4,28 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,37-4,44 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 18,1 Hz), 5,28 (2H, s), 5,67 (1H, d, J = 18,1 Hz), 7,30 (1H, s), 7,34 (1H, dd, J = 2,7, 9,5 Hz), 7,34-7,39 (1H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,33 (1H, d, J = 9,5 Hz)

Etapa 9

40 Rendimiento: 79,9 %
45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,52 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,24-2,35 (1H, m), 2,50-2,62 (2H, m), 2,67-2,78 (1H, m), 3,90-3,97 (1H, m), 4,12 (4H, c, J = 7,0 Hz), 4,44 (1H, d, J = 18,4 Hz), 5,22 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,29 (2H, s), 5,30 (1H, d, J = 18,4 Hz), 7,07 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J = 2,4, 9,3 Hz), 7,34-7,37 (1H, m), 7,39-7,45 (2H, m), 7,51-7,56 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 9,3 Hz)

Etapa 10

Rendimiento: 66,9 %

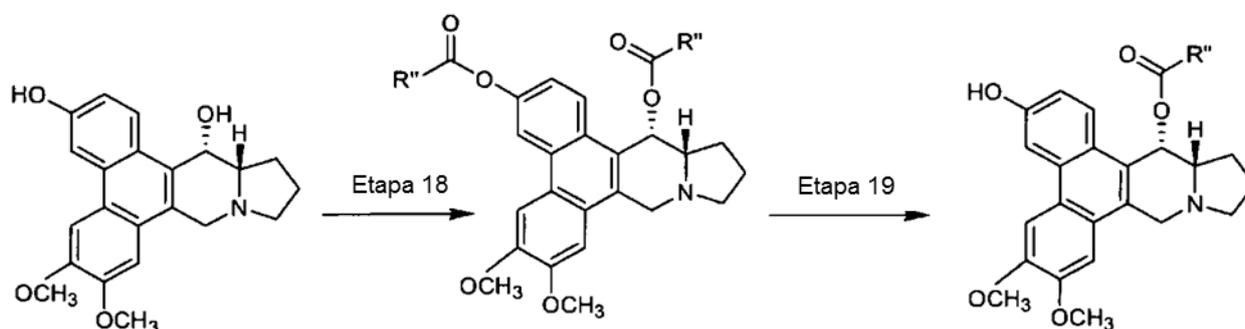
50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,73-1,88 (3H, m), 2,09-2,23 (1H, m), 2,26-2,41 (2H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,39 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,17 (2H, dc, J = 7,0, 11,7 Hz), 4,30 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,45 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,64 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,90 (1H, dd, J = 2,1, 10,0 Hz), 5,35 (2H, s), 7,15 (1H, s), 7,29 (1H, dd, J = 2,6, 9,2 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,38-7,45 (2H, m), 7,53-7,58 (2H, m), 8,01 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,21 (1H, d, J = 9,2 Hz)

Etapa 11

Rendimiento: 25,5 %

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,72-1,87 (3H, m), 2,08-2,23 (1H, m), 2,28-2,42 (2H, m), 3,21-3,34 (1H, m), 3,38 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,16 (2H, dc, J = 7,0, 11,7 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,43 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,60 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,88 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,13 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,89 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,60 (1H, s)

65 El alcaloide fenantroindolizidina que tiene un grupo alquilcarboniloxi en R² o R⁸ se sintetizó mediante acilación del alcaloide fenantroindolizidina que tienen un grupo hidroxilo correspondiente. Se muestra la ruta sintética en las etapas 18 y 19 siguientes.



Ejemplo de síntesis 8

- 5 Se sintetizó un compuesto donde R'' representa CH₃, que se obtuvo a través de las etapas 18 y 19 anteriormente mencionadas. Se muestran a continuación las operaciones y el rendimiento de cada operación (compuesto 5).

Etapa 18: Diacilación de grupos hidroxilo en R² y R⁸

- 10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron trietilamina (1,4 ml, 40 eq), ácido acético anhidro (0,95 ml, 40 eq), y dimetilaminopiridina (3 mg, 0,1 eq.) a una suspensión de las materias primas (90 mg, 0,25 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) en atmósfera de argón agitando a la vez con enfriamiento en hielo, seguido de agitación durante seis horas. Se confirmó la desaparición de las materias primas, y a continuación, la solución resultante se concentró y purificó a través de cromatografía en columna (solo CHCl₃) para dar 47 mg (41,9 %) de un sólido de color amarillo claro.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,48-1,77 (2H, m), 1,86-2,12 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,40-2,52 (1H, m), 2,67-2,79 (1H, m), 3,50-3,58 (1H, m), 3,66 (1H, d, J = 15,38 Hz), 4,07 (3H, s), 4,12 (3H, s), 4,81 (1H, d, J = 15,38 Hz), 6,73 (1H, s a), 7,23 (1H, s), 7,31 (1H, dd, J = 2,20, 9,03 Hz), 7,89 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9,03 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,20 Hz) 99 % ee (HPLC condición de análisis B), [α]_D²⁹+156,9 (c = 0,12, CHCl₃)

15

20

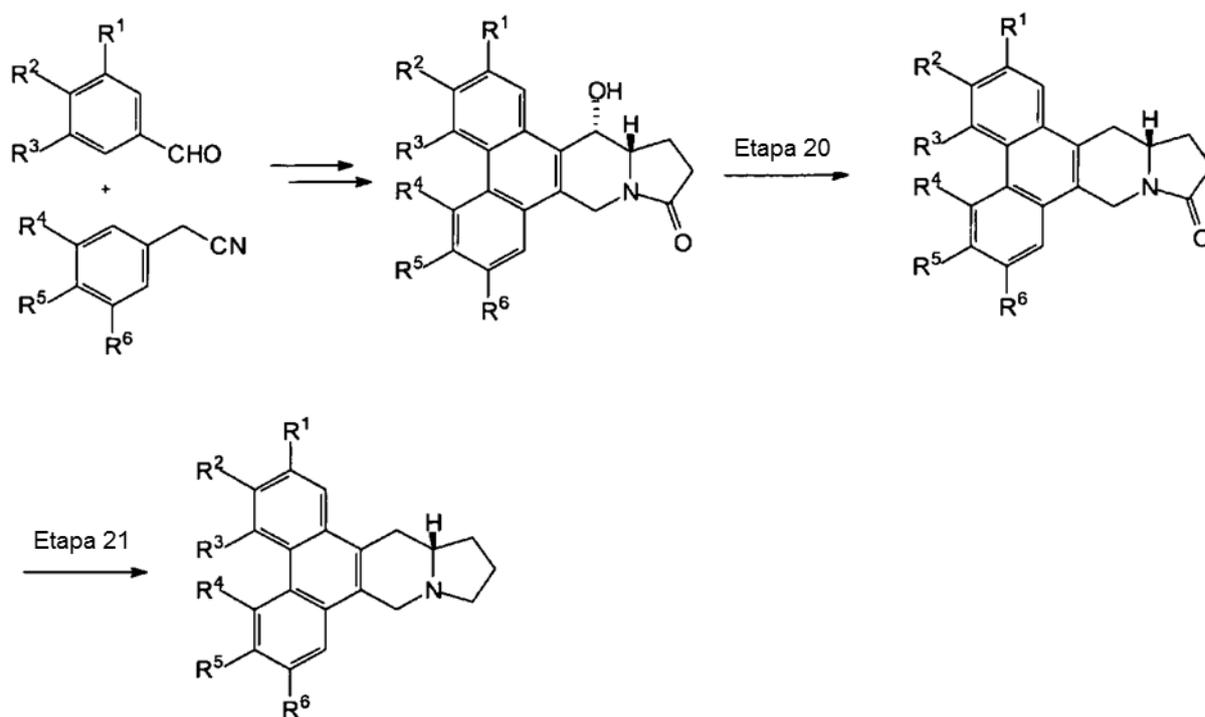
Etapa 19: Hidrólisis del fenoxiéster

- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió bicarbonato de sodio (24 mg, 1,1 eq.) a una solución de trifosgeno (114 mg, 0,26 mmol) en metanol/tetrahidrofurano/agua(1 : 1 : 1) (6 ml) agitando con enfriamiento con hielo. Se confirmó la desaparición de las materias primas, y a continuación, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo-hexano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido por la eliminación del disolvente, el producto residual se purificó a través de una columna de cromatografía (solo CHCl₃ → CHCl₃ : MeOH = 200 : 1) para dar 83 mg (78,4 %) de un sólido de color amarillo.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,43-1,55 (1H, m), 1,74-1,94 (3H, m), 2,04 (3H, s), 2,30-2,40 (1H, m), 2,60-2,69 (1H, m), 3,10-3,40 (1H, m), 3,53 (1H, d, J = 15,74 Hz), 3,94 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,67 (1H, d, J = 15,74 Hz), 6,50 (1H, s a), 7,08 (1H, dd, J = 2,44, 8,79 Hz), 7,27 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,95 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 2,44 Hz) 99 % ee (HPLC condición de análisis B), [α]_D²⁸+172,68 (c = 0,11, CH₃OH : CHCl₃ = 1 : 1)

30

35

Se describirá el método sintético para un compuesto obtenido eliminando reductivamente un grupo hidroxilo del compuesto obtenido mediante la etapa 9 (un grupo hidroxilo en la posición R⁸ en la fórmula general (1) o (2)). Se llevó a cabo la síntesis de acuerdo con las etapas 20 y 21 que se muestran a continuación.



Ejemplo de síntesis 9

- 5 Se sintetizó un compuesto que tenía los siguientes grupos en R¹ a R⁶ a través de las etapas 20 y 21. Se muestran a continuación la operación y el rendimiento de cada operación.

[Tabla 8] Compuesto 11

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃

10 Etapa 1

Rendimiento: 93 %

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ: 3,93 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,14 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,03-7,06 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 2,2, 8,3 Hz), 7,35-7,47 (5H, m), 7,36 (1H, s), 7,85-7,88 (1H, m)

15

Etapa 2

Rendimiento: 69,0 %

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ: 4,10 (3H, s), 4,11 (3H, s), 5,32 (2H, s), 7,28-7,55 (6H, m), 7,58 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,91-7,92 (1H, m), 8,10 (1H, s)

20

Etapa 3

Rendimiento: 86 %

25 RMN-H(400 MHz, CDCl) δ: 4,11 (6H, s), 5,34 (2H, s), 7,34 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,38-7,46 (3H, m), 7,54-7,56 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,99 (1H, s), 10,26 (1H, s)

Etapa 4

30 Rendimiento: 96 %

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ: 4,07 (3H, s), 4,10 (3H, s), 5,12 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,29 (2H, s), 7,25-7,29 (1H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,52-7,55 (2H, m), 7,57 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 2,2 Hz)

35 Etapas 5 y 6

Rendimiento: 79 %, 99,6 % ee (HPLC condición A)

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19 (6H, t, J = 5,9 Hz), 1,92-2,64 (4H, m), 3,72 (1H, dd, J = 3,7, 9,0 Hz), 4,04 (3H, s), 4,09 (3H, s), 4,31 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,98-5,04 (1H, m), 5,29 (2H, s), 5,60 (1H, d, J = 14,6 Hz), 7,25-7,28 (1H, m),

ES 2 541 589 T3

7,34-7,45 (4H, m), 7,53-7,55 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (1H, s), 7,92-7,93 (1H, m)

<Enantiómero>

5 Rendimiento: 990, $[\alpha]_D^{32}$ -55,2° (c = 0,1, CHCl₃)

Etapa 7

Rendimiento: 99 %

10 RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ: 2,00-2,65 (4H, m), 3,84-3,88 (1H, m), 4,04 (3H, s), 4,09 (3H, s), 4,33 (1H, d, J = 14,4 Hz), 5,27 (2H, s), 5,64 (1H, d, J = 14,4 Hz), 7,24-7,54 (7H, m), 7,61 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (1H, s), 7,92-7,93 (1H, m)

Etapa 8

15 Rendimiento: 60 %, 100 % ee (HPLC condición B)
RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ: 2,52-2,63 (4H, m), 4,08 (3H, s), 4,12 (3H, s), 4,41-4,44 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,30 (2H, s), 5,71 (1H, d, J = 18,1 Hz), 7,30 (1H, s), 7,35-7,45 (4H, m), 7,53-7,55 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,35 (1H, d, J = 9,3 Hz)

20 <Enantiómero>

Rendimiento: 39 %, $[\alpha]_D^{32}$ -94,0° (c = 0,06, CHCl₃)

25 Etapa 9

Rendimiento: 74 %

30 RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ: 2,30-2,76 (4H, m), 3,97-4,02 (1H, m), 4,02 (3H, s), 4,10 (3H, s), 4,52 (1H, d, J = 17,6 Hz), 5,25-5,27 (1H, m), 5,31 (2H, s), 5,41 (1H, d, J = 17,6 Hz), 7,35-7,45 (5H, m), 7,52-7,55 (2H, m), 7,82 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 9,3 Hz)

<Enantiómero>

Rendimiento: 48 %, $[\alpha]_D^{32}$ -94,0° (c = 0,1, CHCl₃)

35 Etapa 20: Eliminación reductiva de un grupo hidroxilo

En un matraz de fondo redondo, Se añadieron 293 µl (2,31 mmol, 1,5 eq.) de complejo de trifluoruro de boro dietil éter a una solución de 719 mg (1,54 mmol) de alcohol en 10 ml de cloruro de metileno a 0 °C en atmósfera de argón. Después de cinco minutos, se añadieron 984 µl (6,16 mmol, 4,0 eq.) de trietilsilano. Después de cuatro horas, se confirmó la desaparición de las materias primas, y se añadió una solución de cloroformo-metanol = 4 : 1 se añadió para dar una solución completa. y a continuación, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con una solución de cloroformo-metanol = 4 : 1. Se combinó la capa orgánica y la mezcla resultante se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a continuación a presión reducida, y el producto residual se purificó a través de cromatografía en columna (cloroformo-metanol = 50 : 1) para obtener 516 mg (74 %) de un sólido de color blanco.

45 $[\alpha]_D^{30}$ +185,34 (c = 0,1, CHCl₃)
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,92-2,08 (1H, m), 2,48-2,68 (3H, m), 2,89 (1H, dd, J = 11,0, 16,0 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 4,2, 16,0 Hz), 3,88-4,03 (1H, m), 4,06 (3H, s), 4,09 (3H, s), 4,57 (1H, d, J = 17,5 Hz), 5,30 (2H, s), 5,33 (1H, d, J = 17,5 Hz), 7,19 (1H, s), 7,31 (1H, dd, J = 2,6, 9,2 Hz), 7,33-7,38 (1H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 7,51-7,58 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,6 Hz)

<Enantiómero>

$[\alpha]_D^{27}$ -196,52 (c = 0,1, CHCl₃)

55 Etapa 21: Reducción de lactama (la operación era similar a la de la etapa 10)

Rendimiento: 74 %, $[\alpha]_D^{30}$ +90,40 (c = 0,1, CHCl₃)

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,53-1,70 (1H, m), 1,75-1,94 (2H, m), 2,07-2,23 (1H, m), 2,26-2,44 (2H, m), 2,71-2,83 (1H, m), 3,26-3,42 (2H, m), 3,52 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,93 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,55 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,35 (2H, s), 7,20 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,32-7,37 (1H, m), 7,39-7,46 (2H, m), 7,52-7,61 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,4 Hz)

La rotación óptica específica del enantiómero (compuesto 12) $[\alpha]_D^{29}$ -103,88 (c = 0,1, CHCl₃)

65

Ejemplo de síntesis 10

Se sintetizó un compuesto que tenía los siguientes grupos en R¹ a R⁶ a través de las etapas 20 y 21, y mediante desprotección en la etapa 11. Se muestran a continuación la operación y el rendimiento de cada operación.

5

[Tabla 9]

Compuesto 13					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ , R ⁶	
H	OH	H	H	-OCH ₂ O-	

Etapa 20

10 Rendimiento: 63,8 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,92-2,08 (1H, m), 2,48-2,68 (3H, m), 2,86 (1H, dd, J = 11,0, 15,6 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 4,2, 15,6 Hz), 3,88-4,03 (1H, m), 4,49 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,27 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,28 (2H, s), 6,12 (2H, c, J = 1,2 Hz), 7,28 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,33-7,38 (1H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 7,51-7,58 (2H, m), 7,91 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,7 Hz)

15

Etapa 21

Rendimiento: 95,6 %

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,53-1,70 (1H, m), 1,75-1,94 (2H, m), 2,07-2,23 (1H, m), 2,26-2,44 (2H, m), 2,71-2,83 (1H, m), 3,26-3,42 (2H, m), 3,47 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,46 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,35 (2H, s), 6,17 (2H, d, J = 0,73 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,32-7,37 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,39-7,46 (2H, m), 7,52-7,61 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 9,0 Hz),

20

8,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,33 (1H, s) Etapa 11

25

Rendimiento: 85,9 %

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,52-1,68 (1H, m), 1,75-1,94 (2H, m), 2,07-2,23 (1H, m), 2,26-2,44 (2H, m), 2,71-2,83 (1H, m), 3,26-3,42 (2H, m), 3,44 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,44 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,15 (2H, s), 7,10 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,29 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,00 (1H, s), 9,67 (1H, s)

30

Ejemplo de síntesis 11

Se sintetizó un compuesto que tenía los siguientes grupos en R¹ a R⁶ a través de las etapas 20 y 21, y mediante desprotección en la etapa 11. Se muestran a continuación la operación y el rendimiento de cada operación.

35

[Tabla 10]

Compuesto 14					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	OH	H	H	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O

Etapa 20

40 rendimiento: 53,5 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,56 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,97-2,12 (1H, m), 2,48-2,68 (3H, m), 2,88 (1H, dd, J = 10,74, 15,9 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 4,2, 15,9 Hz), 4,21-4,36 (1H, m), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,30 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,55 (1H, d, J = 16,8 Hz), 5,29 (2H, s), 5,31 (1H, d, J = 16,8 Hz), 7,21 (1H, s), 7,29 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,33-7,39 (1H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 7,51-7,57 (2H, m), 7,88 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,4 Hz)

45

Etapas 21 y 11

Rendimiento: 52,6 %

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,43 (3H, c, J = 7,0 Hz), 1,51-1,68 (1H, m), 1,75-1,94 (2H, m), 2,07-2,23 (1H, m), 2,32-2,40 (2H, m), 2,68-2,83 (1H, m), 3,26-3,42 (2H, m), 3,48 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,19 (2H, dc, J = 7,0, 10,0 Hz), 4,26 (2H, c, 7,0 Hz), 4,50 (1H, d, J = 15,0 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 2,3, 8,9 Hz), 7,17 (1H, s), 7,83 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,91 (1H, s), 9,64 (1H, s)

50

Ejemplo de síntesis 12

Se sintetizó un compuesto que tenía los siguientes grupos en R¹ a R⁶ Se muestran a continuación la operación y el rendimiento de cada operación.

[Tabla 11]

Compuesto 21					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
Cl	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃

[Tabla 12]

Compuesto 22					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	OH	Cl	H	OCH ₃	OCH ₃

5 Etapa 1

rendimiento: 90,5 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,93 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 7,28 (1H, s), 7,32-7,50 (5H, m), 7,81-7,89 (2H, m)

10

Etapa 2

Rendimiento: 96,4 %

15 Se aisló una mezcla de regioisómeros con respecto al átomo de cloro en el anillo aromático.

Etapa 3

Rendimiento: 86,3 %

20

Se aisló una mezcla de regioisómeros con respecto al átomo de cloro en el anillo aromático.

Etapa 4

25 Rendimiento: 92,5 %

Se aisló una mezcla de regioisómeros con respecto al átomo de cloro en el anillo aromático.

Etapas 5 y 6

30

Rendimiento: 64,4 %

Se aisló una mezcla de regioisómeros con respecto al átomo de cloro en el anillo aromático.

35 Etapa 7

Rendimiento: 72,4 %

Se aisló una mezcla de regioisómeros con respecto al átomo de cloro en el anillo aromático.

40

Etapa 8

R¹ = Cl, R³ = H (un derivado del compuesto 21) rendimiento: 31,6 %

45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,50-2,68 (4H, m), 4,08 (3H, s), 4,11 (3H, s), 4,40-4,47 (1H, m), 4,69 (1H, d, J = 18,4 Hz), 5,41 (2H, s), 5,73 (1H, d, J = 18,4 Hz), 7,32 (1H, s), 7,33-7,46 (3H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,83 (1H, s), 9,56 (1H, s)R¹ = H, R³ = Cl (un derivado del compuesto 22) rendimiento: 29,2 %RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,50-2,68 (4H, m), 4,10 (3H, s), 4,12 (3H, s), 4,40-4,47 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 17,8 Hz), 5,35 (2H, s), 5,72 (1H, d, J = 17,8 Hz), 7,30-7,46 (5H, m), 7,52-7,57 (2H, m), 9,21-9,26 (2H, m)

50

Etapas 9 y 20

R¹ = Cl, R³ = H

55 Rendimiento: 85,6 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,90-2,05 (1H, m), 2,49-2,65 (3H, m), 2,72-2,83 (1H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 3,84-3,96

(1H, m), 4,03 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,48 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,26 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,38 (2H, s), 7,11 (1H, s), 7,31-7,46 (3H, m), 7,55-7,61 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,96 (1H, s)

$R^1 = H, R^3 = Cl$

5 Rendimiento: 95,3 %

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,94-2,08 (1H, m), 2,50-2,63 (3H, m), 2,82-2,94 (1H, m), 3,42-3,51 (1H, m), 3,86-3,98 (1H, m), 4,07 (3H, s), 4,09 (3H, s), 4,55 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,32 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,33 (2H, s), 7,20 (1H, s), 7,30-7,46 (4H, m), 7,50-7,57 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,43 (1H, s)

10 Etapa 21

$R^1 = Cl, R^3 = H$

Rendimiento: 80,3 %

15 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,55-1,70 (1H, m), 1,74-1,92 (2H, m), 2,07-2,21 (1H, m), 2,29-2,41 (2H, m), 2,70-2,82 (1H, m), 3,25-3,36 (2H, m), 3,52 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,94 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,56 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,51 (2H, s), 7,21 (1H, s), 7,31-7,46 (3H, m), 7,55-7,64 (2H, m), 8,01 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,26 (1H, s)

$R^1 = H, R^3 = Cl$

Rendimiento: 60,1 %

20 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,55-1,70 (1H, m), 1,74-1,92 (2H, m), 2,07-2,21 (1H, m), 2,29-2,41 (2H, m), 2,70-2,86 (1H, m), 3,25-3,36 (2H, m), 3,55 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,93 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,54 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,38 (2H, s), 7,24 (1H, s), 7,32-7,46 (3H, m), 7,52-7,64 (3H, m), 8,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,26 (1H, s)

Etapa 11 desprotección de un grupo bencilo

25

$R^1 = Cl, R^3 = H$ (compuesto 21)

Rendimiento: 48,2 %

30 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,55-1,70 (1H, m), 1,74-1,93 (2H, m), 2,07-2,21 (1H, m), 2,29-2,41 (2H, m), 2,70-2,82 (1H, m), 3,25-3,36 (2H, m), 3,52 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,94 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,56 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,51 (2H, s), 7,21 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,26 (1H, s) $R^1 = H, R^3 = Cl$ (compuesto 22)

Rendimiento: 56,7 %

35 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,55-1,70 (1H, m), 1,76-1,92 (2H, m), 2,08-2,21 (1H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 2,71-2,83 (1H, m), 3,22-3,41 (2H, m), 3,52 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,92 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,52 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,21 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,26 (1H, s)

Ejemplo de síntesis 13

Se sintetizó un compuesto que tenía los siguientes grupos en R^1 a R^6 . Se muestran a continuación la operación y el rendimiento de cada operación.

40

[Tabla 13]

Compuesto 23					
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
Cl	OH	Cl	H	OCH_3	OCH_3

Etapa 1

rendimiento: 86,9 %

45 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,94 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,11 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,26 (1H, s), 7,26 (1H, dd, J = 2,2, 8,6 Hz), 7,35-7,46 (3H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,84 (2H, m)

Etapa 2

50 Rendimiento: 89,1 %

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4,11 (3H, s), 4,12 (3H, s), 5,19 (2H, s), 7,35-7,49 (3H, m), 7,63 (1H, s), 7,63-7,67 (2H, m), 7,92 (1H, s), 8,00 (1H, s), 9,43 (1H, s)

Etapa 3

55

Rendimiento: 84,4 %

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4,11 (3H, s), 4,12 (3H, s), 5,21 (2H, s), 7,38-7,51 (3H, m), 7,62-7,71 (2H, m), 8,00 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,99 (1H, s), 9,40 (1H, s), 10,29 (1H, s)

60

Etapa 4

Rendimiento: 94,0 %

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,07 (3H, s), 4,09 (3H, s), 5,13 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,36-7,51 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,62-7,70 (2H, m), 7,83 (1H, s), 9,43 (1H, s)

Etapas 5 y 6

Rendimiento: 57,3 %

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,93-2,20 (2H, m), 2,34-2,44 (1H, m), 2,54-2,67 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J = 3,5, 9,1 Hz), 4,06 (3H, s), 4,10 (3H, s), 4,35 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,00 (1H, heptete, J = 6,4 Hz), 5,17 (2H, s), 5,59 (1H, d, J = 14,6 Hz), 7,35 (1H, s), 7,37-7,48 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,63-7,69 (2H, m), 7,80 (1H, s), 9,43 (1H, s)

15 Etapa 7

Rendimiento: 77,9 %

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,86-1,96 (1H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,30-2,48 (2H, m), 3,77 (1H, dd, J = 2,9, 9,2 Hz), 3,92 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,33 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,12 (2H, s), 5,36 (1H, d, J = 15,0 Hz), 7,37-7,48 (3H, m), 7,56-7,65 (4H, m), 8,23 (1H, s), 9,31 (1H, s)

Etapa 8

Rendimiento: 75,1 %

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,51-2,67 (4H, m), 4,11 (3H, s), 4,12 (3H, s), 4,42-4,48 (1H, m), 4,71 (1H, d, J = 18,1 Hz), 5,13-5,24 (2H, m), 5,75 (1H, d, J = 18,1 Hz), 7,36 (1H, s), 7,34-7,48 (3H, m), 9,13 (1H, s), 9,47 (1H, s)

Etapas 9 y 20

30 Rendimiento: 52,6 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,98-2,11 (1H, m), 2,52-2,68 (3H, m), 2,83-2,96 (1H, m), 3,42-3,50 (1H, m), 3,88-3,99 (1H, m), 4,08 (3H, s), 4,09 (3H, s), 4,57 (1H, d, J = 17,6 Hz), 5,18 (2H, s), 5,36 (1H, d, J = 17,6 Hz), 7,23 (1H, s), 7,34-7,48 (3H, m), 7,62-7,69 (2H, m), 8,02 (1H, s), 9,31 (1H, s)

35 Etapa 21

Rendimiento: 58,6 %

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,58-1,70 (1H, m), 1,76-1,95 (2H, m), 2,08-2,23 (1H, m), 2,30-2,41 (2H, m), 2,75-2,87 (1H, m), 3,28-3,42 (2H, m), 3,58 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,95 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,59 (1H, d, J = 16,1 Hz), 5,08-5,19 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,38-7,49 (3H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 8,15 (1H, s), 9,17 (1H, s)

Etapa 11

Rendimiento: 66,7 %

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,56-1,72 (1H, m), 1,75-1,93 (2H, m), 2,07-2,22 (1H, m), 2,29-2,40 (2H, m), 2,70-2,81 (1H, m), 3,22-3,40 (2H, m), 3,52 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,51 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,20 (1H, s), 7,95 (1H, s), 9,16 (1H, s)

Ejemplo de síntesis 14

50 Se sintetizaron cada uno de los compuestos que tenían los siguientes grupos en R¹ a R⁶. Se muestran a continuación la operación y el rendimiento de cada operación.

[Tabla 14]

Compuesto 25					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
F	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃

55

[Tabla 15]

Compuesto 24					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	OH	F	H	OCH ₃	OCH ₃

ES 2 541 589 T3

Etapa 1

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,93 (3H, s), 3,95 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,02-7,08 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 2,2, 8,6 Hz), 7,29 (1H, s), 7,32-7,49 (5H, m), 7,56-7,64 (1H, m), 7,66-7,73 (1H, m)

Etapa 2

Rendimiento: 55,6 %

Se aisló una mezcla de regioisómeros con respecto al átomo de flúor.

Etapa 3

Rendimiento. cuant.

Se aisló una mezcla de regioisómeros con respecto al átomo de flúor.

Etapa 4

Rendimiento: 99,0 %

Se aisló una mezcla de regioisómeros con respecto al átomo de flúor.

Etapas 5 y 6

R¹ = F, R³ = H

Rendimiento: 58,2 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,18 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,91-2,01 (1H, m), 2,02-2,15 (1H, m), 2,31-2,44 (1H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 3,70 (1H, dd, J = 3,8, 9,2 Hz), 4,03 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,32 (1H, d, J = 14,4 Hz), 5,00 (1H, heptete, J = 6,1 Hz), 5,38 (2H, s), 5,58 (1H, d, J = 14,4 Hz), 7,33-7,48 (5H, m), 7,60 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz)

R¹ = H, R³ = F

Rendimiento: 53,2 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,17 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,91-2,01 (1H, m), 2,02-2,15 (1H, m), 2,31-2,44 (1H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J = 3,7, 9,3 Hz), 4,04 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,32 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,99 (1H, heptete, J = 6,4 Hz), 5,30 (2H, s), 5,58 (1H, d, J = 14,4 Hz), 7,28-7,45 (5H, m), 7,47-7,57 (3H, m), 7,62 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 6,3 Hz)

Etapa 7

R¹ = F, R³ = H

Rendimiento: 96,8 %

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,81-1,95 (1H, m), 2,01-2,18 (1H, m), 2,26-2,43 (2H, m), 3,58-3,67 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,26 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,33 (2H, s), 5,36 (1H, d, J = 14,6 Hz), 7,31-7,44 (3H, m), 7,49-7,63 (5H, m), 7,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz)

R¹ = H, R³ = F,

Rendimiento: 85,8 %

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,81-1,93 (1H, m), 2,03-2,18 (1H, m), 2,28-2,43 (2H, m), 3,60-3,71 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,23 (1H, d, J = 14,8 Hz), 5,35 (1H, d, J = 14,8 Hz), 5,47 (2H, s), 7,31-7,47 (4H, m), 7,52 (1H, s), 7,56-7,62 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 12,0 Hz), 8,03 (1H, s), 8,27-8,33 (1H, m)

Etapa 8

R¹ = F, R³ = H

Rendimiento: 27,2 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,50-2,67 (4H, m), 4,08 (3H, s), 4,10 (3H, s), 4,37-4,47 (1H, m), 4,69 (1H, d, J = 17,8 Hz), 5,39 (2H, s), 5,73 (1H, d, J = 17,8 Hz), 7,30 (1H, s), 7,33-7,46 (3H, m), 7,53-7,58 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,28 (1H, d, J = 15,1 Hz)

R¹ = H, R³ = F rendimiento: 31,2 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,50-2,67 (4H, m), 4,10 (3H, s), 4,11 (3H, s), 4,40-4,47 (1H, m), 4,70 (1H, d, J = 17,9 Hz), 5,32 (2H, s), 5,74 (1H, d, J = 17,9 Hz), 7,32-7,46 (5H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 8,65 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,12 (1H, dd, J = 1,8, 9,4 Hz)

Etapas 9 20, 21, y 11

$R^1 = F$, $R^3 = H$

Rendimiento: 47,3 %

- 5 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,54-1,68 (1H, m), 1,74-1,94 (2H, m), 2,06-2,21 (1H, m), 2,28-2,41 (2H, m), 2,64-2,78 (1H, m), 3,26-3,42 (2H, m), 3,51 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 3,92 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,54 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 7,19 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 7,85 (1H, s), 8,14 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,20 (1H, s a)

$R^1 = H$, $R^3 = F$,

- 10 Rendimiento: 47,3 %

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,54-1,70 (1H, m), 1,74-1,94 (2H, m), 2,09-2,21 (1H, m), 2,26-2,43 (2H, m), 2,69-2,81 (1H, m), 3,26-3,42 (2H, m), 3,53 (1H, d, $J = 15,1$ Hz), 3,92 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,55 (1H, d, $J = 15,1$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,27 (1H, dd, $J = 8,8, 8,9$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,97 (1H, s a)

- 15 Ejemplo de síntesis 15

Se sintetizó un compuesto que tenía los siguientes grupos en R^1 a R^6 . Se muestran a continuación la operación y el rendimiento de cada operación.

- 20

[Tabla 16]
Compuesto 26

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
CH ₃	OH	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃

Etapas 1

Rendimiento: 92 %

- 25 RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2,35 (6H, s), 3,93 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,87 (2H, s), 6,92 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,24 (1H, dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz), 7,31-7,51 (6H, m), 7,59 (2H, s)

Etapas 2

- 30 Rendimiento: 47 %

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2,50 (3H, s), 3,03 (3H, s), 4,09 (3H, s), 4,11 (3H, s), 4,99 (2H, s), 7,37-7,49 (3H, m), 7,52-7,56 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,64 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,27 (1H, s)

Etapas 3

- 35

Rendimiento: cuant.

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2,52 (3H, s), 3,03 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,12 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,37-7,49 (3H, m), 7,52-7,59 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,22 (1H, s), 9,03 (1H, s), 10,26 (1H, s)

- 40 Etapas 4

Rendimiento: 93,8 %

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2,50 (3H, s), 3,05 (3H, s), 4,08 (6H, s), 4,98 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,37-7,49 (3H, m), 7,52-7,59 (4H, m), 7,60 (1H, s), 8,29 (1H, s)

- 45

Etapas 5 y 6

Rendimiento: 69,3 %

- 50 RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,20 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,20 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,91-2,01 (1H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,32-2,44 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,53-2,67 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,70-3,76 (1H, m), 4,05 (3H, s), 4,07 (3H, s), 4,30 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,99 (2H, s), 5,02 (1H, heptete, $J = 6,2$ Hz), 5,63 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 7,36-7,48 (4H, m), 7,51 (1H, s), 7,52-7,59 (2H, m), 7,64 (1H, s), 8,27 (1H, s)

Etapas 7

- 55

Rendimiento: 82,6 %

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,81-1,93 (1H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 2,27-2,45 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,61-3,68 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,23 (1H, d, $J = 14,9$ Hz), 4,92-5,00 (2H, m), 5,41 (1H, d, $J = 14,9$ Hz), 7,35-7,48 (4H, m), 7,54 (1H, s), 7,55-7,61 (2H, m), 7,63 (1H, s), 8,25 (1H, s)

- 60

Etapa 8

Rendimiento: 51,3 %

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,50 (3H, s), 2,50-2,65 (4H, m), 2,88 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,09 (3H, s), 4,41-4,48 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 17,7 Hz), 5,12 (1H, s), 5,71 (1H, d, J = 17,7 Hz), 7,33 (1H, s), 7,94 (1H, s), 9,02 (1H, s)

Etapas 9 y 20

Rendimiento: 60,7 %

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,90-2,08 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,50-2,65 (3H, m), 2,82-2,92 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,48-3,57 (1H, m), 3,89-3,96 (1H, m), 4,05 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,57 (1H, d, J = 17,0 Hz), 5,05 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 17,0 Hz), 7,22 (1H, s), 7,66 (1H, s), 8,05 (1H, s)

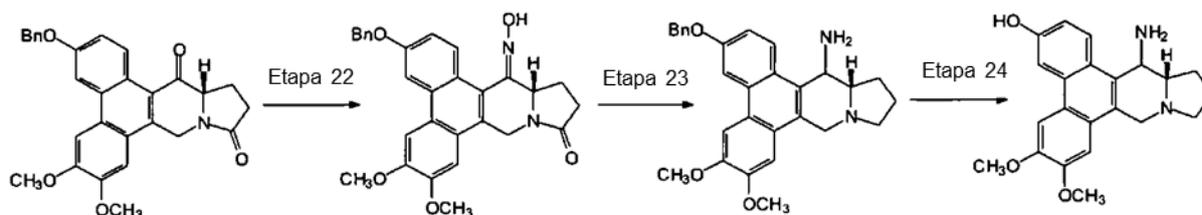
Etapa 21

Rendimiento: 46,7 %

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,55-1,68 (1H, m), 1,75-1,92 (2H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,28-2,39 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,65-2,78 (1H, m), 2,83 (3H, s), 3,25-3,34 (1H, m), 3,51 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,92 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,06-4,13 (1H, m), 4,49 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,18 (1H, s), 7,63 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,58 (1H, s)

Ejemplo de síntesis 16

25 Se sintetizó un compuesto que tenía un grupo amino en la posición R⁸ en la fórmula general (1) o (2) (compuesto 7) como sigue.



Etapa 22: Conversión de la cetona a oxima

30 En un matraz de fondo redondo, se añadieron 1 ml de piridina y 70 mg (1,0 mmol, 2,3 eq.) de clorhidrato de hidroxilamina a una solución de 200 mg (0,43 mmol) de materias primas en etanol (20 ml) y 1,4-dioxano (50 ml), y la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo. Después de 72 horas, se confirmó la desaparición de las materias primas, y se añadió agua al líquido de reacción resultante para inactivar rápidamente la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a continuación a presión reducida y el producto residual se purificó a través de una columna de cromatografía (cloroformo : metanol = 50 : 1 → 40 : 1) para dar 120 mg (57,8 %) de un sólido de un compuesto objetivo.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,92-2,06 (1H, m), 2,32-2,43 (1H, m), 2,50-2,66 (1H, m), 2,89-3,00 (1H, m), 3,78 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,06 (6H, s), 4,06-4,13 (1H, m), 4,79 (1H, s), 5,27 (2H, s), 5,50 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,06 (1H, s), 7,50-7,58 (2H, m), 7,32-7,49 (5H, m), 7,68-7,73 (1H, m), 8,43-8,54 (1H, m)

Etapa 23: Reducción de oxima y lactama

45 En una atmósfera de argón, una solución de 50 mg (0,11 mmol) de materias primas en 20 ml de THF se añadió gota a gota a 440 μl de una solución 1,0 M de hidruro de aluminio litio en THF (0,44 mmol, 4 eq.) en un matraz de fondo redondeado agitando a la vez con enfriamiento en hielo, y posteriormente la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de dos horas, se confirmó la desaparición de las materias primas, y se añadieron 0,25 ml de hidróxido de sodio al 15 % para inactivar rápidamente la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a continuación a presión reducida y el producto residual se purificó a través de una columna de cromatografía (cloroformo : metanol = 50 : 1 → 20 : 1) para dar 31 mg (60,1 %) de un sólido de un compuesto objetivo.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,55-1,70 (1H, m), 1,82-2,26 (3H, m), 2,82-2,94 (1H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,94 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,05 (6H, s), 4,06-4,10 (1H, m), 4,73 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,29 (2H, s), 7,29 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,31-7,45 (4H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Etapa 11

Rendimiento: 22,9 %

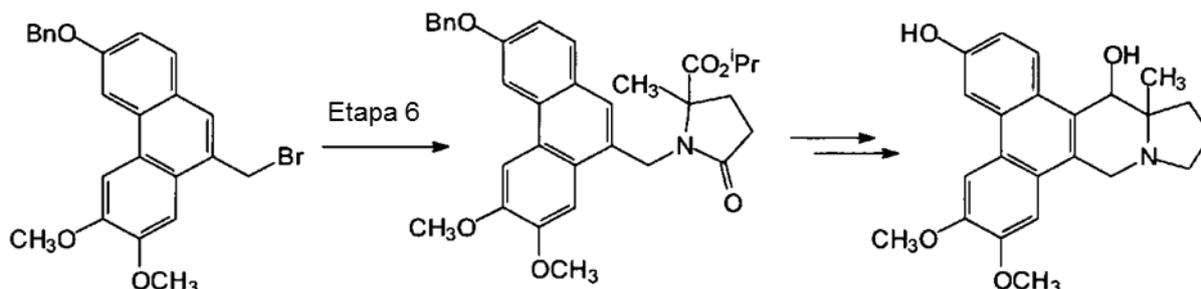
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,28-1,38 (2H, m), 1,65-1,78 (2H, m), 1,80-1,92 (1H, m), 2,51-2,62 (1H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,49 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,70-5,80 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,33 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,65 (1H, s a)

5

Ejemplo de síntesis 17

Un compuesto que tiene un grupo metilo en la posición R⁷ en la fórmula general (1) o (2) (compuesto 6) se puede sintetizar cambiando el éster de aminoácido utilizado en la etapa 6 por un éster de ácido α-metilglutámico.

10



Etapa 6

15 Rendimiento: 64,0 %
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,74 (3H, d, J = 6,1 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,36 (3H, s), 1,81-1,94 (1H, m), 2,15-2,27 (1H, m), 2,34-2,65 (2H, m), 4,06 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,50 (1H, heptete, J = 6,1 Hz), 4,96 (2H, s), 5,27 (2H, s), 7,25 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,30-7,45 (3H, m), 7,47 (1H, s), 7,51-7,58 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,0 Hz)

20

Etapa 7

Rendimiento: 75,9 %
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,20 (3H, s), 1,85-1,98 (1H, m), 2,13-2,25 (1H, m), 2,32-2,45 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,58 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,03 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,35 (2H, s), 7,25 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,31-7,46 (3H, m), 7,47-7,64 (4H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,04 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz)

25

Etapa 8

30 Rendimiento: 49,2 %
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,44 (3H, s), 2,00-2,13 (1H, m), 2,20-2,36 (1H, m), 2,50-2,69 (2H, m), 4,02 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,82 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,50 (1H, d, J = 18,8 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 2,4, 9,3 Hz), 7,48 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,11 (1H, d, J = 9,3 Hz), 9,90 (1H, s a)

35 Etapas 9 y 10

Rendimiento: 54,1 %
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,88 (3H, s), 1,72-1,98 (4H, m), 2,70-2,88 (1H, m), 2,96-3,09 (1H, m), 3,82-3,98 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,02-4,18 (1H, m), 4,86-4,98 (1H, m), 5,05-5,18 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J = 1,5, 9,0 Hz), 7,19 (1H, s), 7,89 (2H, s), 8,43 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,57 (1H, s)

40

HPLC condición de análisis

<Condición de HPLC A>

45

Columna: Daicel CHIRALPAK AS-RH (5 μm, 4,6 X 150 mm)
Fase móvil: una solución mixta de H₂O/acetonitrilo (40: 60)
Caudal: 0,5 ml/min
Detección: 254 nm
Temperatura de columna: 40 °C
Tiempo de medición: 30 minutos

50

<Condición de HPLC B>

55 Columna: Daicel CHIRALCEL OD-RH (5 μm, 4,6 x 150 mm)
Fase móvil: una solución mixta de un tampón fosfato 20 mM (sodio) (pH 5,6)/acetonitrilo (40: 60)

Caudal: 0,5 ml/min
 Detección: 254 nm
 Temperatura: 40 °C
 Tiempo de medición: 30 minutos

5

<Condición de HPLC C>

Columna: Daicel CHIRALPAK AS-RH (5 µm, 4,6 X 150 mm)
 Fase móvil: una solución mixta de H₂O/CH₃CN (1: 4)
 Caudal: 0,5 ml/min
 Detección: 254 nm
 Temperatura de columna: 40 °C

10

<Condición de HPLC D>

Columna: Daicel CHIRALCEL OD-RH (5 µm, 4,6 x 150 mm)
 Fase móvil: una solución mixta de un tampón fosfato 20 mM (sodio) (pH 5,6)/CH₃CN (1: 4)
 Caudal: 0,5 ml/min
 Detección: 254 nm
 Temperatura de columna: 40 °C

15

20

Ejemplo 1

Medición de la solubilidad

25

En los estudios in vivo, los compuestos del alcaloide fenantroindolizidina se utilizaron en la forma de una sal.

Los resultados de las solubilidades del clorhidrato de (S)-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol (compuesto 11), sulfato de (S)-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol (compuesto 17), metanosulfonato de (S)-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol (compuesto 16), y metanosulfonato del éster del ácido (12aS,13S)-3-hidroxi-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-13-il acético (compuesto 20) se muestran a continuación.

30

35

[Tabla 17]

Compuesto	Solubilidad (mg/ml)*
11	4,0
16	14,9
17	4,4
20	10,2
*la solubilidad en una solución acuosa al 5 % en glucosa	

El compuesto alcaloide fenantroindolizidina descrito anteriormente mostró una buena solubilidad en un disolvente. En particular, cuando es la sal de metanosulfonato se disolvió en una solución acuosa de 5 % en glucosa, mostró una solubilidad suficiente para administración (> 10 mg/ml).

40

Los compuestos sintetizados como anteriormente se utilizaron para los ensayos de actividad biológica en la forma de una sal arbitraria. Específicamente, las sales utilizadas son las siguientes.

Debe entenderse que puesto que los compuestos 16, 17, 18, 19 y 20, y los anteriormente mencionados compuestos 11, 13, 12, y 5 tienen, cada uno de ellos, la misma estructura, pero solamente se diferencian en el tipo de sal; por tanto, el método sintético de los compuestos anteriores está de acuerdo con el método sintético anteriormente mencionado.

45

[Tabla 18]

Compuesto	Nombre del Compuesto
Compuesto 1	Clorhidrato de (12aS,13S)-5,6,7-trimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol

ES 2 541 589 T3

Compuesto	Nombre del Compuesto
Compuesto 2	Clorhidrato de (12aR,13R)-5,6,7-trimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol
Compuesto 3	Clorhidrato de (12aS,13S)-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol
Compuesto 4	Clorhidrato de (12aS,13S)-6-fluoro-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol
Compuesto 5	Clorhidrato de éster del ácido (12aS,13S)-3-hidroxi-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-13-il acético
Compuesto 6	Clorhidrato de 6,7-dimetoxi-12a-metil-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol
Compuesto 7	Clorhidrato de (S)-13-amino-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol
Compuesto 8	Clorhidrato de (12aS,13S)-6,7-metlendioxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol
Compuesto 9	Clorhidrato de (12aS,13S)-6,7-isopropilidendioxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol

[Tabla 19]

Compuesto	Nombre del Compuesto
Compuesto 10	Clorhidrato de (12aS,13S)-6,7-dietoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol
Compuesto 11	Clorhidrato de (S)-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol
Compuesto 12	Clorhidrato de (R)-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol
Compuesto 13	Clorhidrato de (S)-6,7-metlendioxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol
Compuesto 14	Clorhidrato de (S)-6,7-dietoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol
Compuesto 15	Clorhidrato de (12aS,13S)-2,3-dimetoxitoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-6,13-diol
Compuesto 16	Metanosulfonato de (S)-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol
Compuesto 17	Sulfato de (S)-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol
Compuesto 18	Metanosulfonato de (S)-6,7-metlendioxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol
Compuesto 19	Metanosulfonato de (R)-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol
Compuesto 21	Metanosulfonato de (S)-2-cloro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol
Compuesto 22	Metanosulfonato de (S)-4-cloro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol
Compuesto 23	Metanosulfonato de (S)-2,4-dicloro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol

[Tabla 20]

Compuesto	Nombre del compuesto
Compuesto 24	(S)-4-fluoro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol
Compuesto 25	Metanosulfonato de (S)-2-fluoro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol
Compuesto 26	Metanosulfonato de (S)-6,7-dimetoxi-2,4-dimetil-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol

Ejemplo 2

5 Acción inhibitoria de la actividad de NFκB

La acción del compuesto alcaloide fenantroindolizidina de la presente invención de la actividad de NFκB se estudió en un ensayo de luciferasa. Células de cáncer de colon humano SW480 se transfectaron con el plásmido pNFκB-Luc (Stratagene), que es un vector indicador donde un elemento sensible a NFκB (NRE) que es una repetición de cinco veces en tándem se han integrado en el gen de la luciferasa en dirección 5', usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen Corporation) de acuerdo con el procedimiento operativo adjunto. Posteriormente, las células se cultivaron en medio RPMI-1640 que contenía FBS al 10 %, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina, y 0,5 mg/ml de G418 para producir células SW480 que tienen el gen de la luciferasa, cuya expresión está regulada mediante NRE, introducido de manera estable en el mismo (células SW480/NRE-Luc). Del mismo modo, células SW480 se transfectaron con el vector pGL3-Control (Promega Corporation), que es un vector indicador donde el promotor SV40 se ha integrado en el gen de la luciferasa en dirección 5', para producir células SW480 que tienen el gen de la luciferasa, cuya expresión está regulada mediante el promotor SV40, introducido de manera estable en el mismo (células SW480/SV40-Luc). Las células SW480/NRE-Luc o las células SW480/SV40-Luc se suspendieron en un medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 %, 100 U/ml de penicilina, y 100 µg/ml de estreptomina (% FBS/RPMI1640 al 10 %), y después se sembraron en una microplaca de 96 pocillos, seguido por cultivo en condiciones de CO₂ al 5 % y a 37 °C (5000 células/pocillo). Tras cultivar durante la noche, se añadió el compuesto de la presente invención, seguido de cultivo durante una hora. Además, se añadieron 50 ng/ml de TNFα (Sigma-Aldrich Corporation), seguido de cultivo durante cuatro horas. Posteriormente, se añadió un reactivo Steady-Glo del ensayo de la luciferasa (Promega Corporation), y la intensidad luminiscente se detectó mediante SpectraMax M5e (Molecular Devices, Inc.) para medir la actividad intracelular de la luciferasa. Debe reseñarse que la acción del compuesto de la presente invención sobre la actividad de NFκB o la actividad del promotor SV40 se mostró por los valores de la CI₅₀ (la concentración de compuesto de ensayo necesaria para inhibir en un 50 % la inducción de la expresión de la luciferasa). Los resultados se muestran a continuación.

30

[Tabla 21]

Compuesto	Actividad inhibitoria de NFκB CI ₅₀ (ng/ml)	Actividad inhibitoria del promotor SV40 CI ₅₀ (ng/ml)
Compuesto 1	667,7	>10000
Compuesto 2	1,0	>1000
Compuesto 3	172,6	>10000
Compuesto 4	285,7	>10000
Compuesto 5	27,0	> 100
Compuesto 6	1924,2	> 10000
Compuesto 7	468,0	> 10000
Compuesto 8	8,4	> 10000
Compuesto 9	521,6	> 10000
Compuesto 10	4,1	> 100
Compuesto 11	1,2	> 10
Compuesto 12	18,1	> 10000
Compuesto 13	48,4	> 10000
Compuesto 14	4,7	> 1000
Compuesto 15	2,0	> 10000
Compuesto 21	5,4	> 1000
Compuesto 22	0,41	> 100
Compuesto 25	1,6	> 1000

Compuesto	Actividad inhibidora de NFκB CI ₅₀ (ng/ml)	Actividad inhibidora del promotor SV40 CI ₅₀ (ng/ml)
Compuesto 26	59,7	> 10000
PDTC	2400	> 10000

Como se muestra anteriormente, el compuesto alcaloide fenantroindolizidina de la presente invención mostró una potente actividad inhibidora sobre la actividad de NFκB. Aunque el ditiocarbamato de pirrolidina (PDTC), que es conocido por tener una actividad inhibidora de NFκB, se utilizó como fármaco de control positivo en el presente experimento, todos los compuestos de la presente invención estudiados mostraron una actividad inhibidora de NFκB más intensa que PDTC. Mientras tanto, se demostró que estos compuestos no afectaban la actividad del promotor SV40, indicando que actuaban específicamente sobre NFκB.

Ejemplo 3

Acción inhibidora sobre la proliferación de células cancerosas

Se estudió acción del compuesto alcaloide fenantroindolizidina de la presente invención sobre la proliferación de células de cáncer de colon humano SW480, células HT-29, y células de cáncer de pulmón no microcítico A549. Las células SW480 se suspendieron en FBS/RPMI1640 al 10 % y posteriormente se sembraron en una microplaca de 96 pocillos, seguido por cultivo en CO₂ al 5 % y a 37 °C (2000 células/pocillo). Las células A549 y las células HT-29 se suspendieron, cada una de ellas, en medio DMEM que contenía FBS al 10 %, 100 U/ml de penicilina, y 100 µg/ml de estreptomicina (FBS/DMEM al 10 %) y un medio DMEM F-12 HAM que contenía FBS al 10 %, 100 U/ml de penicilina, y 100 µg/ml de estreptomicina (FBS/DMEM F-12 HAM al 10 %), y después se sembraron en microplacas de 96 pocillos, seguido por cultivo en CO₂ al 5 % y a 37 °C (1000 células/pocillo). Tras cultivar durante la noche, se añadió el compuesto de la presente invención, seguido por un cultivo adicional durante 48 horas (células SW480) y 96 horas (células A549 y células HT-29). Tras el cultivo, el número de células viables se contó usando TetraColor ONE (Seikagaku Corporation) de acuerdo con el procedimiento operativo adjunto. Los resultados se expresaron en forma de la concentración de compuesto de ensayo necesaria para inhibir en un 50 % la proliferación de las células (CI₅₀).

[Tabla 22]

Compuesto	Acción inhibidora de la proliferación de SW480 CI ₅₀ (ng/ml)	Acción inhibidora de la proliferación de HT-29 CI ₅₀ (ng/ml)	Acción inhibidora de la proliferación de A549 CI ₅₀ (ng/ml)
Compuesto 1	1969,2	637,0	560
Compuesto 2	3,6	4,7	2,5
Compuesto 3	405,3	140,4	107,5
Compuesto 4	503,0	218,2	152,2
Compuesto 5	5,0	2,3	0,5
Compuesto 6	3123,5	839,0	757,0
Compuesto 7	2340,6	243,0	265,0
Compuesto 8	26,7	46,9	19,3
Compuesto 9	1955,0	184,0	350,2
Compuesto 10	6,7	0,47	0,27
Compuesto 11	3,8	0,62	0,024
Compuesto 12	50,4	50,4	12,7
Compuesto 13	38,7	260,5	48,2
Compuesto 14	15,4	12,1	2,1
Compuesto 15	4,2	56,6	34,0
Compuesto 21	6,7	6,8	8,0
Compuesto 22	0,60	4,1	0,71
Compuesto 25	3,1	7,0	2,6
Compuesto 26	32,1	50,0	100,2

Como se muestra anteriormente, el compuesto alcaloide fenantroindolizidina de la presente invención mostró una potente acción inhibidora sobre la proliferación de células SW480, células HT-29, y células A549.

Ejemplo 4

Efecto antitumoral en ratones trasplantados con células de fibrosarcoma Meth A

- 5 El efecto antitumoral del compuesto alcaloide fenantroindolizidina de la presente invención in vivo se estudió usando ratones trasplantados con células de fibrosarcoma Meth A de ratón. Las células Meth A se trasplantaron de forma subcutánea en la región inguinal de ratones BALB/c macho de 7 semanas de edad ($2,5 \times 10^5$ células/ratón). Posteriormente, en los días 1, 5, y 9, el compuesto de la presente invención se administró por vía intravenosa. Se administró suero salino fisiológico como disolvente a un grupo control. El día 21 después del trasplante de células, el tumor se extirpó y se midió su peso, y posteriormente se obtuvo una tasa de inhibición del crecimiento tumoral IR (%) mediante la siguiente fórmula.

$$15 \quad \text{Tasa de inhibición del crecimiento tumoral IR (\%)} = (1 - \frac{\text{el peso del tumor en el grupo de administración}}{\text{el peso del tumor en un grupo de control}}) \times 100$$

Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 23]

Compuesto	Dosis total (mg/kg)	Tasa de inhibición del crecimiento tumoral IR (%)
Compuesto 11	25	52,1**
	50	64,6**
Compuesto 12	25	25,3
	50	58,8**
Compuesto 13	25	45,6*
	50	31,5

*P < 0,05, **P < 0,01; una diferencia significativa en la comparación con un disolvente (prueba de Dunnett)

- 20 Como se muestra anteriormente, se mostró que el compuesto alcaloide fenantroindolizidina de la presente invención in vivo mostraba un efecto antitumoral en ratones trasplantados con células de fibrosarcoma Meth A de ratón.

Ejemplo 5

25 Efecto antitumoral en ratones trasplantados con células de cáncer de colon humano HCT116

- 30 El efecto antitumoral del compuesto alcaloide fenantroindolizidina de la presente invención in vivo se estudió usando ratones trasplantados con células de cáncer de colon humano HCT116. Las células HCT116 se trasplantaron de forma subcutánea en la región inguinal de ratones BALB/c macho de 6 semanas de edad (2×10^6 células/ratón). En los días de 1 a 5 y en los días 8 a 12 después del momento donde el volumen tumoral estimado obtenido mediante $1/2ab^2$ (a y b indican el eje mayor y el eje menor del tumor, respectivamente) alcanzó aproximadamente 100 mm^3 (día 0), se administró el compuesto de la presente invención (mediante administración intraperitoneal). Se administró una solución de glucosa al 5 % como disolvente a un grupo control. En el día 21, el tumor se extirpó y se midió su peso, y a continuación se calculó la tasa de inhibición de la proliferación tumoral IR (%). Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 24]

Compuesto	Dosis total (mg/kg)	Tasa de inhibición del crecimiento tumoral IR (%)
Compuesto 16	100	35,7***
	200	48,7***

*P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001; una diferencia significativa en la comparación con un disolvente (prueba de Dunnett)

- 40 Como se muestra anteriormente, se mostró que el compuesto alcaloide fenantroindolizidina de la presente invención in vivo mostraba un efecto antitumoral en ratones trasplantados con células de cáncer de colon humano HCT116.

Ejemplo 6

45 Efecto antitumoral en ratones trasplantados con células de leucemia promielocítica humana HL-60

- 50 El efecto antitumoral del compuesto alcaloide fenantroindolizidina de la presente invención in vivo se estudió usando ratones trasplantados con células de leucemia promielocítica humana HL-60. Las células HL-60 se trasplantaron de forma subcutánea en la región inguinal de ratones BALB/c macho de 6 semanas de edad (2×10^6 células/ratón). En

los días 1, 5, y 9 después del momento donde el volumen tumoral alcanzó aproximadamente 100 mm³ (día 0), el compuesto de la presente invención se administró por vía intravenosa. Se administró una solución de glucosa al 5 % como disolvente a un grupo control. En el día 15, el tumor se extirpó y se midió su peso, y a continuación se calculó la tasa de inhibición del crecimiento tumoral IR (%). Como resultado, como se muestra en la Fig. 1, se mostró que el compuesto alcaloide fenantroindolizidina de la presente invención in vivo mostraba un efecto antitumoral en ratones trasplantados con células de leucemia promielocítica humana HL-60. Se descubrió que las tasas de inhibición del crecimiento tumoral IR (%) en los grupos que recibieron dosis totales de 50 y 100 mg/kg del compuesto fueron, respectivamente, un 57,4 % ($p < 0,01$ vs. grupo control) y 96,8 % ($p < 0,001$ vs. grupo control), respectivamente.

10 Ejemplo 7

Efecto antiinflamatorio en ratones con edema de oreja inducido con TPA

15 El efecto antiinflamatorio del compuesto alcaloide de fenantroindolizidina de la presente invención in vivo se estudió usando ratones con edema de oreja inducido con 12-miristato-13-acetato de forbol (TPA). El compuesto 11, un compuesto de la presente invención, se administró por vía intraperitoneal a ratones ICR macho de 6 semanas de edad, y después de 30 minutos, se aplicó TPA (Sigma-Aldrich Corporation) disuelto en acetona a la parte delantera y posterior de la oreja derecha de los ratones (5 µg/oreja). Cuatro horas después de la aplicación de TPA, se midió el grosor de la aurícula con un calibre analógico para medida del espesor (Ozaki Mfg Co. Ltd.). Se administró una solución de glucosa al 5 % como disolvente a un grupo control. Como resultado, como se muestra en la Fig. 2, se mostró que el compuesto 11, un compuesto alcaloide de fenantroindolizidina de la presente invención, mostró un efecto antiinflamatorio al inhibir el edema de oreja inducido con TPA de una forma dependiente de la dosis.

25 Ejemplo 8

25

Ensayo de toxicidad en animales

30 Para analizar la toxicidad del compuesto alcaloide de fenantroindolizidina de la presente invención en animales, el compuesto de la presente invención se administró por vía intravenosa a ratones que habían recibido un trasplante de células de fibrosarcoma de ratón Meth A (las dosis totales fueron 25 y 50 mg/kg) en los días 1, 5, y 9 después del día del trasplante (día 0), y sus efectos sobre la supervivencia de los ratones se observó durante tres semanas desde el inicio de la administración. Asimismo, la toxicidad en ratones de compuestos alcaloides de fenantroindolizidina conocidos, concretamente, (12aS,13S)-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol (compuesto conocido 1; consultar el documento WO 01/023384 y el (12aS,13S)-3,6,7-trimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-13-diol (compuesto conocido 2: véase Planta Med., 2002, 68: 186-188), se estudió de forma simultánea. Se administró suero salino fisiológico como disolvente a un grupo control. Los resultados se muestran en las siguientes tablas.

[Tabla 25]

Compuesto	Dosis total (mg/kg)	Tasa de mortalidad
Disolvente	0	0/5
Compuesto conocido 1	25	0/5
	50	5/5
Compuesto conocido 2	25	2/5
	50	5/5
Compuesto 1	25	0/5
	50	0/5
Compuesto 3	50	0/5
	25	0/5
Compuesto 5	50	0/5
	25	0/5
Compuesto 6	50	0/5
	25	0/5
Compuesto 8	50	0/5
	25	0/5
Compuesto 9	50	0/5
	25	0/5
Compuesto 10	50	0/5
	25	0/5
Compuesto 11	50	0/5
	25	0/5
Compuesto 12	50	0/5
	25	0/5

40

[Tabla 26]

Compuesto	Dosis total (mg/kg)	Tasa de mortalidad
Compuesto 13	25	0/5
	50	0/5
Compuesto 15	25	0/5
	50	0/5

5 Como se muestra anteriormente, sobrevivieron todos los ratones del grupo que recibieron el compuesto de la presente invención. Por otra parte, murieron todos los ratones del grupo que recibió una administración de 50 mg/kg de los compuestos alcaloides de fenantroindolizidina conocidos (compuestos conocidos 1 y 2). Especialmente, con el compuesto conocido 2, también murieron algunos de los ratones del grupo que recibió 25 mg/kg del compuesto. De los resultados anteriores, se muestra que el compuesto alcaloide de fenantroindolizidina de la presente invención tiene una toxicidad reducida en animales, en comparación con los compuestos conocidos 1 y 2.

10 Ejemplo 9

Producción de comprimidos

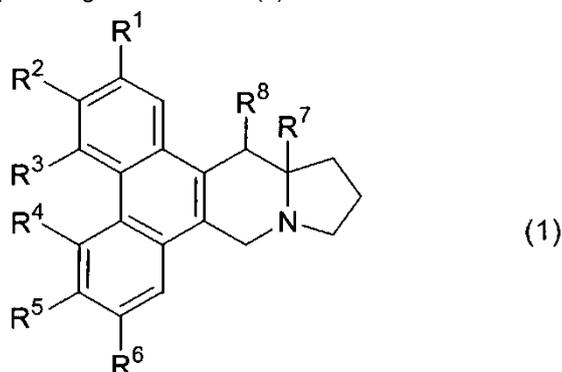
15 Se mezclaron los componentes que se indican a continuación, y la mezcla resultante se comprimó para formar comprimidos.

[Tabla 27]

Compuesto 16	100 mg
Lactosa	100 mg
almidón de patata	39 mg
Celulosa microcristalina	30 mg
Silicato de aluminio sintético	30 mg
Estearato de calcio	1 mg
Total (por comprimido)	300 mg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) o una sal del mismo:



5 donde

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con un número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alquiloxi con un número de átomos de carbono de 1 a 6, o un átomo de halógeno;

R^2 representa un grupo hidroxilo, o un grupo alquiloxi con un número de átomos de carbono de 1 a 6;

10 R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con un número de átomos de carbono de 1 a 6, o un átomo de halógeno;

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloxi con un número de átomos de carbono de 1 a 6;

15 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquiloxi con un número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo metilendioxi formado junto con R^6 , o un grupo isopropilendioxi formado junto con R^6 ;

R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquiloxi con un número de átomos de carbono de 1 a 6, o un grupo metilendioxi formado junto con R^5 o un grupo isopropilendioxi formado junto con R^5 ;

R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con un número de átomos de carbono de 1 a 6; y

20 R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, o un grupo alquilcarboniloxi con un número de átomos de carbono de 1 a 6;

con la condición de que se excluyan los siguientes casos:

el caso donde R^1 , R^3 , R^4 y R^7 son átomos de hidrógeno; R^2 y R^8 son grupos hidroxilo y R^5 y R^6 son grupos metoxi;

25 el caso donde R^1 , R^3 , R^4 y R^7 son átomos de hidrógeno, R^2 , R^5 y R^6 son grupos metoxi, y R^8 es un grupo hidroxilo;

el caso donde R^1 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno y R^2 , R^5 y R^6 son grupos metoxi;

el caso donde R^1 , R^3 , R^4 y R^7 son átomos de hidrógeno, R^2 , R^5 y R^8 son grupos hidroxilo, y R^6 es un grupo metoxi;

30 el caso donde R^1 , R^3 , R^4 y R^7 son átomos de hidrógeno, R^2 y R^6 son grupos metoxi, y R^5 y R^8 son grupos hidroxilo;

el caso donde R^1 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno, R^2 y R^6 son grupos metoxi, y R^5 es un grupo hidroxilo;

el caso donde R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son grupos metoxi y R^3 , R^4 , R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno;

35 el caso donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son grupos metoxi y R^3 , R^6 , R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno;

el caso donde R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son grupos metoxi, R^3 , R^4 y R^7 son átomos de hidrógeno, y R^8 es un grupo hidroxilo;

el caso donde R^1 y R^2 son grupos metoxi, R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno y R^5 es un grupo hidroxilo;

40 el caso donde R^1 , R^2 y R^5 son grupos metoxi, y R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno;

el caso donde R^1 , R^2 y R^5 son grupos metoxi, R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son átomos de hidrógeno, y R^8 es un grupo hidroxilo;

el caso donde R^1 , R^2 y R^5 son grupos metoxi, R^3 , R^4 , R^6 , y R^8 son átomos de hidrógeno, y R^7 es un grupo metilo;

45 el caso donde R^1 , R^2 , y R^5 son grupos metoxi, R^3 , R^4 y R^6 son átomos de hidrógeno, R^7 es un grupo metilo y R^8 es un grupo hidroxilo;

el caso donde R^1 , R^2 y R^6 son grupos metoxi, R^3 , R^4 , R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno, y R^5 es un grupo hidroxilo;

50 el caso donde R^1 , R^2 y R^4 son grupos metoxi, R^3 , R^6 , R^7 , y R^8 son átomos de hidrógeno, y R^5 es un grupo hidroxilo;

el caso donde R^1 , R^5 , y R^6 son grupos metoxi, R^2 y R^8 son grupos hidroxilo, y R^3 , R^4 , y R^7 son átomos de hidrógeno;

el caso donde R^1 es un grupo isopropiloxi, R^2 y R^5 son grupos metoxi, y R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 son átomos de

hidrógeno;

el caso donde R¹ y R⁵ son grupos metoxi, R² es un grupo isopropiloxi, y R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ son átomos de hidrógeno;

5 el caso donde R¹ y R² son grupos metoxi, R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ son átomos de hidrógeno, y R⁵ es un grupo isopropiloxi;

el caso donde R¹ y R⁵ son grupos metoxi, R² es un grupo hidroxilo, y R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ son átomos de hidrógeno;

el caso donde R¹ y R² son grupos metoxi, y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son átomos de hidrógeno;

10 el caso donde R¹, R³, R⁴ y R⁷ son átomos de hidrógeno, R², R⁵ y R⁶ son grupos metoxi, y R⁸ es un grupo acetoxi;

el caso donde R¹, R³, R⁴, y R⁸ son átomos de hidrógeno, R², R⁵ y R⁶ son grupos metoxi, y R⁷ es un grupo metilo;

el caso donde R¹, R², R⁵ y R⁶ son grupos metoxi, R³, R⁴, y R⁷ son átomos de hidrógeno, y R⁸ es un grupo acetoxi; y

15 el caso donde R¹, R², y R⁵ son grupos metoxi, R³, R⁴, R⁶ y R⁷ son átomos de hidrógeno, y R⁸ es un grupo acetoxi.

2. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un átomo de cloro o un átomo de flúor;

20 R² representa un grupo hidroxilo o un grupo metoxi;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de cloro o un átomo de flúor;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi;

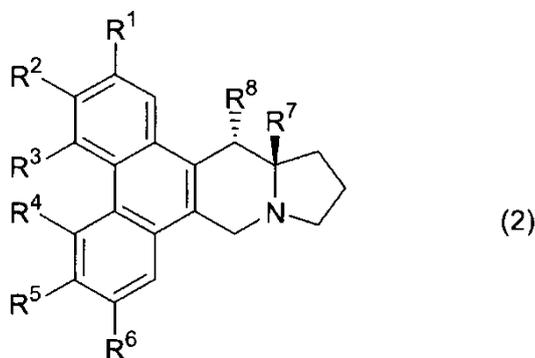
R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo o un grupo metilendioxi formado junto con R⁶ o un grupo isopropilidendioxi formado junto con R⁶;

25 R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo metilendioxi formado junto con R⁵ o un grupo isopropilidendioxi formado junto con R⁵;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y

R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo acetoxi.

30 3. El compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde el compuesto está representado por la fórmula (1) tiene una conformación representada por la siguiente fórmula (2):



35 donde, los grupos R¹ a R⁸ son iguales a los descritos anteriormente.

4. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, donde R⁸ de la fórmula (2) es un átomo de hidrógeno.

40 5. Un compuesto o sal del mismo seleccionado del grupo que consiste en:

(12aS, 13S)-5,6,7-trimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol;

(12aR, 13R)-5,6,7-trimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol;

(12aS, 13S)-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol;

45 (12aS, 13S)-6-fluoro-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol;

(12aS, 13S)-3-hidroxi-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-13-il éster del ácido acético;

6,7-dimetoxi-12a-metil-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol;

(S)-13-amino-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol;

50 (12aS, 13S)-6,7-metilendioxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol;

(12aS, 13S)-6,7-isopropilidendioxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol;

(12aS, 13S)-6,7-dietoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3,13-diol;

(S)-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol;

(R)-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol;

(S)-6,7-metlendioxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol;
 (S)-6,7-dietoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol;
 (12aS,13S)-2,3-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-6,13-diol;
 (S)-2-cloro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol;
 5 (S)-4-cloro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol;
 (S)-2,4-dicloro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol;
 (S)-4-fluoro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol;
 (S)-2-fluoro-6,7-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol; y
 10 (S)-6,7-dimetoxi-2,4-dimetil-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-9a-aza-ciclopenta[b]trifenileno-3-ol.

6. Una medicina que comprende el compuesto o la sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como principio activo.

7. Un inhibidor de NFκB que comprende el compuesto o la sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como principio activo.

8. Un agente preventivo o terapéutico para enfermedades asociadas con una actividad acelerada de NFκB que comprende el compuesto o la sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como principio activo,

20 donde dichas enfermedades asociadas con una actividad acelerada de NFκB se seleccionan entre cáncer, resistencia contra los agentes anticancerosos; enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, osteoartritis, dermatitis atópica, asma bronquial, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades cardiovasculares tales como patología isquémica y restenosis vascular después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA); fibrosis pulmonar; diabetes; enfermedades autoinmunes; enfermedad vírica; enfermedad de Alzheimer; icorremia; y síndrome metabólico.

9. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un método de tratamiento o prevención del cáncer.

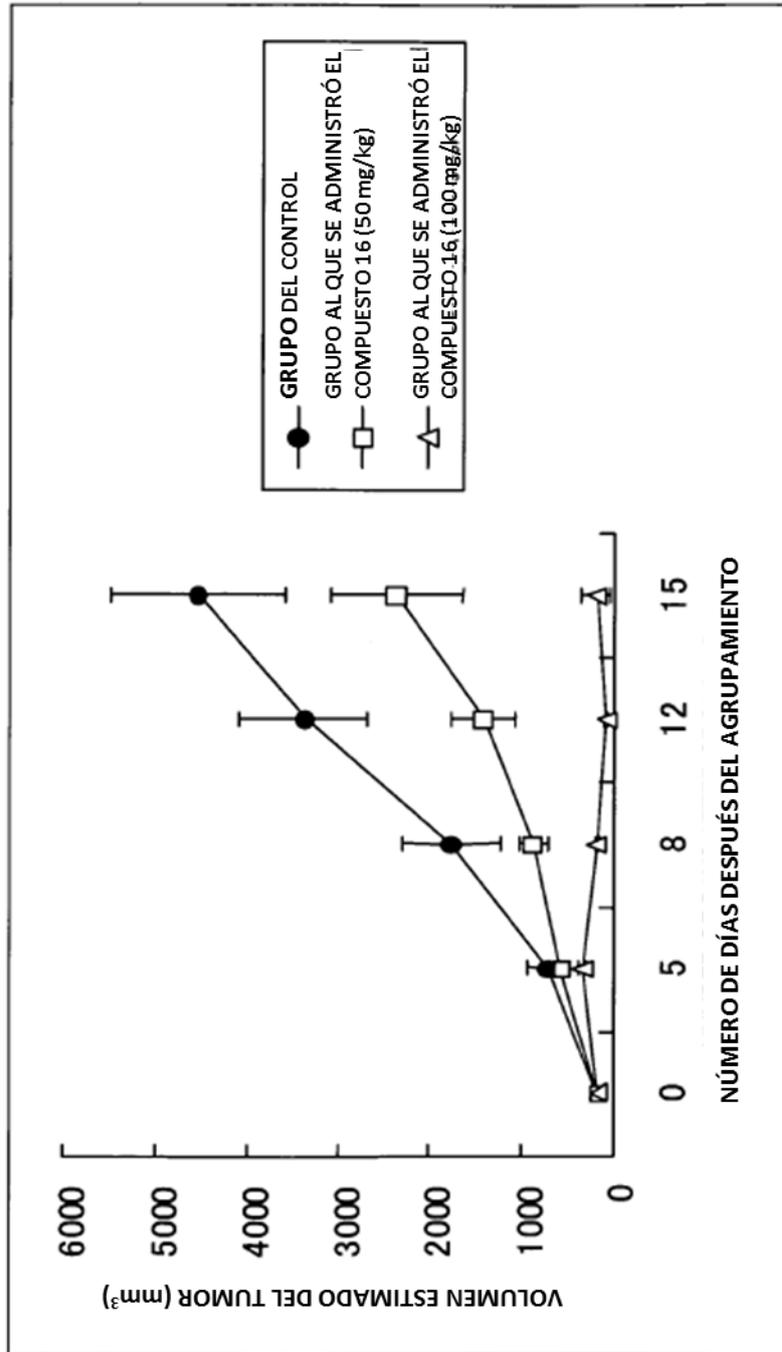
30 10. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un portador farmacéuticamente aceptable.

35 12. Uso del compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 para la producción de un agente preventivo o terapéutico para enfermedades asociadas con una actividad acelerada de NFκB seleccionadas entre cáncer; resistencia contra los agentes anticancerosos; enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, osteoartritis, dermatitis atópica, asma bronquial, psoriasis, y enfermedad inflamatoria del
 40 intestino; enfermedades cardiovasculares tales como patología isquémica y restenosis vascular después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA); fibrosis pulmonar; diabetes; enfermedades autoinmunes; enfermedad vírica; enfermedad de Alzheimer; icorremia; y síndrome metabólico.

45 13. Uso del compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de un agente anticanceroso.

14. Uso del compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de un agente preventivo o terapéutico para enfermedades inflamatorias.



[Fig. 1]

[Fig. 2]

