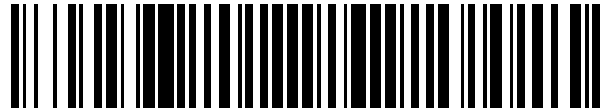


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 248**

51 Int. Cl.:

**C07D 303/38** (2006.01)

**C07D 307/93** (2006.01)

**A61K 31/365** (2006.01)

**A61K 31/336** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2011 E 11739028 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2595972**

54 Título: **Lactonas tricíclicas para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**19.07.2010 SE 1050815**

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

**07.12.2015**

73 Titular/es:

**GLACTONE PHARMA DEVELOPMENT AB  
(100.0%)  
Kullagatan 8  
252 20 Helsingborg, SE**

72 Inventor/es:

**GIDLÖF, RITHA;  
JOHANSSON, MARTIN;  
STERNER, OLOV y  
MUÑOZ, EDUARDO**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 553 248 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

Lactonas tricíclicas para el tratamiento del cáncer.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos tricíclicos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y a un procedimiento para tratar o aliviar afecciones, en particular el cáncer, mediante la utilización de tales compuestos.

10

**Antecedentes**

La IL-6 es una citocina pleiotrópica con un amplio intervalo de actividades biológicas en los campos de la regulación inmune, hematopoyesis, inflamación y oncogénesis. Es producida por numerosos tipos celulares, y actúa sobre una población grande y diversa de células y tejidos. La unión de IL-6 al receptor de IL-6 conduce al reclutamiento y formación de complejo de dos moléculas de gp130 en la membrana celular. La dimerización intracelular de dos proteínas gp130 recluta miembros de la familia Janus de tirosina cinasas (JAK) al complejo, permitiendo la transfosforilación. Las JAKs fosforilan subsiguientemente dianas adicionales, incluyendo el receptor de gp130, cuya fosforilación es necesaria para la fosforilación y activación de los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT), principalmente STAT3 y STAT1. La activación de los STAT conduce a la formación de complejos de STAT estables debido a la homo- o heterodimerización. La fosforilación y dimerización de la proteína STAT también expone su señal de localización nuclear, conduciendo a translocación del complejo hacia el núcleo para la unión a la región promotora de genes diana, incluyendo ciclina D, c-myc, p21, p27, Bcl-2 y VEGF.

15

20

25

30

En un organismo sano, IL-6 se expresa a niveles bajos controlados por una red compleja que comprende por ejemplo glucocorticoides y catecolaminas. Sin embargo, cada vez más pruebas indican papeles patológicos para IL-6 en diversos estados mórbidos, incluyendo enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias y neoplásico. Estas afecciones se acoplan para la activación potenciada de la ruta de señalización de IL-6, y puede surgir la producción no controlada a partir de los genes diana de IL-6 debido a mutaciones en una o varias etapas/proteínas diferentes en la ruta. Normalmente, la activación de STAT3 está fuertemente regulada, y las proteínas STAT3 activadas son desfosforiladas mediante fosfatasas y transportadas fuera del núcleo. STAT3 aberrante y desregulada promueve la proliferación celular y la supervivencia celular en tumores tanto sólidos como hematológicos, incluyendo linfoma y leucemia de mama, pulmón, cerebro, colon, próstata.

35

40

También, la ruta de señalización de IL-6 está acoplada a las rutas de señalización de Ras/MAPK- y PI3K. Estas son las principales rutas de señalización que regulan, por ejemplo, la proliferación, supervivencia y diferenciación de células, y frecuentemente mutan en una variedad de enfermedades humanas, incluyendo cáncer y enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, la regulación aberrante del factor de transcripción NF- $\kappa$ B en la ruta de PI3K está asociada con el desarrollo y progresión de cáncer, así como en la resistencia a la quimioterapia. Además, hay interacciones significativas (comunicación cruzada) entre NF- $\kappa$ B y STAT3, incluyendo genes que solapan, co-transcripción y co-localización, y de ese modo, NF- $\kappa$ B y STAT3 cooperan para promover el desarrollo de varios cánceres.

45

(-)-Galiellalactona es un producto natural aislado de hongos que habitan en la madera con inhibición submicromolar de la señalización de IL-6/STAT3.

Nussbaum et al dan a conocer en Eur. J. Org. Chem. 2004, 2783-2790 la modificación de grupos funcionales individuales de (-)-galiellalactona. Sin embargo, la mayoría de los análogos resultantes resultaron ser inactivos o menos activos que (-)-galiellalactona.

Weidler et al dan a conocer en FEBS Letters 2000, 484, 1-6 que el efecto biológico de (-)-galiellalactona es debido supuestamente a la inhibición directa de la unión de los dímeros de STAT3 a sus elementos reguladores.

La patente US nº 6.512.007 describe el uso de *galiella lactona* como una sustancia farmacéutica para el tratamiento de, por ejemplo, procesos inflamatorios.

55

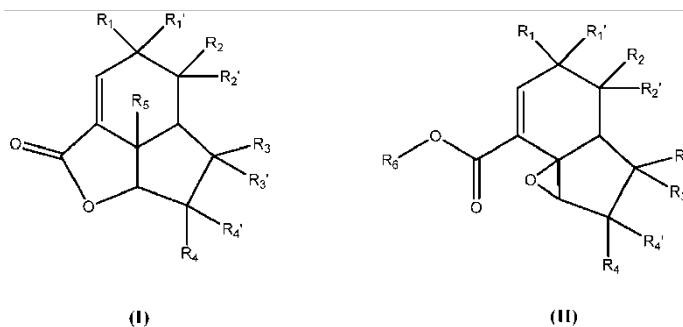
Los tratamientos para la prevención, revocación o reducción de enfermedades como por ejemplo cáncer son insuficientes de muchas maneras. Por tanto, se desean compuestos eficaces que modulen o inhiban la señalización de IL-6/STAT y/o la señalización de PI3K/NF- $\kappa$ B descritas anteriormente.

60 **Sumario**

La presente invención busca mitigar, aliviar, evitar o eliminar al menos una, tal como una o más, de las deficiencias identificadas anteriormente.

En consecuencia, se proporciona, según un aspecto de la invención, un compuesto, que se puede representar por las fórmulas generales (I) o (II)

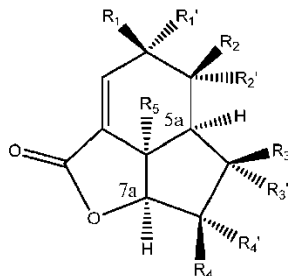
65



5 en las que  $R_1$  y  $R_1'$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, y alquileo de C0-1-arilo;  $R_2$  y  $R_2'$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, y alquileo de C0-1-arilo;  $R_3$  y  $R_3'$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, y alquileo de C0-1-arilo;  $R_4$  y  $R_4'$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, y alquileo de C0-1-arilo;  $R_5$  se selecciona del grupo que consiste en O-alquilo de C0-5, O-fluoroalquilo de C1-5, OC(O)alquilo de C1-5, O-alquileo de C2-3N(alquilo de C0-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C0-5 puede ser igual o diferente, NH-alquilo de C0-5, N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, N(alquilo de C0-5)C(O)alquilo de C1-5, NHarilo, NHheteroarilo, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros que está conectado vía un heteroátomo sustituible de dicho heterociclo no aromático, S-alquilo de C0-5, S(O)alquilo de C0-5, SO<sub>2</sub>-alquilo de C0-5, y N(alquilo de C0-C3)SO<sub>2</sub>-alquilo de C1-C5;  $R_6$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, fluoroalquilo de C1-5, y un carbociclo no aromático de C3-8; al menos uno de  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$  y  $R_4'$  comprende un átomo de carbono; y dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros, o un heteroarilo de 6 miembros; como una base libre, un ácido en su forma protonada no cargada, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal del mismo, un diastereómero puro, un enantiómero puro, una mezcla diastereomérica, una mezcla racémica, una mezcla escalémica, una forma tautomérica correspondiente que resulta de un desplazamiento de hidrógeno entre dos heteroátomos y/o la forma tautomérica correspondiente que resulta de una tautomerización cetoenólica.

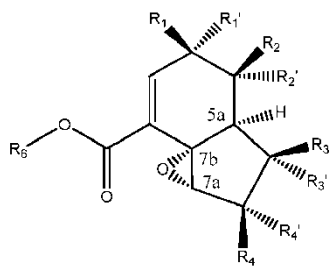
Según otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que la estereoquímica relativa o absoluta de  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$  y los átomos de hidrógeno en las posiciones 5a y 7a del compuesto de fórmula (I) es

25



Según aún otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que la estereoquímica relativa o absoluta de  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ , el átomo de hidrógeno en la posición 5a y el átomo de oxígeno en la posición 7a y 7b del compuesto de fórmula (II) es

30



Según aún otro aspecto, al menos uno de  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$  y  $R_4'$  se puede seleccionar del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, arilo, y CH<sub>2</sub>arilo.

35

Según aún otro aspecto, al menos uno de  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$  y  $R_4'$  se puede seleccionar del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, arilo, y CH<sub>2</sub>arilo.

Según aún otro aspecto, al menos uno de  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$  y  $R_4'$  se puede seleccionar del grupo que consiste en alquilo de C1-5, arilo, y  $CH_2$ arilo.

5 Según aún otro aspecto, al menos uno de  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$  y  $R_4'$  se puede seleccionar del grupo que consiste en alquilo de C1-5, arilo, y  $CH_2$ arilo.

Según aún otro aspecto, al menos uno de  $R_4$  y  $R_4'$  se puede seleccionar del grupo que consiste en alquilo de C1-5, arilo, y  $CH_2$ arilo.

10 Según aún otro aspecto, uno o ambos de  $R_4$  y  $R_4'$  pueden ser H.

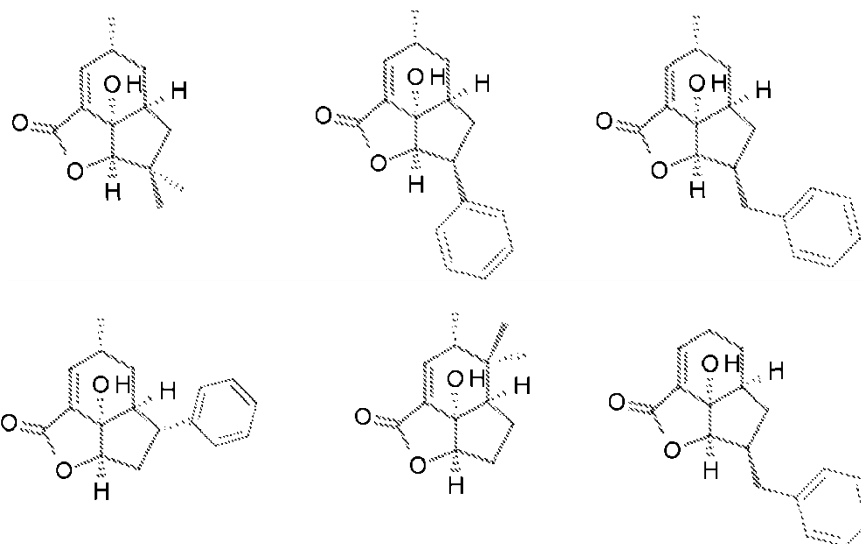
Según aún otro aspecto, ambos de  $R_1$  y  $R_1'$  pueden ser H, o uno de  $R_1$  y  $R_1'$  puede ser H y el otro de  $R_1$  y  $R_1'$  puede ser metilo.

15 Según aún otro aspecto,  $R_6$  puede ser alquilo de C1-5 y  $R_5$  puede ser OH, O-alquilo de C1-5, O-fluoroalquilo de C1-5, o  $OC(O)$ alquilo de C1-5.

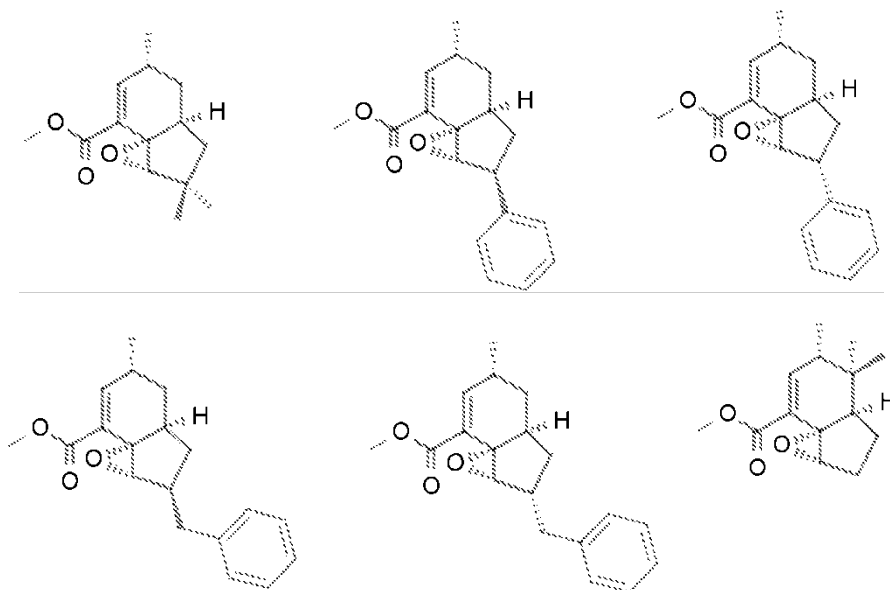
20 Según aún otro aspecto,  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$  y  $R_4'$  se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, arilo, y  $CH_2$ -arilo;  $R_5$  puede ser OH, NH-alquilo de C0-5, NHarilo o NHheteroarilo; y  $R_6$  puede ser alquilo de C1-5.

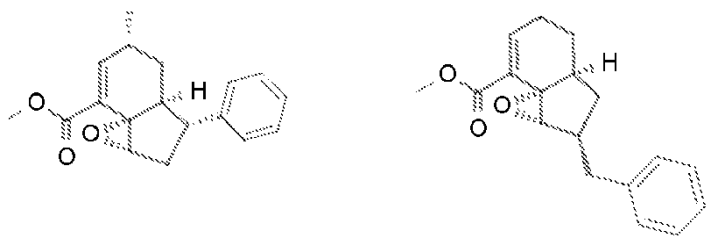
Según aún otro aspecto, el compuesto de fórmula (I) o (II) se puede seleccionar del grupo que consiste en

25



30





en los que la estereoquímica indicada es estereoquímica relativa.

5

Según todavía otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I) o (II) puede estar en una forma cristalina.

Según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que puede comprender un compuesto de fórmula (I) o (II) y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

Según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que puede comprender un compuesto de fórmula (I) o (II) y al menos algún otro agente terapéutico.

15

Según todavía otro aspecto de la invención, el al menos algún otro agente terapéutico se puede seleccionar del grupo que consiste en Abraxano, Aldesleucina, Alemtuzumab, Ácido Aminolevulínico, Anastrozol, Aprepitant, Trióxido de Arsénico, Azacitidina, Hidrocloruro de Bendamustina, Bevacizumab, Bexaroteno, Bortezomib, Bleomicina, Cabazitaxel, Capecitabina, Carboplatino, Cetuximab, Cisplatino, Clofarabina, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dasatinib, Hidrocloruro de Daunorrubicina, Decitabina, Degarelix, Denileucina Diftitox, Hidrocloruro de Dexrazoxano, Docetaxel, Hidrocloruro de Doxorrubicina, Liposoma de Hidrocloruro de Doxorrubicina, Eltrombopag Olamina, Hidrocloruro de Epirubicina, Hidrocloruro de Erlotinib, Etopósido, Fosfato de Etopósido, Everolimus, Exemestano, Filgrastim, Fosfato de Fludarabina, Fluorouracilo, Fulvestrant, Gefitinib, Hidrocloruro de Gemcitabina, Ibritumomab Tiuxetano, Mesilato de Imatinib, Imiquimod, Hidrocloruro de Irinotecán, Ixabepilona, Ditosilato de Lapatinib, Lenalidomida, Letrozol, Leucovorin Calcio, Acetato de Leuprolida, Citarabina Liposómica, Metotrexato, Nelarabina, Nilotinib, Ofatumumab, Oxaliplatino, Paclitaxel, Palifermina, Hidrocloruro de Palonosetrón,

20

25

Panitumumab, Hidrocloruro de Pazopanib, Pegaspargasa, Pemetrexed Disodio, Plerixafor, Pralatrexato, Hidrocloruro de Raloxifeno, Rasburicasa, Vacuna Bivalente de HPV Recombinante, Vacuna Cuadrivalente de HPV Recombinante, Rituximab, Romidepsina, Romiplostim, Sipuleucel-T, Tosilato de Sorafenib, Malato de Sunitinib, Talco, Citrato de Tamoxifeno, Temozolomida, Temequilimus, Talidomida, Hidrocloruro de Topotecán, Toremifeno, Tositumomab y Yodo I 131 Tositumomab, Trastuzumab, Sulfato de Vincristina, Vorinostat y Ácido Zoledrónico.

30

Según todavía otro aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (I) o (II), o composición farmacéutica que comprende cualquiera de estos, se puede usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la señalización de IL-6/STAT o de un trastorno relacionado con la señalización de PI3K/NF- $\kappa$ B.

35

Según todavía otro aspecto de la invención, el trastorno puede ser cáncer sólido, cáncer hematológico, tumor benigno, enfermedad hiperproliferativa, inflamación, enfermedad autoinmunitaria, rechazo de injerto o trasplante, función fisiológica retrasada de injertos o trasplantes, enfermedad neurodegenerativa o infección viral.

40

Según todavía otro aspecto de la invención, el trastorno puede ser sarcoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, tumor cerebral, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, cáncer pancreático, cáncer de cuello uterino, cáncer ovárico, melanoma, cáncer gástrico, carcinoma de células renales, cáncer endometrial, sarcoma, carcinoma hepatocelular, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, linfoma de células T cutáneo, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células grandes anaplásico, linfoma de Burkitt, mixoma cardíaco, enfermedad de Castleman, aterosclerosis, diabetes tipo 2, demencia, osteoporosis, hipertensión, arteriopatía coronaria, artritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, alergia, dermatitis atópica, lupus eritematoso sistémico, uveítis, EPOC, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus y lesión isquémica por reperfusión, hepatitis C, herpes, infecciones causadas por virus del herpes asociados a sarcoma de Kaposi (KSHV), infecciones relacionadas con el virus de Epstein-Barr, o psoriasis.

45

50

Según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un método para el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con la señalización de IL-6/STAT o de un trastorno relacionado con la señalización de PI3K/NF- $\kappa$ B, en el que se administra a un sujeto que necesite de tal tratamiento o prevención una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II), o una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II).

55

Además, en las reivindicaciones adjuntas y en la descripción detallada a continuación se describen características adicionales de diversas formas de realización de la invención.

## 5 Descripción detallada

Definiciones:

En el contexto de la presente solicitud e invención, se aplican las siguientes definiciones:

10 La expresión "sal de adición" pretende significar sales formadas mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácidos orgánicos o inorgánicos, o una base farmacéuticamente aceptable. El ácido orgánico puede ser, pero sin limitarse a, ácido acético, propanoico, metanosulfónico, bencenosulfónico, láctico, málico, cítrico, tartárico, succínico o maleico. El ácido inorgánico puede ser, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, bromhídrico, 15 sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico. La base puede ser, pero sin limitarse a, amoníaco e hidróxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos. La expresión "sal de adición" también comprende los hidratos y formas de adición de disolventes, tales como hidratos y alcoholatos.

20 Como se usa en la presente memoria, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo.

Como se usa en la presente memoria, "alquilo", usado solo o como un sufijo o prefijo, pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena tanto ramificado como lineal que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o si se proporciona un número específico de átomos de carbono, entonces se pretende ese número específico. Por ejemplo, "alquilo de C1-6" representa alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Cuando el 25 número específico que representa al grupo alquilo es el número entero 0 (cero), se pretende un átomo de hidrógeno como el sustituyente en la posición del grupo alquilo. Por ejemplo, "N(alquilo de C0)2" es equivalente a "NH2" (amino).

Como se usa en la presente memoria, "alquilenilo" o "alquileno", usado solo o como un sufijo o prefijo, pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o si se proporciona un número específico de átomos de carbono, entonces se pretende ese número específico. Por ejemplo, "alquilenilo de C1-6" o "alquileno de C1-6" representa alquilenilo o alquileno que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Cuando el número específico que representa el grupo alquilenilo o alquileno es el número entero 0 (cero), se pretende que un enlace una los grupos sobre los cuales está sustituido el grupo alquilenilo o alquileno. Por ejemplo, "NH(alquilenilo de C0)NH2" es equivalente a "NHNH2" (hidrazino). Como se usa en la 35 presente memoria, se pretende que los grupos unidos mediante un grupo alquilenilo o alquilenilo estén unidos al primero y al último carbono del grupo alquilenilo o alquilenilo. En el caso de metileno, el primer y el último carbono son el mismo. Por ejemplo, "H2N(alquilenilo de C2)NH2", "H2N(alquilenilo de C3)NH2", "N(alquilenilo de C4)", "N(alquilenilo de C5)" y "N(alquilenilo de C2)2NH" son equivalentes a 1,2-diaminoetano, 1,3-diaminopropano, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, respectivamente.

Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, y hexilo.

45 Los ejemplos de alquilenilo o alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, y butileno.

Como se usa en la presente memoria, "alcoxi" o "alquiloxi" pretende significar un grupo alquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, t-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi. De forma similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de 50 azufre.

Como se usan en la presente memoria, "fluoroalquilo", "fluoroalquilenilo" y "fluoroalcoxi", usados solos o como un sufijo o prefijo, se refieren a grupos en los que uno, dos, o tres de los hidrógenos unidos a cualquiera de los carbonos de los grupos alquilo, alquilenilo y alcoxi correspondientes están sustituidos por fluoro.

Ejemplos de fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo y 3-fluoropropilo.

60 Los ejemplos de fluoroalquilenilo incluyen, pero no se limitan a, difluorometileno, fluorometileno, 2,2-difluorobutileno y 2,2,3-trifluorobutileno.

Ejemplos de fluoroalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi y 2,2-difluoropropoxi.

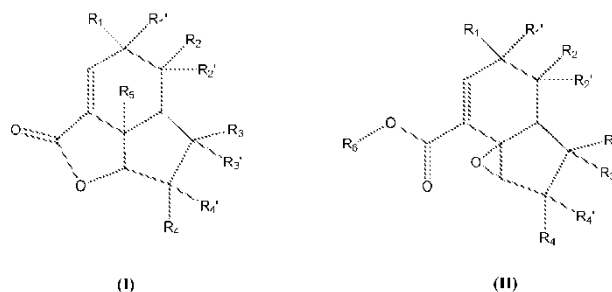
65

- 5 Como se usa en la presente memoria, “carbociclo no aromático”, ya sea solo o como un sufijo o prefijo, pretende hacer referencia a carbomonociclos saturados e insaturados no aromáticos, que tienen de 3 a 8 átomos de carbono anulares, tales como ciclopropanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Si se da un prefijo, tal como C3-C6, entonces dicho carbociclo comprende el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En consecuencia, “carbociclo no aromático de C6” incluye, por ejemplo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los carbociclos insaturados no aromáticos se han de distinguir de arilos, ya que arilo se refiere a estructuras anulares aromáticas, que comprenden al menos un anillo aromático.
- 10 Como se usa en la presente memoria, “cicloalquilo”, ya sea solo o como un sufijo o prefijo, pretende significar un carbomonociclo saturado, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono anulares, tales como ciclopropanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo. Si se da un prefijo, tal como C3-C6, entonces dicho cicloalquilo comprende el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En consecuencia, cicloalquilo de C6 corresponde a ciclohexilo.
- 15 Como se usa en la presente memoria, “cicloalquenilo”, ya sea solo o como un sufijo o prefijo, pretende significar un carbomonociclo monoinsaturado, que tiene de 4 a 8 átomos de carbono anulares, tales como ciclopentenilo y ciclohexenilo. Si se da un prefijo, tal como C3-C6, entonces dicho cicloalquenilo comprende el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En consecuencia, cicloalquenilo de C6 corresponde a ciclohexenilo.
- 20 Como se usa en la presente memoria, el término “sustituible” se refiere a un átomo al que puede estar unido covalentemente un hidrógeno, o en el que puede estar presente otro sustituyente en lugar de hidrógeno. Un ejemplo no limitante de átomos sustituibles incluyen los átomos de carbono de piridina. El átomo de nitrógeno de piridina no es sustituible según esta definición. Además, según la misma definición, el nitrógeno imínico en la posición 3 en imidazol no es sustituible, mientras que el nitrógeno amínico en la posición 1 sí lo es.
- 25 Como se usa en la presente memoria, el término “arilo” se refiere a una estructura anular, que comprende al menos un anillo aromático, formada por 5 a 14 átomos de carbono. Las estructuras anulares que contienen 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono serían grupos aromáticos de un solo anillo, por ejemplo fenilo. Las estructuras anulares que contienen 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 átomos de carbono serían policíclicas, por ejemplo naftilo. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones anulares. El término “arilo” también incluye sistemas anulares policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos que se unen (los anillos son “anillos condensados”) en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, y los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclos.
- 30 Los términos orto, meta y para se aplican a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituidos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.
- 35 Como se usa en la presente memoria, “heteroarilo” o “hetarilo” se refiere a un heterociclo aromático, que tiene al menos un anillo con carácter aromático (por ejemplo, 6 electrones deslocalizados), o al menos dos anillos conjugados con carácter aromático (por ejemplo  $4n + 2$  electrones deslocalizados, en los que “n” es un número entero), y que comprende hasta alrededor de 14 átomos de carbono, y que tiene al menos un miembro anular heteroatómico tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Los grupos heteroarilo o hetarilo incluyen sistemas monocíclicos y bicíclicos (por ejemplo, que tienen 2 anillos condensados). El anillo aromático del grupo heteroarilo o hetarilo puede estar sustituido en una o más posiciones anulares.
- 40 Los ejemplos de grupos heteroarilo o hetarilo incluyen, sin limitación, piridilo (es decir, piridinilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (es decir, furanilo), quinolilo, tetrahidroquinolilo, isoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, benzimidazolilo, indolinilo, y similares.
- 45 Como se usa en la presente memoria, “heterociclo no aromático” se refiere a un monociclo que comprende al menos un miembro anular heteroatómico, tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Tales anillos monocíclicos pueden estar saturados o insaturados. Sin embargo, los heterociclos no aromáticos se han de distinguir de grupos heteroarilo.
- 50 Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen, sin limitación, morfolinilo, piperazinilo, 3*H*-diazirin-3-ilo, oxiranilo, aziridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidro-2*H*-piranilo.
- 55 Como se usa en la presente memoria, la expresión “estereoquímica relativa”, tal como por ejemplo cuando se hace referencia a por ejemplo un dibujo de una estructura, se refiere a la disposición espacial relativa de por ejemplo los sustituyentes o grupos de una estructura. Por ejemplo, si se indica la estereoquímica relativa dibujando sustituyentes o grupos de una molécula en ciertas direcciones, la imagen especular correspondiente de esa molécula tendrá la misma estereoquímica relativa. Por otro lado, si se indica la “estereoquímica absoluta” dibujando sustituyentes o grupos de una molécula en ciertas direcciones, se pretende un enantiómero particular de esa molécula.
- 60
- 65

### Formas de realización de la invención

En consecuencia, se proporciona, según un aspecto de la invención, un compuesto, que puede representarse con las fórmulas generales (I) o (II)

5



en las que R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, fluoroalquilo de C1-5, carbociclo no aromático de C3-8, alquileo de C0-5-O-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3-O-fluoroalquilo de C1-5, alquileo de C0-3-OC(O)-alquilo de C1-5, O-alquileo de C2-3N(alquilo de C0-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C0-5 puede ser igual o diferente, alquileo de C0-3-NH-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3-N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, alquileo de C0-3-N(alquilo de C0-5)C(O)alquilo de C1-5, alquileo de C0-3NH-arilo, alquileo de C0-3NH-heteroarilo, alquileo de C0-3C(O)NH-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3C(O)N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, alquileo de C0-3C(O)N(alquileo de C4-5), alquileo de C0-3C(O)O-alquilo de C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquileo de C0-3-arilo, alquileo de C0-3-heteroarilo, halo, alquileo de C0-1-ciano, S-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3-SO<sub>2</sub>-alquilo de C0-5, nitro, C(O)-alquilo de C0-C5, C(O)fluoroalquilo de C1-C5, N(alquilo de C0-C3)SO<sub>2</sub>-alquilo de C1-C5, y N(alquilo de C0-C5)SO<sub>2</sub>-fluoroalquilo de C1-5; R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, fluoroalquilo de C1-5, carbociclo no aromático de C3-8, alquileo de C0-5-O-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3-O-fluoroalquilo de C1-5, alquileo de C0-3-OC(O)-alquilo de C1-5, O-alquileo de C2-3-N(alquilo de C0-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C0-5 puede ser igual o diferente, alquileo de C0-3-NH-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3-N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, alquileo de C0-3-N(alquilo de C0-5)C(O)alquilo de C1-5, alquileo de C0-3-NH-arilo, alquileo de C0-3-NH-heteroarilo, alquileo de C0-3-C(O)NH-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3-C(O)N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, alquileo de C0-3-C(O)N(alquileo de C4-5), alquileo de C0-3-C(O)O-alquilo de C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquileo de C0-3-arilo, alquileo de C0-3-heteroarilo, halo, alquileo de C0-1-ciano, S-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3-SO<sub>2</sub>-alquilo de C0-5, nitro, C(O)alquilo de C0-C5, C(O)fluoroalquilo de C1-C5, N(alquilo de C0-C3)SO<sub>2</sub>-alquilo de C1-C5, y N(alquilo de C0-C5)SO<sub>2</sub>-fluoroalquilo de C1-5; R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub>' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, fluoroalquilo de C1-5, carbociclo no aromático de C3-8, alquileo de C0-5-O-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3-O-fluoroalquilo de C1-5, alquileo de C0-3-OC(O)-alquilo de C1-5, O-alquileo de C2-3N(alquilo de C0-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C0-5 puede ser igual o diferente, alquileo de C0-3-NH-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3-N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, alquileo de C0-3-N(alquilo de C0-5)C(O)alquilo de C1-5, alquileo de C0-3-NH-arilo, alquileo de C0-3-NH-heteroarilo, alquileo de C0-3C(O)NH-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3C(O)N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, alquileo de C0-3-C(O)N(alquileo de C4-5), alquileo de C0-3-C(O)O-alquilo de C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquileo de C0-3-arilo, alquileo de C0-3-heteroarilo, halo, alquileo de C0-1-ciano, S-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3-SO<sub>2</sub>-alquilo de C0-5, nitro, C(O)alquilo de C0-C5, C(O)fluoroalquilo de C1-C5, N(alquilo de C0-C3)SO<sub>2</sub>-alquilo de C1-C5, y N(alquilo de C0-C5)SO<sub>2</sub>-fluoroalquilo de C1-5; R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, fluoroalquilo de C1-5, carbociclo no aromático de C3-8, alquileo de C0-5-O-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3-O-fluoroalquilo de C1-5, alquileo de C0-3-OC(O)-alquilo de C1-5, O-alquileo de C2-3N(alquilo de C0-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C0-5 puede ser igual o diferente, alquileo de C0-3-NH-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3-N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, alquileo de C0-3-N(alquilo de C0-5)C(O)alquilo de C1-5, alquileo de C0-3-NH-arilo, alquileo de C0-3-NH-heteroarilo, alquileo de C0-3C(O)NH-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3C(O)N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, alquileo de C0-3-C(O)N(alquileo de C4-5), alquileo de C0-3-C(O)O-alquilo de C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquileo de C0-3-arilo, alquileo de C0-3-heteroarilo, halo, alquileo de C0-1-ciano, S-alquilo de C0-5, alquileo de C0-3-SO<sub>2</sub>-alquilo de C0-5, nitro, C(O)alquilo de C0-C5, C(O)fluoroalquilo de C1-C5, N(alquilo de C0-C3)SO<sub>2</sub>-alquilo de C1-C5, y N(alquilo de C0-C5)SO<sub>2</sub>-fluoroalquilo de C1-5; R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en O-alquilo de C0-5, O-fluoroalquilo de C1-5, OC(O)alquilo de C1-5, O-alquileo de C2-3N(alquilo de C0-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C0-5 puede ser igual o diferente, NH-alquilo de C0-5, N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, N(alquilo de C0-5)C(O)alquilo de C1-5, NH-arilo, NH-heteroarilo, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros que está conectado vía un heteroátomo sustituible de dicho heterociclo no aromático, S-alquilo de C0-5, S(O)alquilo de C0-5, SO<sub>2</sub>-alquilo de C0-5, y N(alquilo de C0-C3)SO-alquilo de C1-C5; R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, fluoroalquilo de C1-5, y un carbociclo no aromático de C3-8; y al menos uno de R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' comprende un átomo de carbono, un átomo de oxígeno o un átomo de

55

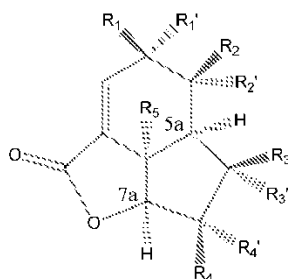


5 nitrógeno; como una base libre, un ácido en su forma protonada no cargada, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal del mismo, un diastereómero puro, un enantiómero puro, una mezcla diastereomérica, una mezcla racémica, una mezcla escalémica, una forma tautómera correspondiente que resulta de un desplazamiento de hidrógeno entre dos heteroátomos, y/o la forma tautómera correspondiente que resulta de una tautomerización ceto-enólica. Preferentemente, el compuesto es un compuesto según la fórmula (I).

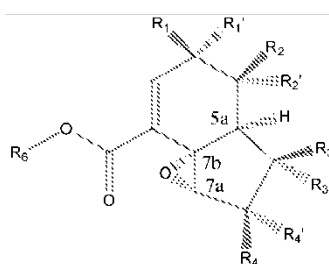
10 Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos según la fórmula (I), en la que al menos uno de  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$  y  $R_4'$  comprende un átomo de carbono, un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, son más potentes en comparación con (-)-galiellalactona a la hora de inhibir la señalización de IL-6/STAT, y especialmente a la hora de inhibir la proliferación de células cancerosas. Además, también se ha encontrado que los productos intermedios sintéticos según la fórmula (II), útiles para obtener compuestos según la fórmula (I), poseen actividades biológicas similares a los compuestos correspondientes según la fórmula (I).

15 Los diastereómeros o enantiómeros individuales en una mezcla diastereomérica o escalémica, respectivamente, pueden estar presentes en la misma cantidad, constituyendo así una mezcla racémica en el último caso, o en cantidades diferentes. Sin embargo, se prefiere que prevalezca uno de los diastereómeros o enantiómeros. En consecuencia, se prefiere que uno de los diastereómeros o enantiómeros sea mayor que 50%, tal como mayor que 75%, 90%, 95%, o incluso mayor que 99%.

20 Preferentemente, la estereoquímica relativa, e incluso más preferido, la estereoquímica absoluta, de  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$  y los átomos de hidrógeno en las posiciones 5a y 7a de un compuesto de fórmula (I) es



25 Preferentemente, la estereoquímica relativa, e incluso más preferido, la estereoquímica absoluta, de  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ , el átomo de hidrógeno en la posición 5a y el átomo de oxígeno en la posición 7a y 7b del compuesto de fórmula (II) es



30 Preferentemente, cualquier carbociclo no aromático de C3-8 es ciclohexilo, ciclopentilo o ciclopropilo.

35 Preferentemente, cualquier heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros, tal como tiazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo o isooxazolilo, o un heteroarilo de 6 miembros, tal como piridilo o pirimidinilo.

Preferentemente, cualquier heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros es piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o pirrolidinilo. Preferiblemente, estos heterociclos están conectados vía un átomo de nitrógeno sustituible.

40 Preferentemente, cualquier arilo es fenilo o naftalenilo, que puede estar además sustituido con 0 a 4, preferiblemente 0 a 2, sustituyentes. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen alquilo de C1-5, tal como metilo o etilo, fluoroalquilo de C1-5, tal como trifluorometilo, halo, tal como F o Cl, o alquileno de C0-5-O-alquilo de C0-5, tal como  $CH_2OCH_3$ .

Preferentemente, cualquier halo es fluoro, cloro o bromo.

45 Cuando  $R_5$  es O-alquilo de C0-5, el grupo O-alquilo de C0-5 es preferiblemente OH.

Según una forma de realización,  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$  y  $R_4'$  de un compuesto de fórmula (I) o (II) se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, arilo,  $CH_2$ arilo, heteroarilo y

CH<sub>2</sub>heteroarilo. R<sub>5</sub> de un compuesto de fórmula (I) se puede seleccionar de OH, NH-alquilo de C0-5, NHarilo y NHheteroarilo. R<sub>6</sub> de un compuesto de fórmula (II) puede ser alquilo de C1-5.

5 Según una forma de realización, R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>' , R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>' R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>' , R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, alquileno de C0-5-O-alquilo de C0-5, alquileno de C0-3NH-alquilo de C0-5, alquileno de C0-3-N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, alquileno de C0-3-N(alquilo de C0-5)C(O)alquilo de C1-5, alquileno de C0-3-C(O)N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, alquileno de C0-3-C(O)O-alquilo de C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquileno de C0-3-arilo y alquileno de C0-3-heteroarilo. R<sub>5</sub> de un compuesto de fórmula (I) se puede seleccionar de O-alquilo de C0-5, OC(O)-alquilo de C1-5, NH-alquilo de C0-5, N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, N(alquilo de C0-5)C(O)-alquilo de C1-5, NHarilo, y NHheteroarilo. En consecuencia, R<sub>5</sub> puede ser OH, OMe, u OC(O)-alquilo de C1-5, tal como R<sub>5</sub> siendo OH. R<sub>6</sub> de un compuesto de fórmula (II) puede ser alquilo de C1-5, tal como metilo.

15 Según una forma de realización, al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>' , R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>' , R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>' , R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-5, arilo, CH<sub>2</sub>arilo, heteroarilo y CH<sub>2</sub>heteroarilo.

20 Según una forma de realización, al menos uno de R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>' , R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>' , R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-5, arilo, CH<sub>2</sub>arilo, heteroarilo y CH<sub>2</sub>heteroarilo.

25 Según una forma de realización, al menos uno de R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>' , R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-5, arilo, CH<sub>2</sub>arilo, heteroarilo y CH<sub>2</sub>heteroarilo.

30 Según una forma de realización, al menos uno de R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-5, arilo, CH<sub>2</sub>arilo, heteroarilo y CH<sub>2</sub>heteroarilo.

Según una forma de realización, al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-5, tal como metilo, arilo, CH<sub>2</sub>arilo, heteroarilo y CH<sub>2</sub>heteroarilo. De este modo, al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>' puede ser alquilo de C1-5, tal como metilo.

35 Según una forma de realización, R<sub>6</sub> puede ser alquilo de C1-5 y R<sub>5</sub> puede ser OH, O-alquilo de C1-5, O-fluoroalquilo de C1-5, o OC(O)-alquilo de C1-5.

40 Según una forma de realización, R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H y metilo.

Según una forma de realización, R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) pueden ser ambos H.

Según una forma de realización, uno de R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) puede ser H y el otro metilo.

45 Según una forma de realización, R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) pueden ser ambos H.

Según una forma de realización, R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) pueden ser ambos H.

50 Según una forma de realización, R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) pueden ser ambos metilo.

Según una forma de realización, al menos uno de R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>' , R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub>' , tal como 1, 2, 3 o los 4 de R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>' , R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub>' , de un compuesto de fórmula (I) o (II) pueden ser H.

55 Según una forma de realización, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>' , R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) puede ser todos simultáneamente H.

Según una forma de realización, R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' de un compuesto de fórmula (I) o (II) se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H y metilo.

60 Según una forma de realización, R<sub>5</sub> de un compuesto de fórmula (I) puede ser OH.

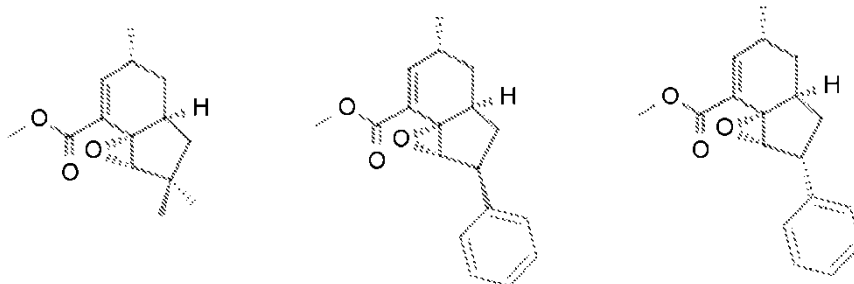
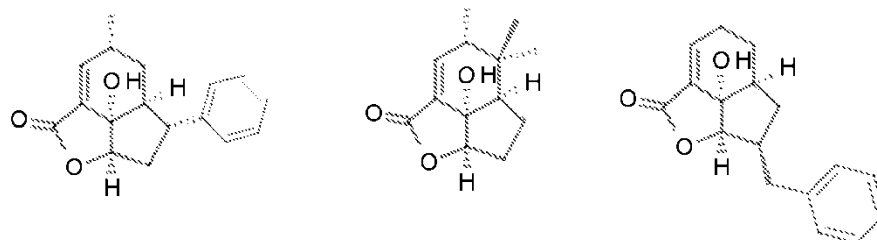
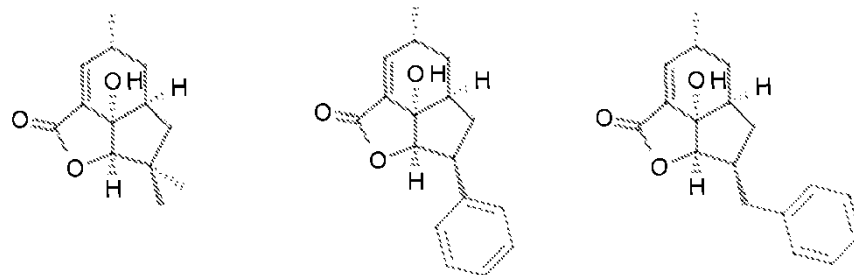
Según una forma de realización, R<sub>6</sub> de un compuesto de fórmula (II) puede ser alquilo de C1-5, tal como metilo.

65 Según una forma de realización, uno de R<sub>1</sub> o R<sub>1</sub>' puede ser alquilo de C1-5, tal como metilo, y el otro R<sub>1</sub> o R<sub>1</sub>' puede ser H, todos de R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>' R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub>' pueden ser H, uno de R<sub>4</sub> o R<sub>4</sub>' puede ser metilo, fenilo o bencilo y el otro R<sub>4</sub> o R<sub>4</sub>'

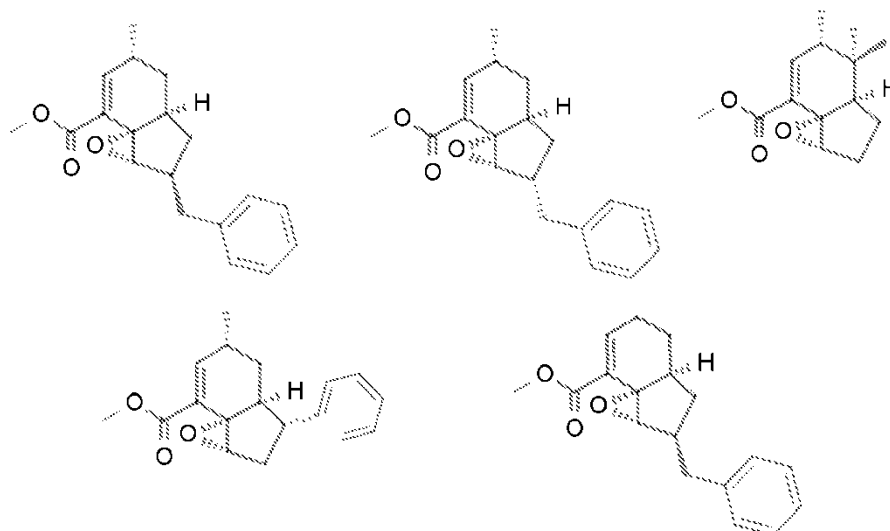
puede ser H o metilo, R<sub>5</sub> puede ser OH, O-alquilo de C1-5, O-fluoroalquilo de C1-5, o OC(O)-alquilo de C1-5, tal como OH, y R<sub>6</sub> puede ser alquilo de C1-5, tal como metilo, de un compuesto de fórmula (I) o (II).

Según una forma de realización, un compuesto de fórmula (I) o (II) se puede seleccionar del grupo que consiste en

5



10



15

como una mezcla de diastereómeros, un diastereómero puro, una mezcla racémica, una mezcla escalémica o un enantiómero puro. Preferentemente, el compuesto es una mezcla racémica o, más preferido, un enantiómero puro con la estereoquímica indicada anteriormente.

20 Según una forma de realización, un compuesto de fórmula I o II puede estar en una forma cristalina. Por ejemplo, tal forma cristalina puede facilitar la fabricación de un medicamento que comprende un compuesto de fórmula I o II.

Según una forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o II y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Tal composición farmacéutica puede

- comprender además uno o más agentes terapéuticos diferentes. Preferentemente, dichos uno o más agentes terapéuticos diferentes se seleccionan de un grupo con un mecanismo de acción que difiere del mecanismo de acción de un compuesto de fórmula I o II. Se puede producir entonces un efecto sinérgico ventajoso entre los agentes terapéuticos, permitiendo un combate más eficaz de por ejemplo una enfermedad que si se usa solamente uno de los agentes terapéuticos. De forma similar, ventajosamente se pueden usar otros agentes terapéuticos bien conocidos en la técnica, que son eficaces para otras enfermedades y afecciones como se describen en la presente memoria, en combinación con un compuesto de fórmula I o II, a fin de lograr, por ejemplo, un efecto sinérgico.
- Según una forma de realización, se proporciona un método para el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con la señalización de IL-6/STAT o de un trastorno relacionado con la señalización de PI3K/NF- $\kappa$ B, en el que se administra a un sujeto que necesite de tal tratamiento o prevención una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o II, o una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria.
- Una composición farmacéutica según formas de realización descritas en la presente memoria se puede administrar a través de diferentes vías, tales como, pero sin limitarse a, intravenosamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, intranasalmente, subcutáneamente, sublingualmente, rectalmente, oralmente o a través de inhalación o insuflamiento.
- Los compuestos de fórmula I o II de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, se pueden formular en composiciones farmacéuticas convencionales, por ejemplo medicamentos. La composición farmacéutica puede comprender un compuesto de fórmula I o II en asociación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Una composición farmacéutica, como se describe en la presente memoria, puede comprender además diluyentes, estabilizantes, y similares, farmacéuticos.
- Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen, pero no se limitan a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas, y supositorios.
- Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes disgregantes de comprimidos. Un vehículo sólido también puede ser un material encapsulante. En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está en mezcla con un compuesto finamente dividido de la invención, o el componente activo. En comprimidos, el componente activo se mezcla en proporciones adecuadas con el vehículo que tiene las propiedades aglutinantes necesarias, y se compacta en la forma y tamaño deseados.
- Para preparar composiciones para supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y el ingrediente activo, como un compuesto de la invención, se dispersa en ella, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaños convenientes y se deja enfriar y solidificar.
- Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similar.
- El término composición también pretende incluir la formulación del componente activo con material encapsulante como vehículo, que proporciona una cápsula en la que el componente activo (con o sin otros vehículos) está rodeado por un vehículo que de este modo está en asociación con él. De forma similar, también se incluyen obleas.
- Como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral, se pueden usar comprimidos, polvos, obleas, y cápsulas.
- Las composiciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones, y emulsiones. Por ejemplo, las disoluciones en agua estéril o disoluciones acuosas propilenglicólicas de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también se pueden formular en disolución en disolución acuosa polietilenglicólica.
- Las disoluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo, como un compuesto de la invención, en agua, y añadiendo colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados, según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden obtener dispersando en agua el componente activo finamente dividido junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos por la técnica de formulación farmacéutica. Las composiciones ejemplares destinadas a uso oral pueden contener uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá de aproximadamente 0,05% en peso (por ciento en peso) hasta aproximadamente 99% en peso, o de aproximadamente 0,10% en peso a 50% en peso, de un compuesto de la invención, basándose todos los porcentajes en peso en el peso total de la composición.

5 Una cantidad terapéuticamente eficaz para la práctica de la presente invención se puede determinar por alguien de pericia normal en la técnica usando criterios conocidos, incluyendo la edad, peso y respuesta del paciente individual, y se puede interpretar dentro del contexto de la enfermedad que se esté tratando o que se esté previniendo.

10 “Farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que, a la dosis y concentraciones empleadas, no provoca efectos indeseados en los pacientes a los que se administra. Tales excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica.

15 Una composición farmacéutica según formas de realización en la presente memoria se puede administrar a un paciente en una dosis farmacéuticamente eficaz. Por “dosis farmacéuticamente eficaz” se quiere decir una dosis que es suficiente para producir los efectos deseados en relación con la afección para la que se administra. La dosis exacta puede depender de la actividad del compuesto, de la manera de administración, de la naturaleza y gravedad del trastorno y/o enfermedad, y de las condiciones generales, tales como edad y peso corporal del paciente.

20 Según una forma de realización, en terapia se puede usar un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II. Preferiblemente, el compuesto es un compuesto según la fórmula I. Especialmente, tal compuesto o composición puede ser útil en el tratamiento de un trastorno relacionado con la señalización de IL-6/STAT o un trastorno relacionado con la señalización de PI3K/NF- $\kappa$ B. Los ejemplos de tales trastornos incluyen cáncer sólido, cáncer hematológico, tumor benigno, enfermedad hiperproliferativa, inflamación, enfermedad autoinmunitaria, rechazo de injerto o de trasplante, función fisiológica retrasada de injertos o trasplantes, enfermedad neurodegenerativa o infección viral.

25 Además, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, se puede usar para la prevención o tratamiento de cáncer, tal como cánceres sólidos o cánceres hematológicos. Tales cánceres sólidos incluyen, pero no se limitan a, sarcomas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, tumores cerebrales, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, cáncer pancreático, cáncer de cuello uterino, cáncer ovárico, melanoma, cánceres gástricos, carcinoma de células renales, cáncer endometrial, sarcomas, y carcinomas hepatocelulares. Tales cánceres hematológicos incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, linfoma de células T cutáneo, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células grandes anaplásico, y linfoma de Burkitt.

30 Además, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, se puede usar para la prevención o tratamiento de tumores benignos, incluyendo por ejemplo mixoma cardíaco y enfermedad de Castleman.

35 Un compuesto según la presente invención puede inhibir la proliferación o angiogénesis, induce apoptosis, sensibiliza frente a la apoptosis, o provoca citotoxicidad de células cancerosas, incluyendo células madre cancerosas, por ejemplo células madre leucémicas, células madre de cáncer de próstata y cáncer de mama. Preferentemente, el cáncer presenta señalización o actividad de STAT3 elevada o aberrante, STAT3 constitutivamente fosforilada o activa, o mayor expresión de la proteína STAT3.

40 Según una forma de realización, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, se puede usar para inhibir el crecimiento o migración de células. Estas células pueden tener señalización o actividad de STAT3 elevada o aberrante, STAT3 constitutivamente fosforilada o activa, o expresión aumentada de la proteína STAT3. Por tanto, las enfermedades asociadas, tales como enfermedades hiperproliferativas, se pueden tratar mediante un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II.

45 Según una forma de realización, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, se puede usar para la prevención o tratamiento de inflamación y/o enfermedades autoinmunitarias mediadas por IL-6, tales como enfermedades relacionadas con la producción de proteínas de fase aguda. Las enfermedades para las que se puede usar un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, para la prevención o tratamiento incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, diabetes tipo 2, demencia, osteoporosis, hipertensión, arteriopatía coronaria.

50 Según una forma de realización, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, se puede usar para la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o autoinmunitarias, incluyendo, pero sin limitarse a, artritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, asma, alergia, dermatitis atópica, lupus eritematoso sistémico, uveítis y EPOC. Además, los compuestos de la invención se pueden usar para la supresión del rechazo de injertos y de trasplantes, o para el comienzo mejorado de las funciones fisiológicas de tales injertos y trasplantes después del trasplante.

5 Según una forma de realización, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, se puede usar para la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias y neurodegenerativas que afectan al SNC, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus y lesión isquémica por reperfusión.

10 Según una forma de realización, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, se puede usar para la prevención o tratamiento de infecciones víricas crónicas, incluyendo, pero sin limitarse a, hepatitis C, herpes, infecciones causadas por el virus del herpes asociados a sarcoma de Kaposi (KSHV), e infecciones relacionadas con el virus de Epstein-Barr.

15 Según una forma de realización, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, se puede usar para la prevención o tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, incluyendo, pero sin limitarse a, psoriasis.

La dosis requerida para el tratamiento terapéutico o preventivo de un trastorno particular variará necesariamente dependiendo del hospedante tratado, de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad que se esté tratando.

20 Evidentemente, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o II como se describe en la presente memoria, se puede usar para la fabricación de un medicamento para uso en tal tratamiento como se describe en la presente memoria.

25 Además, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, se puede usar en un método para tratar o prevenir tales trastornos como se describen en la presente memoria. Tal método puede incluir la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o II, o una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria, a un sujeto que sufre tal trastorno.

30 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término “terapia” y “tratamiento” incluye la prevención o profilaxis, excepto que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” se deberían de interpretar en consecuencia.

35 Según una forma de realización, el tratamiento también engloba el pretratamiento, es decir, el tratamiento profiláctico.

40 Cuando se usa en la presente memoria, “prevenir/que previene” no se debe de interpretar que significa que una afección y/o una enfermedad nunca puede ocurrir nuevamente tras el uso de un compuesto o composición farmacéutica según formas de realización descritas en la presente memoria para lograr la prevención. Además, el término tampoco se debería de interpretar que significa que una afección puede no ocurrir, al menos en cierto grado, después de tal uso para prevenir dicha afección. Más bien, “prevenir/que previene” pretende significar que la afección a prevenir, si se produce a pesar de tal uso, será menos grave que sin tal uso.

45 Según una forma de realización, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, se puede usar como una monoterapia para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones. Tales enfermedades o afecciones incluyen, por ejemplo, enfermedades o afecciones relacionadas con la señalización elevada o aberrante de IL-6/STAT y/o de PI3K/NF-κB, tal como cáncer.

50 Según una forma de realización, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, se puede usar en combinación con otros tratamientos o terapias, en particular terapias contra el cáncer, incluyendo quimioterapia, terapia de radiación, terapia génica, terapia celular y cirugía. Además, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, puede potenciar la citotoxicidad antitumoral mediada por el sistema inmune. Por tanto, se pueden producir de forma favorable efectos sinérgicos entre un compuesto según la fórmula I o II y otro tratamiento o terapia o una respuesta mediada inmunitariamente.

55 Según una forma de realización, una composición farmacéutica según formas de realización en la presente memoria se puede administrar sola o en combinación con otros agentes terapéuticos. Estos agentes se pueden incorporar como parte de la misma composición farmacéutica, o se pueden administrar de forma separada. Es bien conocido en la técnica que una combinación de agentes terapéuticos mecanísticamente no relacionados en el mismo medicamento puede tener efectos beneficiosos en el tratamiento de afecciones o enfermedades caracterizadas por, por ejemplo, regulación inmunitaria anormal, hematopoyesis anormal, inflamación u oncogénesis. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, agentes contra el cáncer tales como Abraxano, Aldesleucina, Alemtuzumab, Ácido Aminolevulínico, Anastrozol, Aprepitant, Trióxido de Arsénico, Azacitidina, Hidrocloruro de Bendamustina, Bevacizumab, Bexaroteno, Bortezomib, Bleomicina, Cabazitaxel, Capecitabina, Carboplatino, Cetuximab, Cisplatino, Clofarabina, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dasatinib, Hidrocloruro

de Daunorrubicina, Decitabina, Degarelix, Denileucina Diftitox, Hidrocloruro de Dexrazoxano, Docetaxel, Hidrocloruro de Doxorrubicina, Liposoma de Hidrocloruro de Doxorrubicina, Eltrombopag Olamina, Hidrocloruro de Epirubicina, Hidrocloruro de Erlotinib, Etopósido, Fosfato de Etopósido, Everolimus, Exemestano, Filgrastim, Fosfato de Fludarabina, Fluorouracilo, Fulvestrant, Gefitinib, Hidrocloruro de Gemcitabina, Ibritumomab Tiuxetano, Mesilato de Imatinib, Imiquimod, Hidrocloruro de Irinotecán, Ixabepilona, Ditosilato de Lapatinib, Lenalidomida, Letrozol, Leucovorin Calcio, Acetato de Leuprolida, Citarabina Liposómica, Metotrexato, Nelarabina, Nilotinib, Ofatumumab, Oxaliplatino, Paclitaxel, Palifermina, Hidrocloruro de Palonosetrón, Panitumumab, Hidrocloruro de Pazopanib, Pegaspargasa, Pemetrexed Disodio, Plerixafor, Pralatrexato, Hidrocloruro de Raloxifeno, Rasburicasa, Vacuna Bivalente de HPV Recombinante, Vacuna Cuadrivalente de HPV Recombinante, Rituximab, Romidepsina, Romiplostim, Sipuleucel-T, Tosilato de Sorafenib, Malato de Sunitinib, Talco, Citrato de Tamoxifeno, Temozolomida, Temozolomida, Temozolomida, Temozolomida, Hidrocloruro de Topotecán, Toremifeno, Tositumomab y Yodo I 131 Tositumomab, Trastuzumab, Sulfato de Vincristina, Vorinostat y Ácido Zoledrónico, o similares.

Cuando un compuesto según formas de realización descritas en la presente memoria se combina con al menos otro agente terapéutico, tal como un agente contra el cáncer, en una composición farmacéutica, tal como un medicamento, una dosis terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica puede comprender 1 a 10 veces menos de la dosis terapéuticamente eficaz establecida respectiva de un componente, es decir, un compuesto según la invención o el agente terapéutico, cuando se administra solo para prevención o tratamiento de la misma enfermedad o afección.

En consecuencia, combinando un compuesto según formas de realización descritas en la presente memoria con otro agente terapéutico, tal como un agente contra el cáncer, puede ser posible lograr efectos sinérgicos en comparación a si solamente se administrase solo un compuesto según la presente invención, o el otro agente terapéutico.

Por ejemplo, un compuesto según la fórmula I o II se puede usar para invertir la resistencia al fármaco y/o potenciar efectos de los agentes contra el cáncer, ofreciendo así la posibilidad de reducir la dosis del agente contra el cáncer para evitar efectos secundarios y/o para potenciar la eficacia.

Según una forma de realización, un compuesto según la fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, se puede usar para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones en seres humanos o animales, tales como perros, gatos, caballos, vacas u otros mamíferos, en particular animales domésticos. Los animales se pueden tratar para las mismas enfermedades y afecciones que para las que se pueden tratar los seres humanos.

Según una forma de realización, los compuestos según la fórmula (I) o (II) también pueden ser útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de otros compuestos con actividad similar. Tales sistemas de ensayo *in vivo* incluyen ensayos en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, cerdos, cabras, cobayas, ratas y ratones. Además, los compuestos de fórmula (I) o (II) se pueden usar como sondas moleculares para identificar y/o localizar la diana de su acción, tales como dianas de importancia para la señalización de IL-6/STAT y/o la señalización de PI3K/NF- $\kappa$ B, así como también se pueden emplear como una herramienta de diagnóstico para el diagnóstico de una enfermedad o afección *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*, o como precursores sintéticos para tales sondas. Las sondas moleculares de fórmula (I) o (II) pueden incluir reactivos, marcados, es decir, compuestos de fórmula (I) o (II) en los que uno o varios de los átomos componentes se han enriquecido con un isótopo radioactivo o por otros medios isotópicos detectables, y compuestos fluorescentes como son bien conocidos por el experto en la materia. Por lo tanto, los compuestos según la fórmula (I) o (II) pueden incluir compuestos en los que uno o varios átomos se han sustituido por isótopos más pesados, tal como la sustitución de hidrógeno por deuterio, carbono-12 por carbono-13 o carbono-14, y/o nitrógeno-14 por nitrógeno-15.

Aunque se han descrito individualmente antes diversas selecciones, dentro del intervalo dado para cada uno de los grupos diferentes de fórmula (I) o (II), como diversas formas de realización posibles, también es posible cualquier combinación de estas selecciones.

En consecuencia, otras formas de realización de la invención se refieren a un compuesto según la fórmula (I) o (II), en el que al menos dos grupos diferentes, tales como 2, 3, 4, 5, o más grupos diferentes, de fórmula (I) o (II) se han de seleccionar de las diversas selecciones, dentro del intervalo dado para cada uno de los grupos diferentes de fórmula (I) o (II), descritos en la presente memoria.

Aunque la presente invención se ha descrito anteriormente haciendo referencia a formas de realización ilustrativas específicas, no se pretende que esté limitada a la forma específica expuesta en la presente memoria. Se debería de apreciar que cualquier combinación de las formas de realización mencionadas anteriormente está comprendida dentro del alcance de la invención. Más bien, la invención está limitada solamente por las reivindicaciones que se acompañan, y otras formas de realización distintas de las anteriores específicas son igualmente posibles dentro del alcance de estas reivindicaciones adjuntas.

En las reivindicaciones, el término “comprende/que comprende” no excluye la presencia de otras especies o etapas. Adicionalmente, aunque se pueden incluir características individuales en reivindicaciones diferentes, éstas posiblemente se pueden combinar de forma ventajosa, y la inclusión en reivindicaciones diferentes no implica que una combinación de características no sea factible y/o ventajosa. Además, las referencias singulares no excluyen la pluralidad. Los términos “un”, “una”, “primero”, “segundo”, etc., no excluye una pluralidad.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (I) o (II) como una base libre, un ácido, o sales del mismo. Además, formas de realización adicionales se refieren a productos intermedios sintéticos que son útiles en la síntesis de un compuesto de fórmula (I) o (II) como una base libre, un ácido, o sales del mismo. A continuación son proporcionados ejemplos específicos y genéricos de dichos productos intermedios. Además, dichos productos intermedios pueden incluir compuestos según la fórmula (I) o (II), que se pueden usar para producir otro compuesto según la fórmula (I) o (II).

A lo largo de la siguiente descripción de tales procedimientos se apreciará que, cuando sea apropiado, grupos protectores adecuados se unirán a, y posteriormente se eliminarán de, los diversos agentes reaccionantes y productos intermedios de una manera que será apreciada fácilmente por un experto en la materia de síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para usar tales grupos protectores, así como los ejemplos de grupos protectores adecuados, son bien conocidos en la técnica. Otros de tales procedimientos y grupos se describen en la bibliografía, tal como en “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3ª ed., T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York (1999).

También se ha de entender que se puede realizar una transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyente mediante manipulación química sobre cualquier producto intermedio o producto final en la ruta sintética hacia el producto final, en la que el tipo posible de transformación está limitado solamente por la incompatibilidad inherente de otras funcionalidades portadas por la molécula en esa etapa con las condiciones o reactivos utilizados en la transformación. Tales incompatibilidades inherentes, y las formas para eludir las llevando a cabo transformaciones y etapas sintéticas apropiadas en un orden adecuado, serán comprendidas fácilmente por un experto en la materia de síntesis orgánica.

A continuación son proporcionados unos ejemplos de transformaciones, y se ha de entender que las transformaciones descritas están limitadas solamente a los grupos genéricos o sustituyentes para los que se ejemplifican las transformaciones.

Las referencias y descripciones sobre otras transformaciones adecuadas se dan, por ejemplo, en “Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations”, 2ª ed., R. C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York (1999). Las referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas se describen en los libros de texto de química orgánica bien conocidos por el experto en la materia, tales como “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5ª ed., M. B. Smith, J. March, John Wiley & Sons (2001) u “Organic Synthesis”, 2ª ed., M. B. Smith, McGraw-Hill, (2002).

Las técnicas para la purificación de productos intermedios y productos finales incluyen, por ejemplo, cromatografía de fase inversa y directa sobre columna o placa giratoria, cromatografía de exclusión por tamaños, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, que serán fácilmente comprendidas por un experto en la materia.

Las expresiones “temperatura ambiente” y “temperatura ambiental” deben hacer referencia, excepto que se especifique de otro modo, una temperatura entre 16 y 25°C. El término “reflujo” debe significar, excepto que se señale de otro modo, en referencia a un disolvente empleado, que usa una temperatura a o ligeramente por encima del punto de ebullición del disolvente nombrado. Debe apreciarse que se pueden usar microondas para calentar mezclas de reacción.

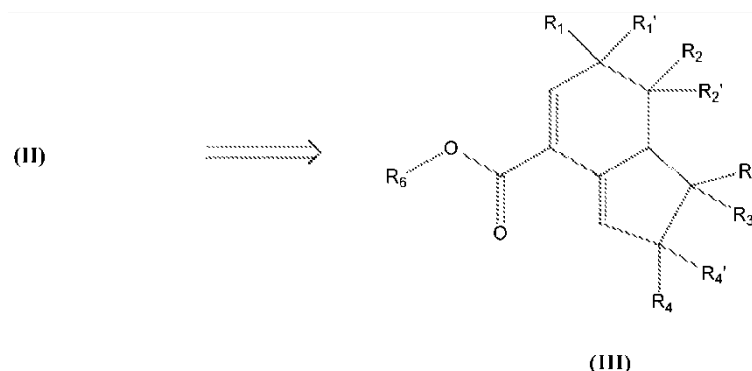
Las expresiones “cromatografía ultrarrápida” o “cromatografía en columna ultrarrápida” deben significar cromatografía preparativa sobre sílice usando un disolvente orgánico, o sus mezclas, como fase móvil.

En los diversos esquemas proporcionados a continuación, los grupos genéricos, tales como los grupos R, tienen la misma representación como se da anteriormente en la presente memoria, si no se definen específicamente.

En los diversos esquemas proporcionados a continuación, la estereoquímica indicada pretende significar estereoquímica relativa, excepto que se señale de otro modo.

Métodos de preparación de compuestos finales de fórmula (II) mediante epoxidación del producto intermedio (III) (Esquema 1)

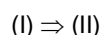




Esquema 1. Ejemplos de métodos no limitativos para la preparación de compuestos finales de fórmula (II) mediante epoxidación de un compuesto según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria.

5 La preparación de compuestos finales de fórmula (II) se puede lograr mediante epoxidación regio- y estereoselectiva del doble enlace rico en electrones de los productos intermedios (III) usando mCPBA, dimetildioxirano, trifluorometildioxirano, perácidos o similares.

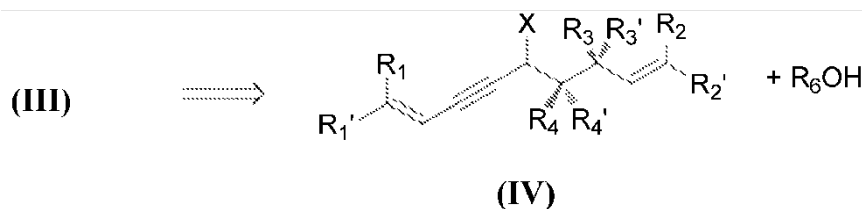
10 Métodos de preparación de compuestos finales de fórmula (I) mediante lactonización (Esquema 2)



15 Esquema 2. Ejemplos de métodos no limitativos para la preparación de compuesto final de fórmula (I) como se describe en la presente memoria, mediante hidrólisis y lactonización de un compuesto de fórmula (II) como se describe en la presente memoria.

20 La hidrólisis del éster, en condiciones básicas o ácidas, de (II), seguido de la apertura del epóxido catalizada por ácidos y de la lactonización subsiguiente, produce el compuesto lactónico final (I).

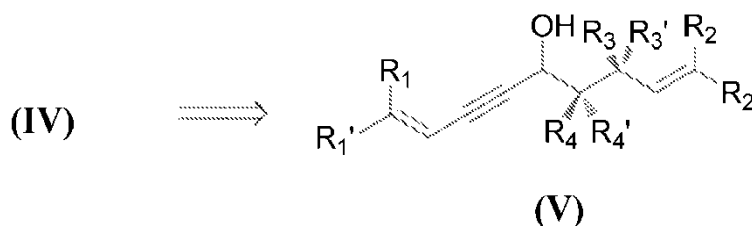
Métodos de preparación de productos intermedios tetrahidroindénicos de fórmula (III) mediante una cicloadición de Diels-Alder vinilalénica intramolecular [4+2] (Esquema 3)



25 Esquema 3

30 X es un grupo saliente tal como, pero sin limitarse a, halógeno, mesilato, tosilato, carbonato, acetato. El producto intermedio (IV) se trata con una fuente de Pd(0), o como alternativa, Pd(0) se puede formar *in situ* a partir de Pd(II), junto con un ligando adecuado, preferentemente un ligando bidentado tal como Xantphos, DPPP, a temperatura ambiente o a temperatura elevada usando calentamiento convencional o calentamiento por microondas, en una atmósfera de CO de 1 bar a 10 bares en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno, junto con un alcohol R<sub>6</sub>OH. CO se puede usar a partir de un tubo de gas, o se puede formar *in situ* a partir de, por ejemplo, Mo(CO)<sub>6</sub>.

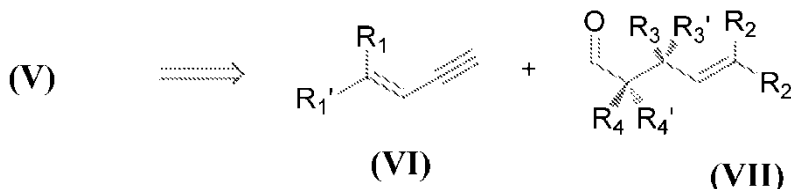
35 Métodos de preparación de productos intermedios tetrahidroindénicos de fórmula (IV) (Esquema 4)



Esquema 4

Los productos intermedios de estructura (IV) en los que X es un grupo saliente se pueden preparar convirtiendo el grupo hidroxilo del producto intermedio (V) en un X. Esto se puede hacer tratando (V) con un reactivo acilante en presencia de una base o de un agente halogenante.

Métodos de preparación de productos intermedios de fórmula (V) (Esquema 6)

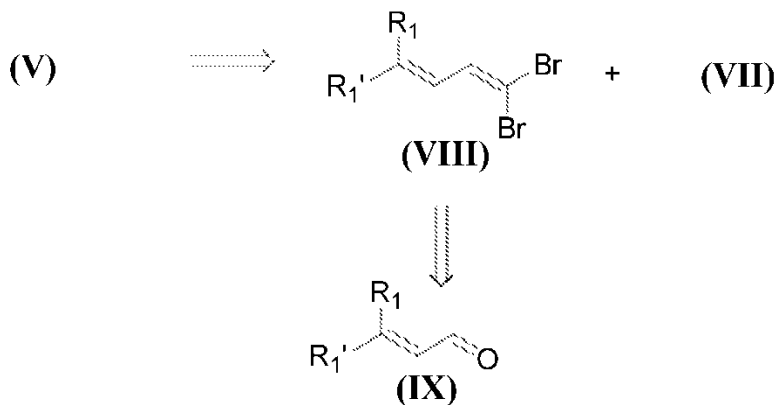


10

Esquema 6

Los productos intermedios de fórmula (V) se pueden preparar mediante adición de alquinos a aldehídos. Los alquinos (VI) se pueden convertir en acetiluros metálicos nucleófilos, por ejemplo, mediante desprotonación del alquino con una base adecuada, por ejemplo n-BuLi, para obtener el acetiluro metálico correspondiente. Estos alquinos nucleófilos se pueden hacer reaccionar entonces con aldehídos de fórmula (VII).

Métodos de preparación de productos intermedios de fórmula (V) (Esquema 7)

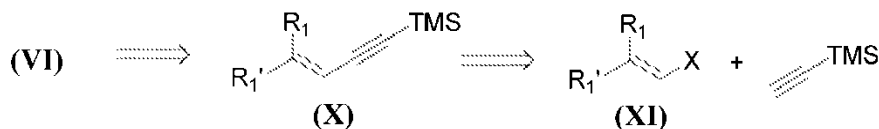


20

Esquema 7

Un nucleófilo de acetiluro de litio se puede formar *in situ* mediante tratamiento de dibromoalquenos (VIII) con n-BuLi. El acetiluro puede añadirse directamente a un aldehído (VII) para formar el producto intermedio (V).

Métodos de preparación de productos intermedios de fórmula (VI) (Esquema 8)

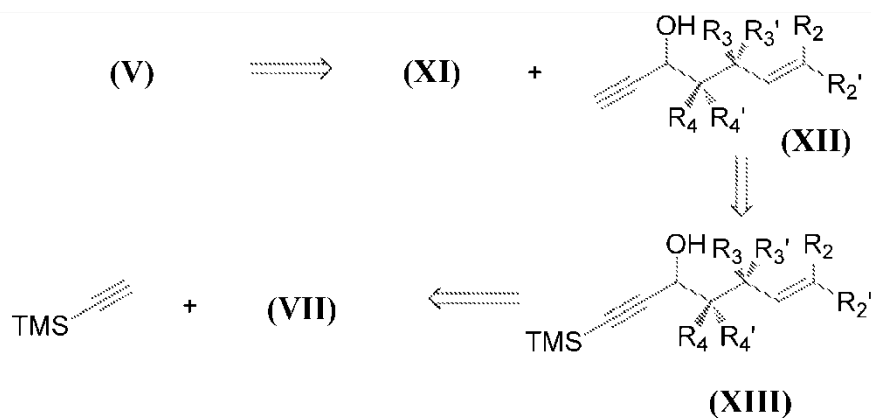


30

Esquema 8

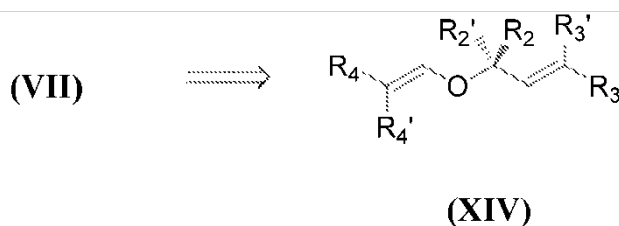
Los vinilacetilenos de fórmula (X) se pueden preparar a partir de trimetilsililacetileno e productos intermedios vinílicos fácilmente disponibles de fórmula (XI), en los que X es un halógeno o triflato, a través de un acoplamiento de Sonogashira catalizado por paladio. Tras el acoplamiento, el grupo trimetilsililo se elimina para producir el producto intermedio (VI).

Métodos de preparación de productos intermedios de fórmula (V) (Esquema 9)



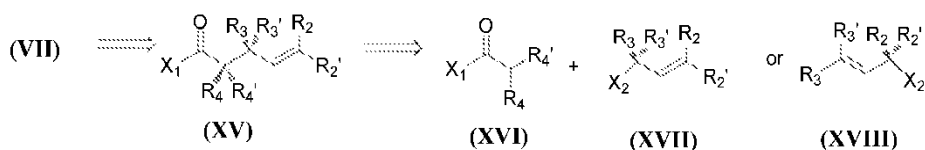
Esquema 9

- 5 Los productos intermedios de fórmula (V) se pueden preparar a través de un acoplamiento de Sonogashira catalizado por paladio con productos intermedios vinílicos fácilmente disponibles de fórmula (XI), en los que X es un halógeno o triflato, y un alcohol propargílico intermedio de fórmula (XII). Los alcoholes propargílicos de fórmula (XII) se pueden preparar mediante adición de trimetilsilil acetileno a un aldehído (VII) y desililación subsiguiente.
- 10 Métodos de preparación de aldehídos intermedios de fórmula (VII) (Esquema 10)



Esquema 10

- 15 Los aldehídos intermedios de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de vinil alil éteres (XIV) a través de una transposición de Claisen. La transposición de Claisen puede ser térmica o catalizada por un ácido de Lewis. Los vinil alil éteres (XIV) se preparan habitualmente haciendo reaccionar un alcohol alílico con un alquil vinil éter en presencia de una cantidad catalítica de un ácido prótico o un ácido de Lewis.
- 20 Métodos de preparación de aldehídos intermedios de fórmula (VII) (Esquema 11)



Esquema 11

- 25 Los aldehídos de fórmula (VII) se pueden preparar mediante la reducción del éster correspondiente (XV,  $X_1 =$  Alquilo) o amida (XV,  $X_1 = NR_2$ ). La reducción puede ser directamente al aldehído o vía reducción al alcohol correspondiente y oxidación subsiguiente. Los productos intermedios de fórmula (XV) se pueden preparar mediante alquilación de amidas o ésteres de fórmula (XVI) usando una base adecuada y reactivos de alquilación reactivos tales como (XVII) o (XVIII) en los que  $X_2$  es un buen grupo saliente tal como un halógeno o acetato.

Ejemplos de compuestos

- 35 Abreviaturas
- DMF  $N,N$ -dimetilformamida
- THF tetrahidrofurano
- 40

	sat.	saturado
	h	hora
5	r.t.	temperatura ambiente
	eq., equiv.	equivalentes
	quant	cuantitativo
10	aq	acuoso
	Ph	fenil
15	mCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
	OAc	acetato
	Abreviaturas	
20	DPPP	1,3-bis(difenilfosfino)propano
	Me	metilo
25	Et	etilo

## Preparación de productos intermedios

30 A continuación se proporcionan unos ejemplos no limitativos sobre la síntesis de productos intermedios útiles para la preparación de compuestos de fórmula I o II.

## Preparación de compuestos finales

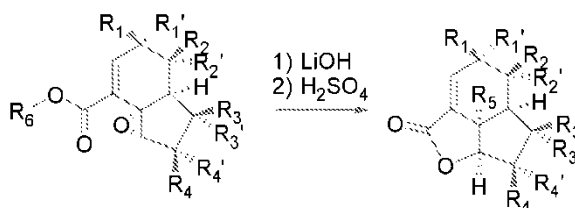
35 A continuación se proporcionan unos ejemplos no limitativos sobre la síntesis de compuestos finales de fórmula I o II.

## Métodos generales

40 Todos los materiales se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional excepto que se señale de otro modo. THF se destiló a partir de sodio/benzofenona en N<sub>2</sub>, y el tolueno se destiló en CaH<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>. Todas las reacciones se llevaron a cabo en material de vidrio seco estándar y entornos atmosféricos excepto que se establezca de otro modo. La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo sobre láminas de aluminio con gel de sílice prerrevestidas de Merck (60 F<sub>254</sub>), se detectó bajo luz UV y se visualizó con anisaldehído/ácido sulfúrico PMA. La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre SiO<sub>2</sub> (Matrex LC-gel: 60A, 35-70 MY, Grace). Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C se registraron usando un Bruker DR400 a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con respecto a TMS, usando la señal del disolvente residual de CDCl<sub>3</sub> como patrón interno (7,27 y 77,23 respectivamente). Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro JEOL JMDX 303.

## Esquema 12

50



Método general para la preparación de lactonas correspondientes a compuestos de fórmula (I) (Esquema 12).

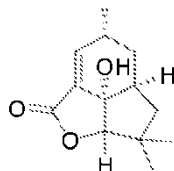
55 Se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (1,2 equiv.) a una disolución del epóxido (1,0 equiv.) en THF/H<sub>2</sub>O 1:1. La disolución se agitó durante 5 h cuando se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O adicional (1,2 equiv.). Tras agitar durante 7,5 h, la disolución se diluyó con THF, y se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10%. La disolución se agitó durante 3 días antes de diluirla con éter dietílico. Las fases

se separaron, y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, heptano/EtOAc 2:1), excepto que se señale de otro modo, produjo el producto deseado.

**Ejemplo 1**

5

2a<sup>1</sup>-hidroxi-4,7,7-trimetil-4,5,5a,6,7,7a-hexahidroindeno[1,7-*bc*]furan-2(2a<sup>1</sup>*H*)-ona



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (1H, d, *J*=3,8 Hz), 4,30 (1H, s), 2,49 (1H, m), 2,43 (1H, m), 2,11 (1H, m), 1,87 (1H, ddd, *J*=14,6, 6,5 y 2,4 Hz), 1,63 (1H, dd, *J*=10,0 y 4,2 Hz), 1,57 (1H, dd, *J*=10,2 y 4,1 Hz), 1,45 (1H, dd, *J*=13,2 y 6,9 Hz), 1,22 (3H, d, *J*=7,2 Hz), 1,17 (3H, s), 0,91 (3H, s)

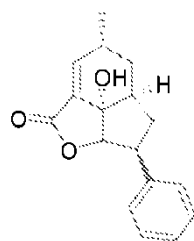
15 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 170,1, 146,8, 128,7, 107,2, 95,3, 80,5, 41,9, 39,9, 39,1, 30,0, 29,3, 28,0, 24,7, 19,8

15

HRMS calc. para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> [M+1]: 223,1334, encontrado: 223,1345

**Ejemplo 2**

20 2a<sup>1</sup>-hidroxi-4-metil-7-fenil-4,5,5a,6,7,7a-hexahidroindeno[1,7-*bc*]furan-2(2a<sup>1</sup>*H*)-ona



25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (2H, m), 7,22 (1H, m), 7,06 (2H, d, *J*=7,3 Hz), 7,01 (1H, d, *J*=3,9 Hz), 4,93 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 3,53 (1H, dt, *J*=12,5 y 7,9 Hz), 2,56 (1H, m), 2,50 (1H, m), 2,00 (2H, m), 1,73 (1H, ddd, *J*=14,3, 10,0 y 4,3 Hz), 1,60 (1H, q, *J*=12,5 Hz), 1,27 (3H, d, *J*=7,2 Hz)

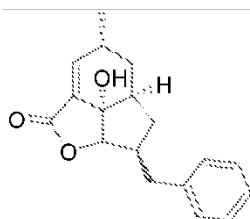
30 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 170,1, 147,2, 137,1, 128,9, 128,8, 128,6, 127,2, 88,9, 82,8, 80,1, 47,4, 41,1, 33,7, 29,6, 27,9, 19,9

30

HRMS calc. para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na [M+1]: 293,1154, encontrado: 293,1147

**Ejemplo 3**

35 7-bencil-2a<sup>1</sup>-hidroxi-4-metil-4,5,5a,6,7,7a-hexahidroindeno[1,7-*bc*]furan-2(2a<sup>1</sup>*H*)-ona



40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (2H, m), 7,18 (3H, m), 6,93 (1H, d, *J*=3,8 Hz), 4,77 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 2,85 (1H, dd, *J*=13,7 y 6,7 Hz), 2,52 (1H, m), 2,44 (1H, m), 2,36 (1H, dd, *J*=13,7 y 8,7 Hz), 2,28 (1H, m), 1,85 (1H, ddd, *J*=14,6, 6,6 y 2,4 Hz), 1,64 (2H, m), 1,22 (3H, d, *J*=7,2 Hz), 1,01 (1H, q, *J*=12,3 Hz)

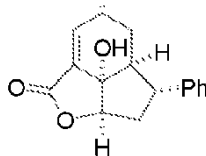
45 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 171,0, 147,2, 140,4, 128,9, 128,8, 128,6, 126,3, 89,3, 80,1, 43,3, 41,1, 35,6, 33,7, 29,5, 27,8, 19,8

45

HRMS calc. para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> [M+1]: 285,1491, encontrado: 285,1490

**Ejemplo 4**

5,5a,6,7,7a,7b-hexahidro-7b-hidroxi-4-metil-6-fenil-indeno[1,7-bc]furan-2(4H)-ona



Se obtuvo como cristales amarillos claros con 26% de rendimiento después de cromatografía ultrarrápida usando heptano/EtOAc (2:1) como eluyente y trituración subsiguiente usando *n*-hexano a partir de 2-propanol.

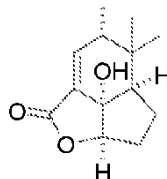
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,17 (2H, m), 6,99 (1H, d, *J*=3,9 Hz), 4,98 (1H, dd, *J*=8,6 y 1,6 Hz), 3,23 (1H, bs), 2,72 (1H, dt, *J*=11,5 y 8,1 Hz), 2,50 (2H, m), 2,25 (1H, ddd, *J*=15,5, 11,2 y 8,6 Hz), 2,16 (1H, ddd, *J*=15,5, 8,0 y 1,5 Hz), 1,76 (1H, ddd, *J*=14,7, 6,6 y 2,4 Hz), 1,60 (1H, ddd, *J*=14,7, 9,8 y 4,3 Hz), 1,23 (3H, d, *J*=7,2 Hz)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 171,0, 147,6, 141,5, 129,4, 129,0, 127,5, 127,2, 87,8, 79,8, 49,0, 44,9, 39,4, 29,5, 26,2, 19,7

HRMS calc. para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na[M+Na]: 293,1154, encontrado: 293,1148

**Ejemplo 5**

5,5a,6,7,7a,7b-hexahidro-7b-hidroxi-4,5,5-trimetil-indeno[1,7-bc]furan-2(4H)-ona



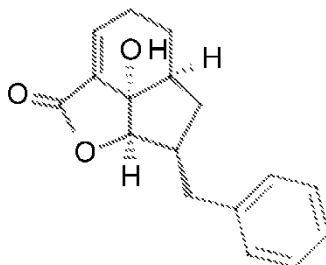
Se obtuvo como cristales blancos con 9% de rendimiento después de cromatografía ultrarrápida usando heptano/EtOAc (2:1) como eluyente y trituración subsiguiente con *n*-hexano a partir de 2-propanol. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,75 (1H, dd, *J*=3,4 y 1,2 Hz), 4,78 (1H, dd, *J*=9,2 y 2,1 Hz), 2,45 (1H, bs), 2,28 (1H, m), 2,12 (2H, m), 1,78 (1H, m), 1,67 (1H, dd, *J*=15,7 y 9,0 Hz), 1,35 (1H, m), 1,17 (3H, d, *J*=7,5 Hz), 1,11 (3H, s), 1,00 (3H, s)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 170,5, 146,6, 128,1, 90,8, 81,2, 53,1, 39,8, 33,5, 28,6, 27,7, 25,4, 24,8, 13,1

HRMS calc. para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> [M+1]: 223,1334, encontrado: 223,1339

**Ejemplo 6**

5,5a,6,7,7a,7b-hexahidro-7b-hidroxi-7-bencil-indeno[1,7-bc]furan-2(4H)-ona



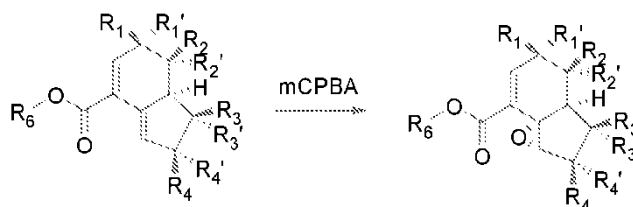
Se obtuvo después de cromatografía ultrarrápida (heptano: EtOAc, 10:1) con 37% de rendimiento. Se recrystalizó en *i*-propanol:éter para proporcionar cristales de color crema.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (2H, m), 7,18 (3H, m), 7,10 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=4,8 Hz y *J*<sub>2</sub>=3,2 Hz), 4,75 (1H, d, *J*=7,92 Hz), 3,25 (1H, bs), 2,84 (1H, dd, dd, *J*<sub>1</sub>=13,6 Hz y *J*<sub>2</sub>=6,8 Hz), 2,52 (1H, m), 2,45 (1H, dt, *J*<sub>1</sub>=7,9 Hz y *J*<sub>2</sub>=2,8 Hz), 2,35 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=13,7 Hz y *J*<sub>2</sub>=8,6 Hz), 2,30 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,02 (1H, m), 1,63 (2H, m), 0,93 (1H, q, *J*<sub>1</sub>=12,4 Hz)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143,0, 140,2, 129,6, 128,7, 128,4, 126,1, 89,2, 80,1, 43,5, 39,9, 35,8, 34,2, 22,6, 18,7

HRMS calc.  $\delta$  para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$  [M+1]: 271,1334 encontrado: 271,1339

5 Esquema 13



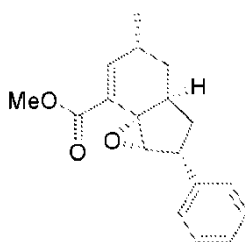
10 Método General para la preparación de epóxidos correspondientes a compuestos de fórmula (II) (Esquema 13).

Se añadió mCPBA (70%, 1,3 eq.) a una disolución del tetrahidroindeno correspondiente (1,0 eq.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 40 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (sat.), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$  hexano/éter 10:1), excepto que se señale de otro modo, produjo el producto deseado.

15

**Ejemplo 7**

5-metil-2-fenil-1a,2,3,3a,4,5-hexahidroindeno[1,7a-b]oxiren-7-carboxilato de metilo



20

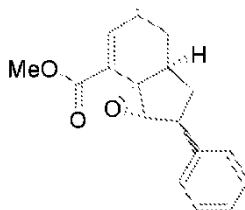
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (3H, m), 7,27 (2H, m), 7,19 (2H, m), 4,57 (1H, s), 3,75 (3H, s), 3,55 (1H, t,  $J=4,7$  Hz), 2,80 (1H, m), 2,56 (1H, m), 2,24 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,63 (2H, m), 1,16 (3H, d,  $J=7,4$  Hz)

25 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,5, 154,8, 142,2, 128,9, 127,7, 126,7, 125,9, 66,3, 64,1, 51,9, 45,2, 33,5, 32,9, 31,8, 30,2, 19,6

HRMS calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$  [M+1]: 285,1491, encontrado: 285,1486

30 **Ejemplo 8**

5-metil-2-fenil-1a,2,3,3a,4,5-hexahidroindeno[1,7a-b]oxiren-7-carboxilato de metilo



35

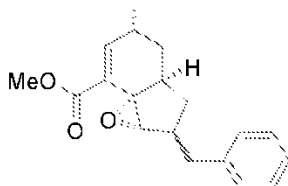
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (2H, m), 7,31 (3H, m), 7,25 (1H, m), 4,56 (1H, s), 3,72 (3H, s), 3,19 (1H, dd,  $J=10,5$  y  $7,2$  Hz), 2,80 (1H, m), 2,20 (1H, m), 1,91 (2H, m), 1,68 (1H, dd,  $J=13,0$  y  $3,2$  Hz), 1,31 (1H, dt,  $J=12,0$  y  $10,6$  Hz), 1,19 (3H, d,  $J=7,5$  Hz)

40 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,6, 154,4, 141,8, 128,6, 127,9, 126,8, 126,1, 66,8, 62,2, 51,9, 46,5, 36,1, 32,4, 31,5, 30,2, 19,5

HRMS calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$  [M+1]: 285,1491, encontrado: 285,1493

**Ejemplo 9**

2-bencil-5-metil-1a,2,3,3a,4,5-hexahidroindeno[1,7a-b]oxiren-7-carboxilato de metilo



5

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,29 (2H, m), 7,22 (4H, m), 4,26 (1H, s), 3,70 (3H, s), 2,89 (1H, dd,  $J=13,4$  y  $7,8$  Hz), 2,73 (2H, m), 2,29 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,83 (1H, dt,  $J=13,0$  y  $6,3$  Hz), 1,68 (1H, m), 1,53 (1H, m), 1,14 (3H, d,  $J=7,4$  Hz), 0,10 (1H, m)

10

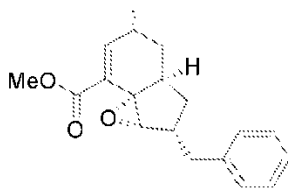
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,6, 154,2, 141,2, 129,2, 129,0, 128,6, 126,1, 65,7, 63,2, 51,8, 43,1, 37,3, 35,6, 31,5, 30,3, 30,1, 19,5

15

HRMS calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3$  [ $\text{M}+1$ ]: 299,1647, encontrado: 299,1659

**Ejemplo 10**

2-bencil-5-metil-1a,2,3,3a,4,5-hexahidroindeno[1,7a-b]oxiren-7-carboxilato de metilo



20

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31 (2H, m), 7,22 (4H, m), 4,31 (1H, s), 3,74 (3H, s), 2,73 (2H, m), 2,61 (1H, m), 2,54 (1H, dd,  $J=12,6$  y  $8,2$  Hz), 2,00 (1H, m), 1,79 (1H, dt,  $J=13,0$  y  $6,3$  Hz), 1,58 (1H, dd,  $J=3,2$  Hz), 1,39 (1H, dd,  $J=12,6$  y  $7,4$  Hz), 1,22 (1H, m), 1,14 (3H, d,  $J=7,4$  Hz)

25

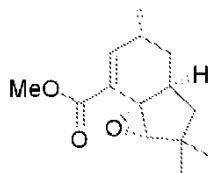
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,6, 154,3, 140,2, 129,2, 129,0, 128,7, 126,3, 66,8, 63,3, 51,8, 41,7, 36,8, 33,1, 31,8, 30,3, 28,8, 19,5

30

HRMS calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3$  [ $\text{M}+1$ ]: 299,1647, encontrado: 299,1635

**Ejemplo 11**

2,2,5-trimetil-1a,2,3,3a,4,5-hexahidroindeno[1,7a-b]oxiren-7-carboxilato de metilo



35

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,91 (1H, d,  $J=3,8$  Hz), 4,30 (1H, s), 2,49 (1H, m), 2,43 (1H, m), 2,11 (1H, m), 1,87 (1H, ddd,  $J=14,6$ ,  $6,5$  y  $2,4$  Hz), 1,63 (1H, dd,  $J=10,0$  y  $4,2$  Hz), 1,57 (1H, dd,  $J=10,2$  y  $4,1$  Hz), 1,45 (1H, dd,  $J=13,2$  y  $6,9$  Hz), 1,22 (3H, d,  $J=7,2$  Hz), 1,17 (3H, s), 0,91 (3H, s)

40

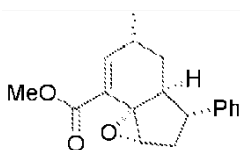
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,1, 146,8, 128,7, 107,2, 95,3, 80,5, 41,9, 39,9, 39,1, 30,0, 29,3, 28,0, 24,7, 19,8

HRMS calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3$  [ $\text{M}+1$ ]: 223,1334, encontrado: 223,1345

**Ejemplo 12**

1a,2,3,3a,4,5-hexahidro-5-metil-3-fenil-indeno[1,7a-b]oxiren-7-carboxilato de metilo





Se obtuvo con rendimiento cuantitativo como una mezcla diastereomérica 1:0,4:0,2.

5 *Diastereómero principal*

RMN  $^1\text{H}$  7,30 (3H, m), 7,22 (2H, m), 6,95 (1H, dd,  $J=5,3$  y  $1,4$  Hz), 4,11 (1H, s), 3,74 (3H, s), 3,45 (1H, dt,  $J=11,2$  y  $7,9$  Hz), 2,61 (1H, m), 2,50 (1H, m), 2,36 (1H, dd,  $J=14,0$  y  $7,5$  Hz), 1,85 (1H, m), 1,41 (1H, dt,  $J=13,8$  y  $5,8$ ), 1,06 (3H, d,  $J=7,2$  Hz), 0,95 (1H, m)

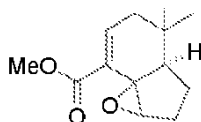
10 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,7, 154,5, 149,8, 142,1, 128,7, 128,5, 126,5, 65,8, 63,4, 51,9, 41,0, 37,7, 30,7, 30,0, 29,3, 18,8

HRMS calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3$   $[\text{M}+1]$ : 285,1491, encontrado: 285,1480

15

**Ejemplo 13**

1a,2,3,3a,4,5-hexahidro-3,3,5-trimetil-indeno[1,7a-b]oxiren-7-carboxilato de metilo



20

Se obtuvo como una mezcla diastereomérica 2:1 en forma de un aceite transparente con 83% de rendimiento.

*Diastereoisómero principal*

25

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,22 (1H, s,  $J=5,2$  Hz), 4,24 (1H, s), 3,73 (3H, s), 2,36 (1H, m), 2,08 (1H, m), 1,95 (1H, dd,  $J=11,3$  y  $7,2$  Hz), 1,72 (1H, m), 1,62 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,04 (3H, d,  $J=7,4$  Hz), 0,99 (3H, s), 0,93 (3H, s)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,7, 154,1, 125,7, 62,5, 61,0, 51,8, 44,1, 43,8, 34,0, 28,3, 25,1, 23,5, 17,8, 14,9

30

*Diastereoisómero minoritario*

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,03 (1H, d,  $J=5,8$  Hz), 4,14 (1H, s), 3,72 (3H, s), 2,26 (1H, dd,  $J=8,8$  y  $2,2$  Hz), 2,08 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,62 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,07 (3H, d,  $J=7,2$  Hz), 0,93 (3H, s), 0,82 (3H, s)

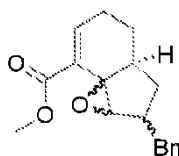
35

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,6, 149,6, 126,5, 65,6, 65,7, 51,8, 43,0, 42,8, 36,0, 28,3, 26,2, 23,7, 21,2, 15,4,

HRMS calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3$   $[\text{M}+1]$ : 237,1491, encontrado: 237,1488

40 **Ejemplo 14**

1a,2,3,3a,4,5-hexahidro-2-bencil-indeno[1,7a-b]oxiren-7-carboxilato de metilo



45

Se obtuvo después de cromatografía ultrarrápida (heptano: EtOAc, 10:1) como un aceite amarillo, como una mezcla diastereomérica 1:1, con 72% de rendimiento.

*Isómero*

50

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (1H, m), 7,29 (2H, m), 7,20 (3H, m), 4,32, (1H, s), 3,72 (3H, s), 2,72 (1H, m), 2,52 (1H, m), 2,35 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,61 (1H, m), 1,57 (1H, m), 1,27 (1H, m), 0,88 (1H, m)

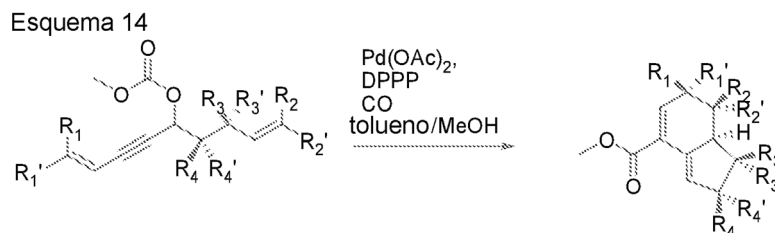
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 149,4, 140,0, 129,0, 128,4, 126,1, 66,8, 62,9, 51,6, 42,6, 38,6, 37,1, 26,4, 30,0, 28,6, 27,5, 23,3

Isómero

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (1H, m), 7,29 (2H, m), 7,20 (3H, m), 4,32, (1H, s), 3,72 (3H, s), 2,88 (1H, m), 2,58 (2H, m), 2,26 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,40 (1H, m), 1,21 (1H, m), 0,91 (1H, m)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 149,4, 140,0, 129,0, 128,4, 126,0, 68,8, 66,8, 51,6, 41,3, 38,6, 37,3, 36,5, 28,6, 27,7, 26,4, 23,3

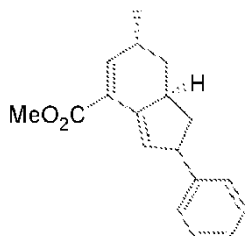
10 HRMS calc. δ para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> [M+1]: 285,1491, encontrado: 285,1491



Procedimiento general para la reacción intramolecular de Diels-Alder de vinilalenos (Esquema 14).

15 Se pesaron Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,2 eq.) y DPPP (0,2 eq.) en una vasija de autoclave secada previamente y se suspendieron en tolueno. Se añadió una disolución del carbonato (1,0 eq.), en MeOH/tolueno 2:1, después de lo cual se burbujeó CO a través de la disolución. El autoclave se cerró herméticamente, y la atmósfera se sustituyó llenando repetidamente con 1-2 bares de CO y liberando la presión. La mezcla se agitó hasta que la reacción se terminó (típicamente toda la noche), después de lo cual se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró, y el producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/Et<sub>2</sub>O 1000:1).

25 6-metil-2-fenil-2,6,7,7a-tetrahidro-1H-inden-4-carboxilato de metilo



Se obtuvo después de cromatografía ultrarrápida como una mezcla diastereomérica en forma de un aceite transparente con 46% de rendimiento.

30 *Isómero principal trans:*

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (2H, m), 7,22 (3H, m), 6,97 (1H, d, J=5,4 Hz), 6,34 (1H, m), 4,01 (1H, m), 3,79 (3H,s), 2,87 (1H, m), 2,67 (1H, m), 2,62 (1H, dt, J=12,6 y 7,2 Hz), 1,99 (1H, dt, J=12,7 y 9,5 Hz), 1,88 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,37 (1H, t, J=10,1 Hz), 1,16 (3H, d, J=7,3 Hz)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 167,2, 146,5, 146,1, 138,2, 131,2, 129,0, 128,6, 127,6, 126,3, 51,8, 51,3, 42,5, 39,5, 35,8, 31,3, 20,0

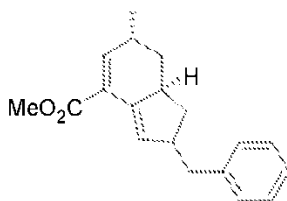
40 *Isómero minoritario cis:*

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (2H, m), 7,22 (3H, m), 6,97 (1H, d, J=5,4 Hz), 6,42 (1H, t, J=2,5 Hz), 4,01 (1H, m), 3,80 (3H,s), 3,00 (1H, m), 2,67 (1H, m), 2,62 (1H, dt, J=12,6 y 7,2 Hz), 2,15 (1H, ddd, J=12,6 y 7,2 Hz), 1,83 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,37 (1H, t, J=10,1 Hz), 1,16 (3H, d, J=7,3 Hz)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 167,2, 146,7, 145,8, 138,1, 130,2, 129,0, 128,6, 127,4, 126,3, 51,3, 50,4, 40,1, 38,2, 36,0, 31,5, 20,0

HRMS calc. para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> [M-1]: 267,1385, encontrado: 267,1375

50 2-bencil-6-metil-2,6,7,7a-tetrahidro-1H-inden-4-carboxilato de metilo



5 Se obtuvo después de cromatografía ultrarrápida como una mezcla diastereomérica en forma de un aceite transparente con 60% de rendimiento.

*Isómero principal (cis-cis)*

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (2H, m), 7,21 (3H, m), 6,88 (1H, d,  $J=5,3$  Hz), 6,23 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,01 (1H, m), 2,82 (1H, m), 2,75 (1H, dd,  $J=13,5$  y 6,7 Hz), 2,60 (1H, m), 2,59 (1H, m), 1,92 (1H, dd,  $J=12,7$  y 7,0 Hz), 1,76 (1H, dt,  $J=12,9$  y 4,4 Hz), 1,51 (1H, dt,  $J=12,8$  y 9,0 Hz), 1,40 (1H, m), 1,10 (3H, d,  $J=7,5$  Hz)

15 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,0, 145,8, 141,4, 137,0, 131,2, 129,0, 128,1, 126,1, 125,7, 51,5, 46,5, 40,8, 37,1, 35,8, 35,7, 31,1, 19,8

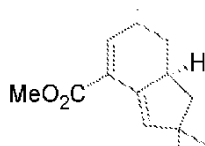
*Isómero minoritario (cis-trans)*

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (2H, m), 7,21 (3H, m), 6,88 (1H, d,  $J=5,3$  Hz), 6,28 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,09 (1H, m), 2,85 (1H, dd,  $J=13,4$  y 7,0 Hz), 2,74 (1H, m), 2,64 (1H, m), 2,60 (1H, m), 2,21 (1H, dt,  $J=12,1$  y 6,8 Hz), 1,77 (1H, m), 1,44 (2H, m), 1,10 (3H, d,  $J=7,5$  Hz), 1,05 (1H, m)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,0, 145,8, 141,2, 137,1, 131,3, 128,8, 128,2, 126,0, 125,8, 51,5, 47,2, 42,3, 38,9, 38,6, 35,7, 31,0, 19,8

25 HRMS calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2$  [M-1]: 281,1542, encontrado: 281,1529

2,2,6-trimetil-2,6,7,7a-tetrahidro-1H-inden-4-carboxilato de metilo



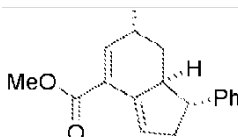
30 Se obtuvo después de cromatografía ultrarrápida como un aceite incoloro, con 73% de rendimiento.

35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,86 (1H, d,  $J=5,4$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J=2,1$  Hz), 3,77 (3H, s), 2,90 (1H, m), 2,59 (1H, m), 1,92 (1H, dd,  $J=12,0$  y 6,7 Hz), 1,75 (1H, ddd,  $J=12,7$ , 4,6 y 1 Hz), 1,42 (1H, dt,  $J=12,9$  y 5,9 Hz), 1,26 (1H, dd,  $J=11,7$  y 9,7 Hz), 1,15 (3H, s), 1,12 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 1,07 (3H, s)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,3, 145,9, 138,1, 134,4, 126,3, 51,7, 46,8, 44,7, 38,2, 35,9, 31,2, 29,7, 27,2, 20,0

40 HRMS calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2$  [M-1]: 219,1385, encontrado: 219,1386

6-metil-1-fenil-2,6,7,7a-tetrahidro-1H-inden-4-carboxilatos de metilo



45 Se obtuvieron como una mezcla diastereomérica 3:1 como un aceite transparente con 35% de rendimiento después de cromatografía ultrarrápida.

*Isómero principal*

## ES 2 553 248 T3

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (3H, m), 7,24 (2H, m), 6,90, (1H, d,  $J=5,4$  Hz), 6,34 (1H, dd,  $J=4,9$  y 2,4 Hz), 3,82 (3H, s), 2,98 (1H, td,  $J=8,4$  y 10,0 Hz), 2,87 (2H, m), 2,65 (1H, m), 2,65 (1H, m), 1,80 (1H, ddd,  $J=12,8$ , 4,4 y 1,0 Hz), 1,51 (1H, td,  $J=12,8$  y 5,8 Hz), 1,05 (3H, d,  $J=7,3$ )

5 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,3, 145,8, 144,3, 136,3, 128,7, 128,4, 128,2, 127,9, 127,3, 52,8, 51,9, 46,8, 41,4, 34,4, 31,3, 20,1

*Isómero minoritario*

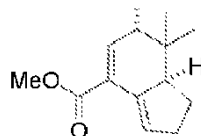
10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (3H, m), 7,15 (2H, m), 6,84 (1H, d,  $J=5,5$  Hz), 6,53 (1H, dd,  $J=5,2$  y 2,6 Hz), 3,81 (3H, s), 3,55 (1H, t,  $J=7,8$  Hz), 3,16 (1H, m), 3,09 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,49 (1H, m), 1,07 (3H, d,  $J=7,3$  Hz)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,3, 145,6, 144,5, 135,6, 126,5, 126,5, 126,3, 126,2, 126,0, 52,8, 51,8, 45,7, 43,4, 41,0, 29,3, 19,9

15

HRMS calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2$  [M+1]: 269,1542, encontrado: 269,1548

4,4,6-trimetil-2,6,7,7a-tetrahidro-1H-inden-4-carboxilato de metilo



20

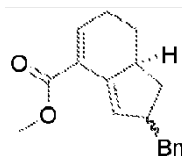
Se obtuvo como aceite transparente con 28% de rendimiento después de cromatografía ultrarrápida usando heptano/EtOAc (100:1) como eluyente.

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,84 (1H, d,  $J=5,8$  Hz), 6,35 (1H, dd,  $J=5,1$  y 2,5 Hz), 3,78 (3H, s), 2,69 (1H, m), 2,44 (2H, m), 2,16 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,00 (3H, d,  $J=7,3$  Hz), 0,90 (3H, s), 0,70 (3H, s)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,2, 145,7, 136,3, 128,8, 125,6, 51,7, 48,5, 44,0, 34,0, 32,5, 25,1, 23,9, 22,7, 15,7

30 HRMS calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2$  [M-1]: 269,1542, encontrado: 269,1548

2-bencil-2,6,7,7a-tetrahidro-1H-inden-4-carboxilatos de metilo



35

Se obtuvieron después de cromatografía ultrarrápida (heptano: EtOAc, 10:1) como una mezcla diastereomérica 2:1 de aceite amarillo con 56% de rendimiento.

*Isómero principal*

40

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (3H, m), 7,19 (2H, m), 6,92, (1H, m), 6,21 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,07 (1H, m), 2,84 (2H, m), 2,61 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,21 (1H, t,  $J=6,9$  Hz), 1,94 (1H, m), 1,54 (1H, m), 1,29 (1H, m), 1,08 (1H, t,  $J=9,9$  Hz)

45 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,9, 141,4, 130,9, 129,2, 129,0, 128,9, 128,2, 126,4, 125,7, 51,6, 46,4, 42,2, 40,8, 38,6, 35,8, 29,2, 27,1

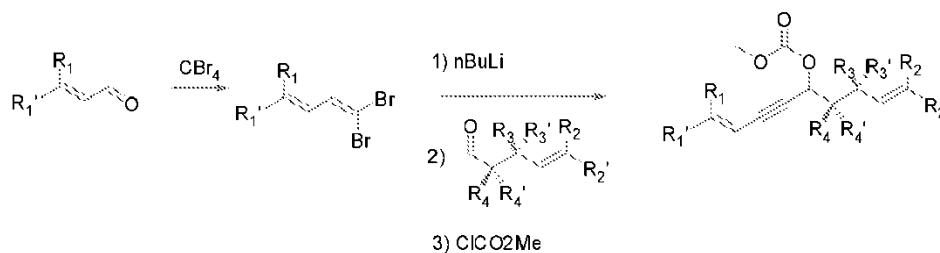
*Isómero minoritario*

50 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (3H, m), 7,19 (2H, m), 6,92, (1H, m), 6,26 (1H, m), 3,77 (3H, s), 2,99 (1H, m), 2,73 (2H, m), 2,55 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,21 (1H, t,  $J=6,9$  Hz), 1,98 (1H, m), 1,52 (1H, m), 1,24 (1H, m), 1,05 (1H, t,  $J=9,9$  Hz)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,9, 141,4, 130,9, 129,2, 129,0, 128,9, 128,2, 126,4, 125,8, 51,5, 46,4, 42,2, 40,8, 38,6, 35,8, 29,2, 26,9

55 HRMS calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2$  [M+1]: 269,1542, encontrado 269,1540

Esquema 15



Procedimiento General para la síntesis de carbonatos de alquino (Esquema 15)

5 Se añadieron  $\text{CBr}_4$  (2,0 eq.) y  $\text{PPh}_3$  (4,0 eq.) a una disolución de crotonaldehído (1,0 eq.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 30 min. en la oscuridad, después de lo cual se diluyó con hexanos y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró cuidadosamente y se disolvió en THF seco (150 ml). La disolución se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$  en nitrógeno. Se añadió gota a gota  $n\text{-BuLi}$  (1,6 M en hexanos, 1,0 eq.) después de lo cual la disolución se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota  $n\text{-BuLi}$  adicional (1,6 M en hexanos, 1,0 eq.), y al terminar la adición la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . El 4-pentalen correspondiente (1,1 eq.) se añadió gota a gota durante 15 min., la mezcla de reacción se agitó durante 20 min., después de lo cual se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (1,1 eq.). Al terminarla, la reacción se paralizó con  $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})$  saturado, la mezcla se diluyó con  $\text{EtOAc}$ , y las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con  $\text{EtOAc}$  adicional. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/ $\text{EtOAc}$  1000:1).

### Ejemplos biológicos

#### 20 Ejemplo 15

Inhibición de STAT3

25 Se transfectaron transitoriamente células HeLa ( $4 \times 10^4/\text{ml}$ ) con un plásmido informador de luciferasa (4xM67 pTATA TK-Luc) conducido por el promotor artificial que contiene 4 sitios de unión a M67 repetidos en tándem para el factor de transcripción de STAT-3. Las transfecciones se realizaron durante 24 h usando el reactivo Roti-Fect (Carl Roth, Karlsruhe, Alemania) según las recomendaciones del fabricante. Tras la incubación con concentraciones diferentes de los extractos durante 30 min., las células transfectadas se estimularon durante 8 h con  $\gamma$ -interferón. Después, las células se lisaron en Tris-fosfato 25 mM pH 7,8,  $\text{MgCl}_2$  8 mM, DTT 1 mM, 1% de Triton X-100, y 7% de glicerol. La actividad de luciferasa se midió como se describió para células 5.1.

35 El  $\gamma$ -Interferón induce una inducción promedio de 5-6 veces de la actividad de luciferasa en comparación con células no estimuladas, y esto representa el índice de transactivación que se representa en nuestro experimento como los niveles máximos de activación de STAT-3 inducida por  $\gamma$ -interferón (100%). Los resultados a continuación representan la  $\text{IC}_{50}$  para cada compuesto en este ensayo. La  $\text{IC}_{50}$  significa la concentración de cada ensayo que reduce la actividad de luciferasa en 50%, y se calculó mediante el software GraphPad.

Inhibición de STAT3

Compuesto	Anti STAT3 $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
(-)-Galiellalactona	7,70
Ejemplo 1	2,10
Ejemplo 2	1,18
Ejemplo 3	2,87
Ejemplo 7	1,83
Ejemplo 8	0,75
Ejemplo 9	2,01
Ejemplo 10	2,98
Ejemplo 11	2,49

#### 40 Ejemplo 16

Proliferación de células cancerosas

45 Se usaron las estirpes celulares de cáncer de próstata humano DU145, LNCaP (de la American Type culture Collection, ATCC) y células LNCaP estimuladas con interleucina-6 (IL-6) a largo plazo (células LNCaP-IL6) (Hobisch,

Ramoner et al. 2001). Las células se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con 10% de FBS y 1% de penicilina-estreptomicina. Todas las células se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada de 95% de O<sub>2</sub> y 5% de CO<sub>2</sub>.

- 5 Se realizó un ensayo de proliferación con WST-1 para estudiar los efectos de los apartados de ensayo sobre la proliferación y viabilidad de células de cáncer de próstata cultivadas. Las células LNCaP y DU145 se cultivaron en placas de 96 pocillos a la densidad de 2000 células/pocillo en 200 µl de medio. Las células se dejaron sedimentar durante 24 h. Las células se trataron con 0, 2,5, 5 o 10 µM de la sustancia específica durante 24 h y 48 h. Las muestras se obtuvieron por triplicado. Se añadieron 20 µl de disolución de WST-1 (Roche Applied Science, Mannheim, Alemania) por pocillo, y se incubó a 37°C durante 4 h. La absorbancia de cada pocillo se midió usando un espectrofotómetro de múltiples pocillos de barrido, un lector de ELISA a una longitud de onda de 450 nm y una longitud de onda de referencia de 690 nm. Los resultados se presentan como porcentaje de células de control no tratadas o el valor de la absorbancia.

- 15 % de Proliferación (frente a control)

Compuesto	conc (µM)	24h LNCaP-IL6	48h LNCaP-IL6	24h DU145	48 h Du145
(-)-Galiellalactona	2,5	90,91	96,78	84,24	76,36
	5	68,76	68,76	63,19	38,51
	10	77,11	23,22	48,44	22,24
Ejemplo 1	2,5	65,41	52,42	80,19	67,45
	5	68,95	26,28	68,82	35,62
	10	69,23	16,19	54,07	22,77
Ejemplo 2	2,5	81,79	79,56	90,64	68,04
	5	81,21	57,14	68,55	34,07
	10	70,45	20,19	63,86	30,26
Ejemplo 3	2,5	57,10	27,82	56,33	31,10
	5	59,00	18,15	52,11	18,38
	10	53,01	12,49	44,48	14,45
Ejemplo 7	2,5	81,79	82,60	90,64	95,09
	5	81,21	85,26	68,55	75,05
	10	70,45	71,27	63,86	76,58
Ejemplo 8	2,5	69,23	48,79	80,94	63,59
	5	58,97	20,28	58,19	27,29
	10	52,67	18,81	48,49	19,98
Ejemplo 9	2,5	92,78	104,12	96,36	93,96
	5	90,02	108,49	88,29	85,24
	10	96,73	96,48	75,01	55,43
Ejemplo 10	2,5	81,18	74,81	86,82	88,02
	5	92,69	80,02	98,85	92,54
	10	76,05	23,18	66,76	28,27
Ejemplo 11	2,5	93,47	78,36	93,88	85,06
	5	89,35	71,85	80,42	67,77
	10	79,82	31,62	72,14	45,51

### Ejemplo 17

- 20 Proliferación de células cancerosas

Se usaron las estirpes celulares de cáncer de próstata humano DU145. Las células se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con 10% de FBS y 1% de penicilina-estreptomicina. Todas las células se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada de 95% de O<sub>2</sub> y 5% de CO<sub>2</sub>.

- 25 Se realizó un ensayo de proliferación con WST-1 para estudiar los efectos de los apartados de ensayo sobre la proliferación y viabilidad de células de cáncer de próstata cultivadas. Las células DU145 se cultivaron en placas de 96 pocillos a la densidad de 2000 células/pocillo en 200 µl de medio. Las células se dejaron sedimentar durante 24 h y 48 h. Las células se trataron con 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10, 25 y 50 µM de la sustancia específica durante 24 h y 48 h.

Las muestras se obtuvieron por triplicado. Se añadieron 20  $\mu$ l de disolución de WST-1 (Roche Applied Science, Mannheim, Alemania) por pocillo, y se incubó a 37°C durante 4 h. La absorbancia de cada pocillo se midió usando un espectrofotómetro de múltiples pocillos de barrido, un lector de ELISA a una longitud de onda de 450 nm y una longitud de onda de referencia de 690 nm. Los resultados se presentan como porcentaje de células de control no tratadas o el valor de la absorbancia.

5

Proliferación (frente a control) de DU145 (%)

Compuesto	Conc. ( $\mu$ M)	24h	48h
Ejemplo 4	0,5	125,24	161,90
	1,0	76,74	106,97
	2,5	86,48	106,23
	5,0	91,39	73,13
	10,0	45,29	59,35
	25,0	22,17	21,83
	50,0	18,31	11,34
Ejemplo 5	0,5	105,62	98,92
	1,0	101,40	93,59
	2,5	72,14	53,09
	5,0	54,75	35,53
	10,0	39,62	29,96
	25,0	28,13	13,26
	50,0	14,36	8,51
Ejemplo 6	0,5	110,14	121,11
	1,0	98,76	120,77
	2,5	104,13	101,61
	5,0	81,25	78,86
	10,0	43,88	42,70
	25,0	45,01	23,80
	50,0	23,59	9,88

## 10 Ejemplo 18

Inhibición de NF- $\kappa$ B

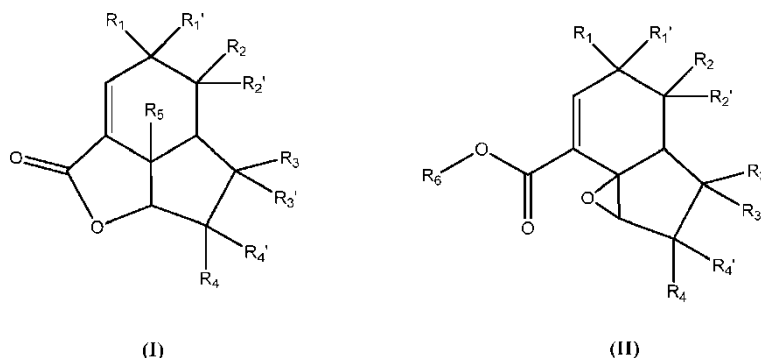
15 La potencia de (-)-galiellactona y de los ejemplos de compuesto de la invención a la hora de inhibir la actividad transcripcional dependiente de NF- $\kappa$ B se evaluó en una estirpe celular Jurkat-LTR-Luc. Este modelo celular se ha usado ampliamente para el cribado de inhibidores naturales y sintéticos de NF- $\kappa$ B (Appendino et al, J Nat Prod. 2007, 70(4), 608-612; J Nat Prod. 2006, 69(7), 1101-1104; Marquez et al, Antiviral Res. 2005, 66(2-3), 137-145).  
 20 Células Jurkat 5.1 se preincubaron durante 30 min. con concentraciones crecientes de los compuestos disueltos en DMSO, seguido de la estimulación con TNF- $\alpha$  (2 ng/ml) durante 6 h. Las células se lavaron dos veces en PBS y se lisaron en Tris-fosfato 25 mM, pH 7,8, MgCl<sub>2</sub> 8 mM, DTT 1 mM, 1% de Triton X-100, y 7% de glicerol durante 15 min. a temperatura ambiente. Después, los lisados se sometieron a rotación, y el sobrenadante se usó para medir la actividad de luciferasa usando un Autolumat LB 9510 (Berthold Technologies). La concentración proteica se determinó mediante el método de Bradford (Bio-Rad, Richmond, CA). Los resultados a continuación representan la IC50 para cada compuesto en este ensayo.

25

Compuesto	IC50 anti-NF- $\kappa$ B
(-)-Galiellactona	5,5 $\mu$ M
Ejemplo 1	2,66 $\mu$ M
Ejemplo 2	0,33 $\mu$ M
Ejemplo 3	1,26 $\mu$ M

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I) o (II)



5

en el que

10

R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>' se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, y alquileo de C0-1-arilo;

15

R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, y alquileo de C0-1-arilo;

20

R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub>' se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, y alquileo de C0-1-arilo;

25

R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, y alquileo de C0-1-arilo;

30

R<sub>5</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en O-alquilo de C0-5, O-fluoroalquilo de C1-5, OC(O)alquilo de C1-5, O-alquileo de C2-3N(alquilo de C0-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C0-5 puede ser igual o diferente, NH-alquilo de C0-5, N(alquilo de C1-5)<sub>2</sub> en el que el alquilo de C1-5 puede ser igual o diferente, N(alquilo de C0-5)C(O)alquilo de C1-5, NHarilo, NHheteroarilo, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros que está conectado mediante un heteroátomo sustituible de dicho heterociclo no aromático, S-alquilo de C0-5, S(O)alquilo de C0-5, SO<sub>2</sub>-alquilo de C0-5, y N(alquilo de C0-C3)SO<sub>2</sub>-alquilo de C1-C5;

35

R<sub>6</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, fluoroalquilo de C1-5, y un carbociclo no aromático de C3-8;

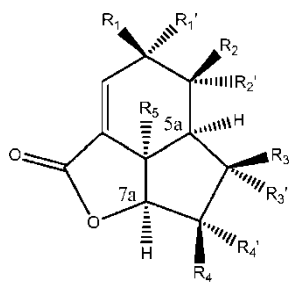
40

por lo menos uno de R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' comprende un átomo de carbono; y

dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros, o un heteroarilo de 6 miembros;

como una base libre, un ácido en su forma protonada no cargada, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal del mismo, un diastereómero puro, un enantiómero puro, una mezcla diastereomérica, una mezcla racémica, una mezcla escalémica, una forma tautomérica correspondiente que resulta de un desplazamiento de hidrógeno entre dos heteroátomos y/o la forma tautomérica correspondiente que resulta de una tautomerización cetoenólica.

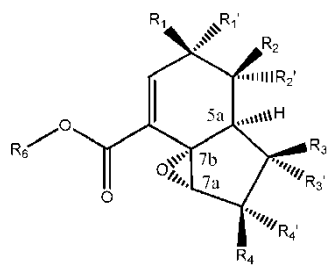
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la estereoquímica relativa o absoluta de R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub> y los átomos de hidrógeno en las posiciones 5a y 7a de dicho compuesto de fórmula (I) es



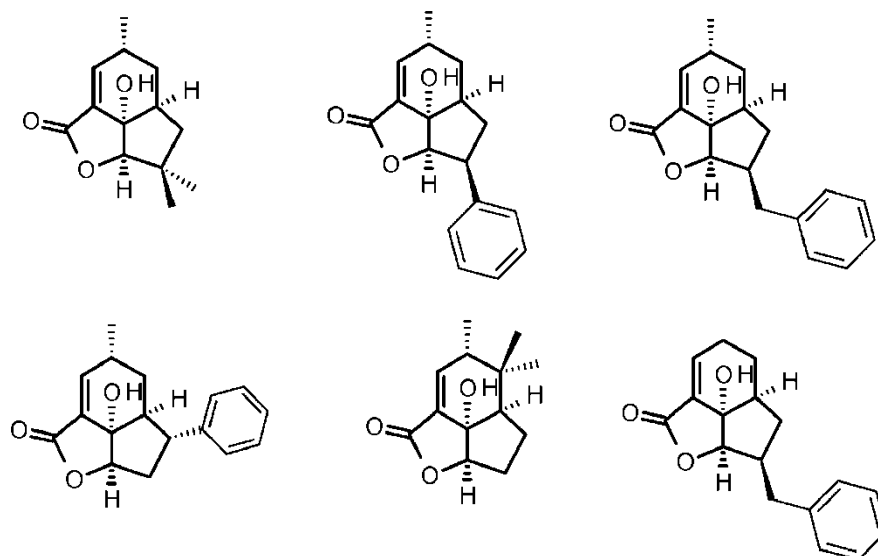


o

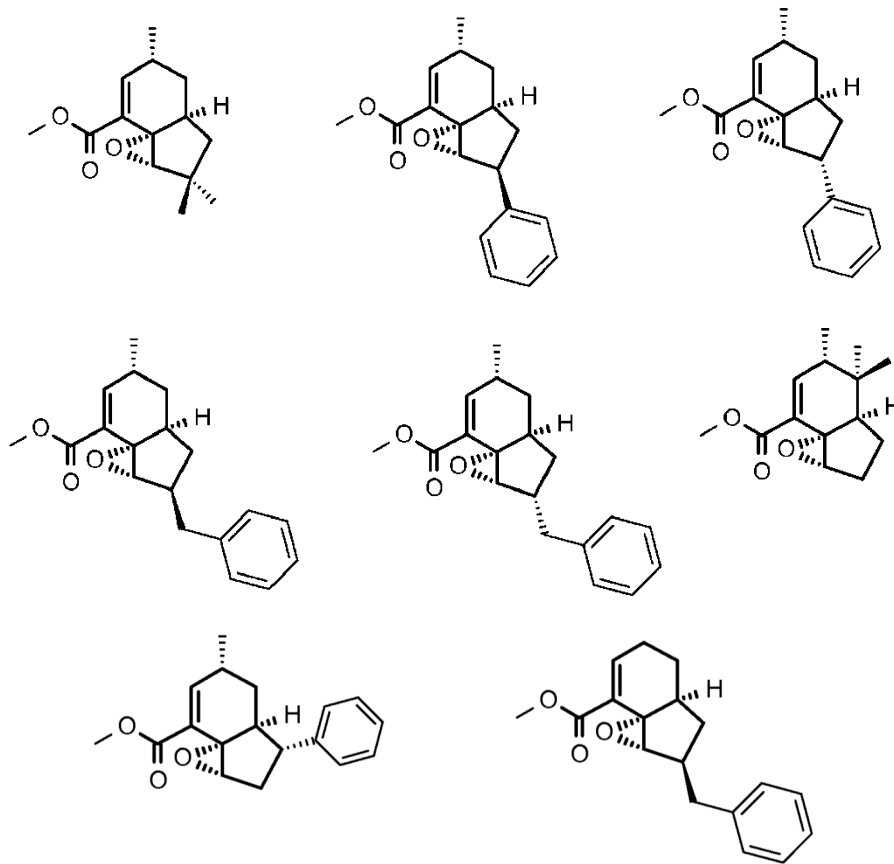
5 la estereoquímica relativa o absoluta de  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ , el átomo de hidrógeno en la posición 5a y el átomo de oxígeno en las posiciones 7a y 7b de dicho compuesto de fórmula (II) es



- 10 3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que por lo menos uno de  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$  y  $R_4'$  se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo de C1-5, arilo, y CH2arilo.
- 15 4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que por lo menos uno de  $R_4$  y  $R_4'$  se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo de C1-5, arilo, y CH2arilo.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R_1$  y  $R_1'$  se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en H y metilo.
- 20 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho compuesto es un compuesto según la fórmula (II) y  $R_6$  es alquilo de C1-5, o en el que dicho compuesto es un compuesto según la fórmula (I) y  $R_5$  es OH, OC1-5, O-fluoroalquilo de C1-5, o OC(O)-alquilo de C1-5.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$  y  $R_4'$  se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo de C1-5, arilo, y CH2arilo;
- 25  $R_5$ , si se encuentra presente, es OH, NH-alquilo de C0-5, NHarilo o NHheteroarilo; y  $R_6$ , si se encuentra presente, es alquilo de C1-5.
- 30 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho compuesto es un compuesto según la fórmula (I) y  $R_5$  es OH; o en el que dicho compuesto es un compuesto según la fórmula (II) y  $R_6$  es alquilo de C1-5.
- 35 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en



40



5

en los que la estereoquímica indicada es una estereoquímica relativa.

10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y por lo menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en el que dicha composición comprende además por lo menos un agente terapéutico más.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, para su utilización en terapia.
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, para su utilización en el tratamiento de un trastorno relacionado con la señalización de IL-6/STAT o un trastorno relacionado con la señalización de PI3K/NF- $\kappa$ B, en el/la que dicho trastorno es cáncer sólido, cáncer hematológico, tumor benigno, enfermedad hiperproliferativa, inflamación, enfermedad autoinmunitaria, rechazo de injerto o de trasplante, función fisiológica retrasada de injertos o trasplantes, enfermedad neurodegenerativa o infección viral.

20