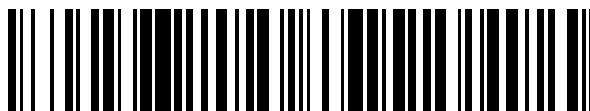


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 330**

51 Int. Cl.:

**C07C 67/08** (2006.01)

**C07C 319/12** (2006.01)

**C07C 319/20** (2006.01)

**C07C 45/45** (2006.01)

**C07C 67/31** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2011 PCT/EP2011/057903**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2011 WO11144579**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2011 E 11720091 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2571843**

54 Título: **Preparación mejorada de derivados de chalcona**

30 Prioridad:

**17.05.2010 EP 10305519**

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

**26.02.2018**

73 Titular/es:

**GENFIT (100.0%)  
Parc Eurasanté Lille Métropole 885, Avenue  
Eugène Avinée  
59120 Loos, FR**

72 Inventor/es:

**BERTRAND, KARINE;  
ROUDOT, ALICE y  
ROOL, PATRICE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 656 330 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Preparación mejorada de derivados de chalcona

**Campo técnico**

5 La invención se refiere a métodos para producir derivados de chalcona sustituidos en al menos uno de los dos grupos fenilo por grupos sustituyentes múltiples.

**Antecedentes**

10 Las chalconas (1,3-diaril-2-propen-1-onas) son flavonoides de cadena abierta que tienen un resto de enona entre dos anillos aromáticos. Como se ha revisado recientemente (Batovska D y Todorova I, 2010; Patil C et al., 2009; Go M et al., 2005), se han aislado de extractos vegetales diferentes familias de chalconas naturales, y se han caracterizado como que tienen propiedades biológicas relevantes, tales como actividades antioxidantes, citotóxicas, anticáncer, antibióticas, antiinfecciosas, hipoglucémicas y antiinflamatorias.

15 Se usan derivados de chalcona, o están en desarrollo, para usos médicos, así como aditivos para alimentos e ingredientes para formulaciones cosméticas, y se considera que el potencial farmacológico de los derivados de chalcona no está explotado totalmente aún. A este respecto, se han generado y cribado librerías de derivados de chalcona sintéticos usando modelos animales, ensayos basados en células y/o ensayos bioquímicos, a fin de establecer relaciones estructura-actividad e identificar compuestos que tienen propiedades biológicas mejoradas (tales como especificidad a dianas, potencia, biodisponibilidad y/o seguridad) o rasgos químicos (tales como estabilidad o lipofiliidad). Por tanto, la chalcona se considera como una molécula plantilla que puede ser adaptada para actividades deseadas introduciendo restos químicos específicos y/o restricciones conformacionales (Katsori A y Hadjipavlou-Litina D, 2009; Jamal H et al., 2008; Chimenti F et al., 2009; Sivakumar P et al., 2009; Henmi K et al., 2009; Srinivasan B et al., 2009; Patil C et al., 2009; Rao G et al., 2009; Reddy M et al., 2008; Alberton E et al., 2008; Romagnoli R et al., 2008; Gacche R et al., 2008; Liu X et al., 2008a; Hachet-Haas M et al., 2008; Chiaradia L et al., 2008; Cabrera M et al., 2007; Jung S et al., 2006; Go M et al., 2005; Ansari F et al., 2005; documento US20070092551).

25 En particular, hay varios ejemplos de derivados de chalcona naturales o sintéticos que contienen al menos un anillo aromático con sustituciones en átomos de carbono adyacentes. Por ejemplo, las Licochalconas, la Derricina y otras variantes de chalcona naturales muestran actividad antibacteriana o antiparasítica, actividad citotóxica contra células cancerosas humanas, o actividad proapoptótica sobre células endoteliales (Cunha G et al., 2003; Yoon G et al., 2005; Ghayur M et al., 2006; Ogawa Y et al., 2007; Matsuura M et al., 2001; Na Y et al., 2009; Tsukiyama R et al., 2002; Zhu X et al., 2005). Se han producido y ensayado librerías de variantes o conjugados de Licochalcona sintéticos en diversos modelos (Kromann H et al., 2004; Yoon G et al., 2009; Liu X et al., 2008b).

35 Se han descrito las actividades biológicas de derivados de chalcona naturales o sintéticos que tienen sustituciones múltiples en uno o ambos grupos fenilo, tales como acción mimética de la insulina (documento US20070092551), actividades antiinflamatorias (solicitud de patente internacional WO 01/98291), o inhibición de la angiogénesis (solicitud de patente internacional WO 01/046110). Los derivados de chalcona que contienen grupos sustituyentes en al menos tres átomos de carbono adyacentes (o consecutivos) de un anillo de fenilo (tales como los descritos en las solicitudes de patente internacionales WO 04/005233, WO 05/073184, WO 07/147879, WO 07/147880, y la patente de EE.UU. 7524975) son activadores de uno o más Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas (PPARs), una familia de receptores nucleares que son dianas terapéuticas, en particular para tratar trastornos metabólicos o neurodegenerativos (Akiyama T et al., 2005; Gross B y Staels B, 2007).

45 De manera general, los derivados de chalcona sintéticos se producen por una reacción de condensación de Claisen-Schmidt de un aldehído con una cetona, pero son posibles otras estrategias, tales como reacciones catalizadas por paladio (Patil C et al., 2009; Katsori A. y Hadjipavlou-Litina D., 2009). Sin embargo, la naturaleza ácida del compuesto obtenido y la frecuente presencia en el medio de reacción de productos secundarios y materiales de partida no reaccionados requieren etapas de purificación adicionales y/o estrategias específicas, tales como irradiación de microondas, que dan como resultado una reducción significativa en el rendimiento y/o hacen difícil las modificaciones posteriores de estos compuestos. De hecho, los derivados de chalcona pueden usarse como materiales de partida para producir otras clases de compuestos tales como flavonoides o pirazoles.

50 La catálisis por transferencia de fase, que está considerada como una estrategia fiable para la síntesis asimétrica de compuestos orgánicos en condiciones experimentales simples, condiciones de reacción suaves, y para preparaciones a gran escala, se ha usado para modificar derivados de chalcona mediante condensación de compuestos intermedios, así como epoxidación o adición de Michael de derivados de chalcona (Ooi T y Marouka K, 2007; Song G y Ahn B, 1994; Li J y Liu X, 2008; Rao G et al., 2009).

55 La síntesis y/o modificación adicional de derivados de chalcona que contienen al menos un anillo de fenilo con grupos sustituyentes en átomos de carbono adyacentes del anillo puede ser ineficaz debido al impedimento estérico. Estrategias sintéticas alternativas para producir tales derivados de chalcona, en particular por S-alquilación o bien O-alquilación, se han descrito en la bibliografía citada anteriormente y en otras partes (solicitudes de patente

internacionales WO 05/005369, WO 04/056727). Sin embargo, la necesidad de nuevos métodos que permitan la producción eficaz de derivados de chalcona que tengan sustituciones múltiples, y en particular en átomos de carbono adyacentes de un anillo de fenilo, es aún clara y urgente.

### Compendio de la invención

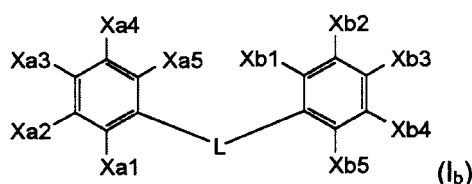
- 5 La presente invención proporciona métodos sumamente eficaces para producir derivados de chalcona con sustituciones múltiples en un anillo de fenilo. Derivados de chalcona intermedios se modifican por Catálisis por Transferencia de Fase (PTC) para introducir un grupo alquilo sustituido que es proporcionado por un derivado de ácido sulfónico en un anillo de fenilo que ya contiene grupos sustituyentes en uno o dos átomos de carbono adyacentes al átomo de carbono donde el grupo sustituyente está siendo introducido.
- 10 Los métodos de la invención permiten producir eficazmente, por S-alquilación o bien O-alquilación, derivados de chalcona que se caracterizan por sus actividades biológicas que son compuestos intermedios para producir moléculas que tienen tales actividades, y/o que pueden usarse para generar librerías de compuestos para ser cribados por medio de ensayos in vitro y/o in vivo y establecer relaciones estructura-actividad.

### Descripción detallada de la invención

- 15 La presente invención proporciona métodos para producir compuestos que contienen dos grupos fenilo enlazados el uno con el otro, en donde uno de dichos grupos fenilo está sustituido en al menos dos (y preferiblemente al menos tres) posiciones, una conformación que caracteriza compuestos que tienen interés médico pero que puede hacer a la modificación posterior de una de tales posiciones escasamente eficaz debido al impedimento estérico. Este efecto ocurre cuando el tamaño de los grupos dentro de una molécula impide reacciones químicas en una posición
- 20 específica, limitando las posibilidades de generar variantes de compuestos naturales o sintéticos que tengan actividades biológicas y farmacéuticas, tales como derivados de chalcona para los que la bibliografía muestra la importancia de tener sustituyentes múltiples en un único anillo de fenilo.

- La invención proporciona métodos para producir derivados de chalcona de Fórmula General (I<sub>b</sub>) usando reaccionantes y condiciones apropiados para aplicar Catálisis por Transferencia de Fase (PTC), en particular por S-alquilación o bien O-alquilación. Estos reaccionantes y condiciones no se describen en la técnica anterior como aplicables para la síntesis de derivados de chalcona de Fórmula General (I<sub>b</sub>). Además, como se muestra en los
- 25 Ejemplos, una serie de 1,3-difenilprop-2-en-1-onas ha sido producida con éxito según la invención con rendimientos y pureza mejorados.

- En la realización principal, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de la siguiente
- 30 Fórmula General (I<sub>b</sub>):



en donde:

X<sub>a1</sub>, X<sub>a2</sub>, X<sub>a3</sub>, X<sub>a4</sub> y X<sub>a5</sub>, idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -R<sub>a</sub> o -G<sub>a</sub>-R<sub>a</sub>;

- 35 R<sub>a</sub> es un alquilo, un alqueno, un cicloalquilo, un arilo, un alquilo, un alquilo, o un grupo heterocíclico, dicho grupo puede estar sustituido o no, o R<sub>a</sub> es un grupo protector enlazado al anillo de fenilo por un átomo de oxígeno o átomo de azufre;

L es un grupo CO-R<sub>L</sub> o R<sub>L</sub>-CO;

- 40 X<sub>b1</sub>, X<sub>b2</sub>, X<sub>b3</sub>, X<sub>b4</sub> y X<sub>b5</sub> son grupos sustituyentes, en donde uno de ellos es un grupo R'<sub>b</sub>-G<sub>b</sub>-R<sub>c</sub> o G<sub>b</sub>-R<sub>c</sub>, y al menos uno de otros grupos sustituyentes adyacentes a dicho grupo R'<sub>b</sub>-G<sub>b</sub>-R<sub>c</sub> o G<sub>b</sub>-R<sub>c</sub> es un átomo de halógeno o un grupo R''<sub>b</sub>, siendo independientemente los grupos restantes átomos de hidrógeno, átomos de halógeno o grupos R''<sub>b</sub>;

R''<sub>b</sub> es un alquilo, un alqueno, un cicloalquilo, un arilo, un alquilo, un alquilo, o un grupo heterocíclico, dicho grupo puede estar sustituido o no, o R''<sub>b</sub> es un grupo protector enlazado al anillo de fenilo por un átomo de oxígeno o átomo de azufre;

- 45 R'<sub>b</sub> es un alquilo, un alqueno, un cicloalquilo, un arilo, un alquilo, un alquilo, o un grupo heterocíclico, dicho grupo puede estar sustituido o no;

R<sub>L</sub> es un grupo alquilo o alqueno no sustituido o sustituido;

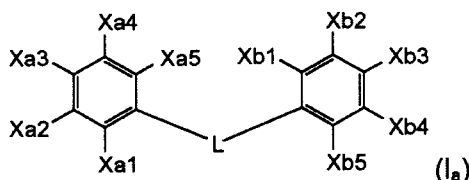
$G_a$  es un átomo de oxígeno o átomo de azufre;

$G_b$  es un átomo de oxígeno;

$R_c$  es un grupo alquilo sustituido por al menos un grupo  $-COOR_d$ , en donde  $R_d$  es un grupo alquilo, alqueno, arilo, cicloalquilo, o heterocíclico no sustituido;

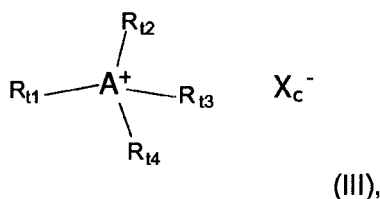
5 Comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

a) Obtener el compuesto de Fórmula General (Ia):



10 en la que el grupo  $X_{a1}$ ,  $X_{a2}$ ,  $X_{a3}$ ,  $X_{a4}$ ,  $X_{a5}$ ,  $L$ ,  $R_a$ ,  $R'_b$ ,  $R''_b$ ,  $R_L$ ,  $G_a$  y  $G_b$  se definen como para la Fórmula General (Ib); y  $X_{b1}$ ,  $X_{b2}$ ,  $X_{b3}$ ,  $X_{b4}$  y  $X_{b5}$  son grupos sustituyentes en donde uno de ellos es un grupo  $R'_b-G_b-H$  o  $G_b-H$ , y al menos uno de los grupos sustituyentes adyacentes a dicho grupo  $R'_b-G_b-H$  o  $G_b-H$  es un halógeno o un grupo  $R''_b$ , siendo independientemente los grupos restantes átomos de hidrógeno, átomos de halógeno o grupos  $R''_b$ ;

b) poner en contacto el compuesto de Fórmula General (Ia) con un derivado de ácido sulfónico de Fórmula General (II):  $R_s-SO_2-O-R_c$ , en un medio bifásico disolvente orgánico / agua, y en presencia de un compuesto de Fórmula General (III):



15 en la que:

- $R_s$ ,  $R_{t1}$ ,  $R_{t2}$ ,  $R_{t3}$  y  $R_{t4}$ , idénticos o diferentes, son grupos alquilo no sustituidos;
- $A$  es un átomo de nitrógeno o fósforo;
- $X_c$  es un halógeno,  $HSO_4$  o  $H_2PO_4$ , y
- 20 -  $R_c$  es como se definió para la Fórmula General (Ib).

En el contexto de la invención, siempre que  $X_{a1}$ ,  $X_{a2}$ ,  $X_{a3}$ ,  $X_{a4}$  o  $X_{a5}$  es un grupo  $-R_a$  o  $-G_a-R_a$ ,  $G_a$  representa  $G_{a1}$ ,  $G_{a2}$ ,  $G_{a3}$ ,  $G_{a4}$  o  $G_{a5}$  respectivamente, y  $R_a$  representa  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$  o  $R_{a5}$ , respectivamente. Se aplica lo mismo a  $X_{b1}$ ,  $X_{b2}$ ,  $X_{b3}$ ,  $X_{b4}$  y  $X_{b5}$ : siempre que  $X_{b1}$ ,  $X_{b2}$ ,  $X_{b3}$ ,  $X_{b4}$  y  $X_{b5}$  es un grupo  $-R_b$  o  $-G_b-R_b$ ,  $G_b$  representa  $G_{b1}$ ,  $G_{b2}$ ,  $G_{b3}$ ,  $G_{b4}$  o  $G_{b5}$  respectivamente y  $R_b$  representa  $R_{b1}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_{b3}$ ,  $R_{b4}$  o  $R_{b5}$ , respectivamente.

25 En el contexto de la presente invención, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado saturado que es lineal o ramificado, que tiene preferiblemente de uno a siete átomos de carbono (tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, o n-hexilo), y más preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono.

30 El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado no saturado (con al menos un doble enlace de carbonos) que es lineal, ramificado o cíclico, que tiene preferiblemente de dos a siete átomos de carbono, (tales como radical etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-3-butenilo) y más preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono.

Los términos "alquilo" y "alquilo" se refieren a grupos alquilo como se definieron anteriormente que están enlazados al resto del compuesto por un átomo de oxígeno o de azufre (enlace tioéter) respectivamente.

35 El término "cicloalquilo" designa un grupo alquilo como se definió anteriormente que forma uno o más ciclo(s) que tienen preferiblemente de tres a catorce átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

El término "arilo" designa un grupo aromático, que tiene preferiblemente de seis a doce átomos de carbono tales

como fenilo, naftilo, bifenilo, o antraceniilo.

El término "heterocíclico" se refiere a un grupo heterocicloalquilo o un grupo heteroarilo, que es un grupo cicloalquilo o arilo, como se indicó anteriormente, que comprende además uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Comprenden generalmente de cuatro a catorce átomos de carbono, tales como morfolinilo, piperidinilo, o tetrahidropiranilo.

El término "halógeno" se refiere a un átomo de bromo, cloro, flúor o yodo.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquilo, arilo o heterocíclico pueden estar sustituidos. Estos grupos sustituyentes son preferiblemente átomos de halógeno, grupos alquilo, alquenilo, arilo como se definieron anteriormente, o cualquier grupo funcional protegido por un grupo protector, tal como se define más adelante. Siempre que  $R_a$ ,  $R''_b$  o  $R'_b$  es un grupo alquilo, alquenilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquilo, arilo o heterocíclico sustituido, dicho grupo está sustituido preferiblemente por al menos un átomo de halógeno.

El término "grupo protector" significa un resto químico que se hace reaccionar permanentemente o preferiblemente temporalmente con un grupo funcional de un compuesto usado para obtener un compuesto de Fórmula General ( $I_a$ ), para proteger dicho grupo funcional de una reacción posterior, el grupo protector puede ser retirado selectivamente después en una etapa adicional del compuesto correspondiente sin alterar su estructura. Dicho grupo protector es por consiguiente no reactivo bajo las condiciones de los métodos de la invención, y permite obtener una modificación selectiva de un resto diferente del compuesto correspondiente de Fórmula General ( $I_a$ ). La bibliografía describe muchos grupos protectores apropiados ("Green's Protective Groups in Organic Synthesis" 2007, ed. Wuts P and Greene T, John Wiley & Sons Inc.).

Un grupo  $R_a$  y/o un grupo  $R''_b$  puede ser un grupo protector que está enlazado al anillo de fenilo por un átomo de oxígeno o átomo de azufre, en el caso donde los compuestos usados para obtener los compuestos de Fórmula General ( $I_a$ ) presenten al menos un grupo OH o SH, además del que es para ser alquilado (un grupo  $R'_b$ - $G_b$ -H o  $G_b$ -H) según el método de la invención. Este grupo protector pretende evitar reacciones indeseables del grupo OH o SH adicional durante la reacción PTC.

Los compuestos de Fórmula General ( $I_a$ ) que presentan el grupo  $R'_b$ - $G_b$ -H o  $G_b$ -H y se usan según la invención se obtienen generalmente usando los esquemas de reacción conocidos de la bibliografía, que implican la purificación a partir de extractos vegetales (como para derivados de chalcona naturales), o bien una condensación, tal como una reacción de Claisen-Schmidt entre una acetofenona y un benzaldehído (véase el Ejemplo 1 y el Esquema 1). La reacción de condensación puede llevarse a cabo en medio ácido o básico, según los reaccionantes específicos, y con o sin irradiación de microondas. Preferiblemente, los dos materiales de partida se ponen en contacto en proporciones estequiométricas y la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (entre aproximadamente 18°C y 25°C) y a presión atmosférica. En medio básico, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base fuerte, tal como un hidróxido de metal alcalino, como NaOH, o un alcoholato de metal alcalino tal como etilato de sodio. En medio ácido, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico.

Otros métodos para la síntesis de derivados de chalcona que pueden usarse según los métodos de la invención se describen en la bibliografía (Patil C et al., 2009, Katsori A y Hadjipavlou-Litina D, 2009). Por ejemplo, puede usarse catálisis a base de paladio para realizar el acoplamiento de Suzuki entre un ácido benzoico activado con sustituciones múltiples y un ácido fenilvinilborónico, o para el acoplamiento de un halofenol con un 1-aril-2-propen-1-ol (no)sustituido que conduce a la síntesis de dihidrochalconas.

Los compuestos de Fórmula General ( $I_a$ ) o ( $I_b$ ) también pueden proporcionarse en una forma que contiene un isótopo (radioactivo o no) de átomos de hidrógeno, carbono, azufre u oxígeno que ayudan a detectar los compuestos después de su administración o durante su purificación. El compuesto de Fórmula General ( $I_a$ ) o ( $I_b$ ) también puede contener uno o varios centros asimétricos. Puede obtenerse una preparación enantioméricamente pura (o enriquecida) de un compuesto de Fórmula General ( $I_a$ ) o ( $I_b$ ) por purificación estereoespecífica del producto final, o bien por síntesis asimétrica, como se describe en la bibliografía ("Chirality in Drug Design and Development" 2004, ed. Reddy I and Mihvar R, CRC Press).

Los compuestos de Fórmula General ( $I_a$ ) pueden contener grupos protectores en una o más posiciones. Tales grupos protectores pueden necesitarse dependiendo del tipo de modificación química adicional que sea deseable para compuestos específicos de Fórmula General ( $I_b$ ), dado que pueden permitir una modificación precisa por la propia PTC, o bien por otras reacciones químicas a las que el compuesto de la Fórmula General ( $I_b$ ) que resulta de la reacción PTC es sometido. Algunos ejemplos incluyen grupos protectores de alcohol o fenol (en donde el grupo protector está enlazado al grupo fenilo por medio de un átomo de oxígeno) o grupos protectores de tiol o tiofenol (en donde el grupo protector está enlazado al grupo fenilo por medio de un átomo de azufre). Por ejemplo, si un grupo -OH adicional estuviera presente en una posición de un anillo de fenilo (tal como en muchos derivados de chalcona naturales), el compuesto de Fórmula General ( $I_a$ ) o ( $I_b$ ) puede presentar un grupo protector de fenol como grupo sustituyente  $R_a$  o  $R''_b$  en esa posición específica.

Los métodos de la invención, con o sin transformaciones químicas adicionales de los compuestos resultantes, permiten establecer relaciones estructura-actividad que se aplican no sólo a compuestos conocidos de Fórmula General (I<sub>b</sub>) y sus propiedades biológicas (como se establecen generalmente para derivados de chalcona, o incluso mejoradas) sino también a variantes estructurales adicionales para las que pueden no haberse identificado propiedades estructurales y/o biológicas, y que pueden usarse y/o ensayarse según la actividad biológica deseada.

Pueden implementarse reacciones químicas adicionales específicas para la preparación de moléculas candidatas a fármacos, en particular aplicando tecnologías que permiten simplificar protocolos sintéticos, tales como síntesis en fase de disolución asistida por polímeros o síntesis orgánica asistida por microondas, y estableciendo un flujo de trabajo para químicos medicinales (Carey J et al., 2006; Colombo M y Peretto I, 2008; Jordan A y Roughley S, 2009). Además, las técnicas de diseño de fármacos por quimioinformática y asistida por ordenador pueden permitir una evaluación cualitativa y cuantitativa más sistemática de librerías químicas para identificar relaciones estructura-actividad y candidatos potenciales a fármacos que merezcan ser sintetizados y ensayados para sus actividades biológicas (Di L et al., 2009; Song C et al., 2009; Zhao H y Guo Z, 2009; Villar H y Hansen M, 2009; Wishart D, 2008; Mayr L y Bojanic D, 2009).

La bibliografía proporciona ejemplos de compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) y (I<sub>b</sub>) que se han producido y caracterizado como que tienen actividades biológicas de interés (solicitudes de patente internacionales WO 04/005233; WO 05/073184; véase la Tabla 3). La bibliografía también proporciona ejemplos de compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) que se han aislado de extractos vegetales o bien sintetizado, y caracterizados como que tienen actividades biológicas de interés (Zhu X et al., 2005; Ghayur M et al., 2006; Batovska D y Todorova I, 2010; Cunha G et al., 2003; Na Y et al., 2009; Ogawa Y et al., 2007; Matsuura M et al., 2001; documento US20070092551). La estructura de los compuestos de Fórmula General (I<sub>b</sub>) puede modificarse adicionalmente usando esquemas de reacción que son conocidos en la bibliografía para candidatos a fármacos y/o para derivados de chalcona en general, y que son compatibles con los rasgos físico-químicos de tales compuestos. Tales modificaciones de las estructuras pueden ser concebidas como para identificar nuevos compuestos de interés médico. Ejemplos de tales modificaciones son epoxidación, reducción, hidrólisis, o reacciones que permitan producir otras clases de compuestos tales como flavonoides o pirazoles (Patil C et al., 2009; Ooi T y Maruoka K, 2007; Carey J et al., 2006; solicitudes de patente internacionales WO 07/147879; WO 04/005233; patente de EE.UU. 7208447).

Los compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) y/o (I<sub>b</sub>) pueden purificarse por precipitación o extracción sólido/líquido después de una evaporación del medio de reacción. Puede realizarse una etapa adicional u otra de purificación por cromatografía sobre gel de sílice o por cristalización, cuando el compuesto sea estable como forma sólida, aplicando técnicas bien conocidas en la bibliografía para derivados de chalcona o, más en general, para sustancias químicas ("Purification of Laboratory Chemicals", 2009, ed. Armarego W and Chai C; Elsevier). Además, las etapas de purificación y/o (re)cristalización requeridas que son apropiadas para aislar compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) y/o (I<sub>b</sub>) de la mezcla de reacción pueden usarse para obtener formas amorfas, polimorfas, mono- o policristalinas. Tales polimorfos pueden presentar propiedades farmacológicas y/o químicas distintas, por ejemplo en términos de solubilidad, velocidad de disolución intrínseca, temperatura de fusión, biodisponibilidad, y/o una posible transición de un estado polimórfico a otro en composiciones farmacéuticas y/o fluidos biológicos.

Los ensayos de (re)cristalización pueden realizarse en paneles de diferentes disolventes (tales como isopropanol, acetona, metanol, éter diisopropílico, o agua) o mezcla de los mismos, y aplicando diferentes condiciones, tales como volúmenes o temperaturas de reacción. Las muestras resultantes pueden analizarse por diferentes técnicas, tales como microscopía, calorimetría y/o espectroscopía, que permiten establecer los rasgos de una forma cristalina particular, tales como estructura, solubilidad, estabilidad o conversión a otras formas (Erdemir D et al., 2007; Bauer M, 2004; Morissette S et al., 2004; Yin S y Grosso J, 2008). Tal estudio de polimorfismo permite caracterizar la forma cristalina de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable para los puntos de vista tanto farmacológicos como de fabricación.

En particular, los compuestos de Fórmula General (I<sub>b</sub>) pueden obtenerse como sales, hidratos y polimorfos específicos, que pueden obtenerse durante la etapa de purificación final del compuesto o, en el caso de sales, incorporando la sal en el compuesto purificado previamente. La selección de un compuesto de Fórmula General (I<sub>b</sub>) que se produce según los métodos de la invención como un candidato óptimo para el desarrollo de fármacos puede ser automatizada para una caracterización biofarmacéutica comprensiva en la fase de aumento de escala y para la formulación sólida o líquida que sea apropiada para la vía de administración e indicación terapéutica deseadas (Kumar L et al., 2007; « Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use » 2002; edit. Stahl P and Wermuth G; Wiley-VCH Alemania; « Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery » 2007, ed. Mahato R, CRC Press).

Los métodos de la invención pueden aplicarse a compuestos conocidos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) que presenten tipos específicos de grupos sustituyentes y combinaciones de los mismos, así como a variantes nuevas de estos compuestos conocidos que comprendan uno o más grupos sustituyentes compatibles con los métodos de la invención, en particular con respecto a la necesidad de una única posición específica que presente un R'<sub>b</sub>-G<sub>b</sub>-H o un G<sub>b</sub>-H, a ser modificado por O-alkilación o S-alkilación, y la ausencia de otros grupos sustituyentes que puedan disminuir la eficacia de la reacción PTC.

- En una realización preferida de la invención, el grupo  $R_L$  es un grupo alquilo o alquenilo no sustituido que tiene de dos a siete átomos de carbono, y más preferiblemente dos átomos de carbono, con lo que L es  $CO-CH=CH$ ,  $CO-CH_2-CH_2$ ,  $CH=CH-CO$  o  $CH_2-CH_2-CO$ . Alternativamente, si el grupo  $R_L$  es un grupo alquilo o alquenilo sustituido, la sustitución es preferiblemente un grupo alquilo que está enlazado al átomo de carbono enlazado al grupo  $-CO$  en L, con lo que el derivado de chalcona es la conformación s-trans (Go M et al., 2005).
- 5 Cuando el grupo  $R_L$  de la Fórmula General (Ia) y (Ib) es un grupo  $CH_2-CH_2$ , estos compuestos son derivados de dihidrochalcona (1,3-difenilpropan-1-ona). Tales compuestos también pueden prepararse después de la reducción de la 1,3-difenilprop-2-en-1-ona correspondiente de Fórmula General (Ib) en la que L representa un  $CO-CH=CH$  (véase el esquema 1), como se describe por ejemplo en la solicitud de patente internacional WO 07/147879.
- 10 Después, dependiendo de la elección de la orientación en la que L está posicionado entre los dos anillos de fenilo (y el tipo y/o número de grupos sustituyentes que proporcionan actividades biológicas en tales anillos de fenilo), los compuestos de Fórmula General (Ia) y (Ib) pueden representar derivados de chalcona sintéticos o naturales que tienen diversos usos médicos (Batovska D. y Todorova I., 2010; Katsori A y Hadjipavlou-Litina D, 2009; Go M et al., 2005). Preferiblemente, el L de la Fórmula General (Ia) y (Ib) es un grupo  $CO-R_L$ .
- 15 En otra realización particular de la invención, sólo uno de los grupos sustituyentes entre  $X_{a1}$ ,  $X_{a2}$ ,  $X_{a3}$ ,  $X_{a4}$  y  $X_{a5}$  de la Fórmula General (Ia) y (Ib) es un halógeno, un grupo  $R_a$  o  $G_a-R_a$  y los otros cuatro grupos sustituyentes entre los grupos  $X_{a1}$ ,  $X_{a2}$ ,  $X_{a3}$ ,  $X_{a4}$  y  $X_{a5}$  son átomos de hidrógeno. Alternativamente, dos o tres de los grupos sustituyentes de la Fórmula General (Ia) y (Ib) entre los grupos  $X_{a1}$ ,  $X_{a2}$ ,  $X_{a3}$ ,  $X_{a4}$  y  $X_{a5}$ , idénticos o diferentes, son un halógeno, un grupo  $R_a$  o  $G_a-R_a$  como se definieron anteriormente (y por lo tanto diferentes de átomos de hidrógeno).
- 20 posiciones que pueden estar sustituidas más preferiblemente con un halógeno, un grupo  $R_a$  o  $G_a-R_a$  se eligen entre  $X_{a1}$ ,  $X_{a3}$  y  $X_{a5}$ , siendo  $X_{a3}$  la posición más preferiblemente sustituida como se muestra en el Ejemplo 1, en donde  $X_{a3}$  es un halógeno, un grupo alquilo o alquilo. Alternativamente,  $R_a$  es preferiblemente un grupo alquilo no sustituido que tiene de uno a siete átomos de carbono.
- En otra realización particular de la invención, el grupo sustituyente  $X_b$  de la Fórmula General (Ia) que, después de la etapa (b) de los métodos de la invención se convierte en un grupo  $G_b-R_c$ , es preferiblemente un grupo  $G_b-H$ . Más preferiblemente no hay grupo  $R_a$  o  $G_a-R_a$  presente en el otro anillo de fenilo. Alternativamente, los compuestos de Fórmula General (Ia) y (Ib) presentan un único grupo  $R_a$  o  $G_a-R_a$ . En este último caso,  $G_a$  es preferiblemente un átomo de azufre.
- 25 Además, el grupo sustituyente  $X_b$  de la Fórmula General (Ia) que es un grupo  $R'_b-G_b-H$  o  $G_b-H$  es  $X_{b1}$  o  $X_{b3}$ , e incluso más preferiblemente es  $X_{b3}$ . Por tanto, entre los  $X_{b1}$ ,  $X_{b2}$ ,  $X_{b3}$ ,  $X_{b4}$  y  $X_{b5}$  de la Fórmula General (Ia) y (Ib) que no son el grupo  $R'_b-G_b-H$  o  $G_b-H$ , al menos dos de ellos, idénticos o diferentes, son preferiblemente un halógeno o un grupo  $R''_b$ , siendo uno un  $X_b$  adyacente al  $X_b$  que es un grupo  $R'_b-G_b-H$  o  $G_b-H$ , y siendo el (los) grupo(s) sustituyente(s) restante(s) átomo(s) de hidrógeno. En particular:
- 30
- si  $X_{b1}$  de la Fórmula General (Ia) es el grupo  $R'_b-G_b-H$  o  $G_b-H$ ,  $X_{b2}$  es el grupo adyacente que es un halógeno o un grupo  $R''_b$ , en donde al menos  $X_{b4}$  o bien  $X_{b5}$  son preferiblemente halógeno o un grupo  $R''_b$ ;
  - si  $X_{b2}$  de la Fórmula General (Ia) es el grupo  $R'_b-G_b-H$  o  $G_b-H$ ,  $X_{b1}$  y/o  $X_{b3}$ , idénticos o diferentes, son grupos adyacentes que son halógeno(s) o grupo(s)  $R''_b$ , en donde al menos  $X_{b1}$  y  $X_{b3}$ ,  $X_{b3}$  y  $X_{b5}$ , o  $X_{b1}$  y  $X_{b5}$  son preferiblemente halógeno o un grupo  $R''_b$ ;
  - si  $X_{b3}$  es el grupo  $R'_b-G_b-H$  o  $G_b-H$ ,  $X_{b2}$  y/o  $X_{b4}$ , idénticos o diferentes, son los grupos adyacentes que son halógeno(s) o grupo(s)  $R''_b$ , en donde al menos  $X_{b2}$  y  $X_{b4}$ ,  $X_{b2}$  y  $X_{b5}$  o  $X_{b1}$  y  $X_{b2}$  son preferiblemente halógeno o un grupo  $R''_b$ .
- 40
- En cualquiera de las combinaciones enumeradas anteriormente, los grupos  $X_b$  que no son ni el grupo  $R'_b-G_b-H$  o  $G_b-H$  ni un átomo de hidrógeno, son preferiblemente grupos  $R''_b$  idénticos o diferentes que son grupos alquilo o grupos alquilo no sustituidos, más preferiblemente que tienen de uno a siete átomos de carbono, e incluso más preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono.
- 45 Los compuestos de Fórmula General (Ib) comprenden preferiblemente  $R_c$  y  $R_d$  que son grupos alquilo idénticos o diferentes que tienen de uno a siete átomos de carbono, e incluso más preferiblemente grupos alquilo no sustituidos que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.
- El análisis estructural y funcional de compuestos conocidos de la siguiente Fórmula General (Ia) y (Ib) muestra que están presentes grupos sustituyentes específicos en compuestos conocidos por tener actividades biológicas. El Ejemplo 2 y la Tabla 3 proporcionan detalles sobre los compuestos específicos que pueden usarse y/o producirse según la invención, en donde:
- 50
- $X_{a1}$ ,  $X_{a2}$ ,  $X_{a4}$  y  $X_{a5}$  son un átomo de hidrógeno;
- $X_{a3}$  es un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo  $R_a$  o  $G_a-R_a$ ;

L es un grupo CO-CH=CH, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH=CH-CO, o CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO;

X<sub>b1</sub>, X<sub>b2</sub>, X<sub>b3</sub>, X<sub>b4</sub> y X<sub>b5</sub>, idénticos o diferentes, son grupos sustituyentes en donde:

i) si X<sub>b1</sub> es el grupo R'<sub>b</sub>-G<sub>b</sub>-H o G<sub>b</sub>-H de la Fórmula (I<sub>a</sub>) ese se convierte en un grupo R'<sub>b</sub>-G<sub>b</sub>-R<sub>c</sub> o G<sub>b</sub>-R<sub>c</sub> de la Fórmula (I<sub>b</sub>),

- 5
- X<sub>b2</sub> es un halógeno o un grupo alquilo o arilo no sustituido;
  - X<sub>b3</sub> es un alquiloxi, o un grupo protector de alcohol o fenol enlazado al anillo de fenilo por un átomo de oxígeno o átomo de azufre;
  - X<sub>b4</sub> es un hidrógeno o un grupo alquilo o arilo no sustituido;
  - X<sub>b5</sub> es un hidrógeno o un grupo alquiloxi;
- 10
- ii) si X<sub>b3</sub> es el grupo R'<sub>b</sub>-G<sub>b</sub>-H o G<sub>b</sub>-H de la Fórmula (I<sub>a</sub>) ese se convierte en un grupo R'<sub>b</sub>-G<sub>b</sub>-R<sub>c</sub> o G<sub>b</sub>-R<sub>c</sub> de la Fórmula (I<sub>b</sub>), o
- al menos uno entre X<sub>b2</sub> y X<sub>b4</sub> es un halógeno o un grupo alquilo o arilo no sustituido y al menos uno entre X<sub>b1</sub> y X<sub>b5</sub> es un alquiloxi, o un grupo protector de alcohol o fenol enlazado al anillo de fenilo por un átomo de oxígeno o átomo de azufre; o bien
- 15
- X<sub>b2</sub> y X<sub>b4</sub> son grupos alquilo no sustituidos y X<sub>b1</sub> y X<sub>b5</sub> son átomos de hidrógeno.

En el caso (i), pueden usarse compuestos tales como derricina (Cunha G et al., 2003) o 98c (Batovska D y Todorova I, 2010) en la etapa (a) de los métodos de la invención para generar variantes que pueden ensayarse en cuanto a rasgos biológicos mejorados, o adicionales, cuando se comparan con los compuestos originales.

- 20
- En el caso (ii), pueden usarse licochalconas específicas (Na Y et al., 2009) o derivados de 1,3-difenilprop-2-en-1-onas específicos (solicitudes de patente internacionales WO 04/005233; WO 05/073184) según la invención como compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>).

Se describe la síntesis de los siguientes compuestos, según los métodos de la invención, en los Ejemplos:

- Comp. 1a: 1-[4-metiltiofenil]-3-[3,5-dimetil-4-hidroxifenil]prop-2-en-1-ona (compuesto intermedio 2 de la solicitud de patente internacional WO2004/005233);
- 25
- Comp. 1b: 1-[4-metiltiofenil]-3-[3,5-dimetil-4-terc-butiloxicarbonil-dimetilmetiloxifenil]prop-2-en-1-ona (compuesto 27 de la solicitud de patente internacional WO2004/005233);
- Comp. 2a: 1-[4-metiltiofenil]-3-[3,5-dietil-4-hidroxifenil]prop-2-en-1-ona;
- Comp. 2b: 1-[4-metiltiofenil]-3-[3,5-dietil-4-terc-butiloxicarbonil-dimetilmetiloxifenil]prop-2-en-1-ona;
- Comp. 3a: 1-[4-metiltiofenil]-3-[3,5-diisopropil-4-hidroxifenil]prop-2-en-1-ona;
- 30
- Comp. 3b: 1-[4-metiltiofenil]-3-[3,5-diisopropil-4-terc-butiloxicarbonil-dimetilmetiloxifenil]prop-2-en-1-ona;
- Comp. 4a: 1-[4-metiltiofenil]-3-[3,5-dimetil-4-hidroxifenil]prop-2-en-1-ona (compuesto intermedio 2 de la solicitud de patente internacional WO2004/005233);
- Comp. 4b: 1-[4-metiltiofenil]-3-[3,5-dimetil-4-etiloxicarbonil-dimetilmetiloxifenil]prop-2-en-1-ona
- Comp. 5a: 1-[4-trifluorometiloxifenil]-3-[3,5-dimetil-4-hidroxifenil]prop-2-en-1-ona
- 35
- Comp. 5b: 1-[4-trifluorometiloxi]-3-[3,5-dimetil-4-etiloxicarbonil-dimetilmetiloxifenil]prop-2-en-1-ona
- Comp. 6a: 1-[4-clorofenil]-3-[3,5-dimetil-4-hidroxifenil]prop-2-en-1-ona (compuesto intermedio 2 de la solicitud de patente internacional WO2004/005233);
- Comp. 6b: 1-[4-clorofenil]-3-[3,5-dimetil-4-terc-butiloxicarbonil-dimetilmetiloxifenil]prop-2-en-1-ona (compuesto 16 de la solicitud de patente internacional WO2004/005233);

- 40
- Los métodos de la invención requieren la síntesis y/o purificación del agente de alquilación en la forma de un derivado de ácido sulfónico de Fórmula General (II) que proporciona el grupo R<sub>c</sub> para la reacción de transferencia de fase según la etapa (b) definida anteriormente, y que se requiere para la S-alquilación o O-alquilación. En particular, el derivado de ácido sulfónico de Fórmula General (II) comprende preferiblemente un R<sub>s</sub>, que es un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono (p.ej. metanosulfonato de metilo). El derivado de ácido sulfónico de Fórmula General (II) es preferiblemente el mesilato del grupo R<sub>c</sub> deseado, que es un grupo alquilo sustituido, como
- 45



se definió anteriormente. Tales compuestos pueden estar disponibles en el mercado o bien sintetizarse partiendo de cloruro de mesilo y el alcohol apropiado del R<sub>c</sub> deseado en presencia de una base, en particular una base de amina tal como trietilamina.

- 5 El catalizador de transferencia de fase de Fórmula General (III) se elige preferiblemente entre compuestos disponibles en el mercado tales como cloruro de meetiltrioctilamonio (ALIQAT® 336), bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, cloruro de metil-trialquil(C8-C10)-amonio (ADOGEN® 464), e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. Preferiblemente, el compuesto de Fórmula General (III) contiene un átomo de nitrógeno como A.

10 La expresión “catalizador de transferencia de fase” se refiere a un material que cataliza una reacción entre un resto que es soluble en una primera fase, p.ej., una fase orgánica, y otro resto que es soluble en una segunda fase, p.ej., una fase acuosa. El disolvente orgánico a ser incluido en el medio bifásico disolvente orgánico / agua se selecciona preferiblemente de disolventes halogenados, preferiblemente dicloroetano, ésteres, preferiblemente acetato de etilo, éteres, preferiblemente éter diisopropílico, disolventes aromáticos tales como xileno, benceno o tolueno, siendo estos últimos los más preferibles. El porcentaje del disolvente orgánico en el medio bifásico de disolvente orgánico y agua está comprendido entre 10% y 90% en volumen, y preferiblemente entre 25% y 75%.

- 15 La reacción PTC puede realizarse aplicando condiciones que proporcionan los mejores resultados en términos de rendimiento y/o pureza de los compuestos de Fórmula General (I<sub>b</sub>), como se muestra en los Ejemplos, o como se establece cuando se consideran métodos conocidos para reacciones PTC.

20 Tales condiciones pueden adaptarse a la cantidad, relación, y/o naturaleza de los reaccionantes, y comprenden la temperatura y presión de reacción, las relaciones de los compuestos, el gas de reflujo, la adición de un catalizador adicional, la longitud de la reacción, o la manera (por ejemplo el número de veces) en la que se añade el derivado de ácido sulfónico de Fórmula General (II). En particular, la catálisis de transferencia de fase se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura comprendida entre 25 y 120° C, y más preferiblemente entre 80 y 120° C, preferiblemente a presión atmosférica. El gas inerte es preferiblemente nitrógeno y el catalizador adicional puede ser carbonato de cesio o de potasio. La reacción se lleva a cabo con al menos un equivalente del compuesto de Fórmula General (I<sub>a</sub>) y del derivado de ácido sulfónico de Fórmula General (II), y se le hace un seguimiento durante un periodo de tiempo (por ejemplo, al menos 12 horas). Si fuera apropiado, el derivado de ácido sulfónico de Fórmula General (II) y/o el catalizador adicional pueden añadirse adicionalmente, y dicha etapa de adición se repite opcionalmente (por ejemplo, 1, 2 o 3 veces). Seguidamente, la reacción puede continuar hasta su finalización durante 24, 48 o más horas, antes de proceder a la purificación como se describió anteriormente.

### 30 Descripción de las tablas/esquemas

Esquema 1 - Síntesis de una familia de compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>)

35 Los Ejemplos a continuación proporcionan una descripción detallada de la síntesis de una familia específica de compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) que pueden usarse para generar los compuestos correspondientes de Fórmula General (I<sub>b</sub>), que pueden modificarse adicionalmente dentro del grupo enlazante entre los anillos de fenilo o en uno o más grupos sustituyentes de un anillo de fenilo por reacción de reducción, epoxidación o hidrólisis (Panel A). Se muestra un esquema de reacción ilustrativo para generar tal familia de compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) (Panel B).

Tabla 1 - Comparación de métodos para la síntesis de compuestos de Fórmula General (I<sub>b</sub>)

40 Se han sintetizado una serie de compuestos específicos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) (Comp. 1a, 2a, 3a, 4a, 5a, y 6a) y se han usado para generar compuestos de Fórmula General (I<sub>b</sub>) con sustituciones apropiadas en los anillos de fenilo, a fin de demostrar la viabilidad y las ventajas en realizar la síntesis de los compuestos de Fórmula General (I<sub>b</sub>) según la invención (Comp. 1b, 2b, 3b, 4b, 5b, y 6b; Panel A). El análisis comparativo de rendimiento y pureza se ha realizado usando diferentes agentes de alquilación, ya descritos en la bibliografía para modificar chalconas (AAG 1), o bien ejemplos de aquellos para ser usados según los métodos de la invención (AAG 2 y AAG 3; Panel B).

45 Tabla 2 - Condiciones alternativas para aplicar los métodos de la invención

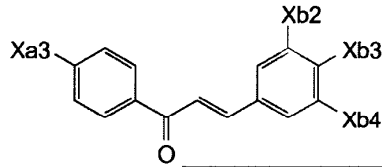
Se han ensayado diferentes condiciones de Transferencia de Fase (c1-c7) para comparar el rendimiento y pureza con los que se obtiene un compuesto específico de Fórmula General (I<sub>b</sub>) con AAG 2.

Tabla 3 - Ejemplos de compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) y (I<sub>b</sub>)

50 Este resumen no exhaustivo proporciona varios ejemplos de compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) que pueden usarse para generar compuestos de Fórmula General (I<sub>b</sub>) que tienen diferentes propiedades estructurales y biológicas según los métodos de la invención. Los compuestos de Fórmula General (I<sub>b</sub>) pueden ser potencialmente modificados adicionalmente en los grupos sustituyentes y/o el enlazante, en particular por epoxidación, hidrólisis, reducción o desprotección (véase también la descripción detallada y el Ejemplo 2).

**Esquema 1**

**A)**

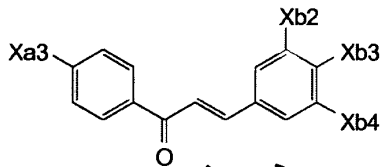


**Compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) en donde:**

- L es un grupo CO-CH=CH;
- X<sub>a1</sub>, X<sub>a2</sub>, X<sub>a4</sub>, X<sub>a5</sub>, X<sub>b1</sub>, y X<sub>b5</sub> son H;
- X<sub>a3</sub> es un halógeno, un grupo R<sub>a</sub>, o G<sub>a</sub>-R<sub>a</sub>;
- X<sub>b2</sub> y X<sub>b4</sub>, idénticos o diferentes, son un halógeno o un grupo R''<sub>b</sub>;
- X<sub>b3</sub> es un grupo G<sub>b</sub>-H

**O- o S-alkilación catalizada por transferencia de fase:**

- R<sub>S</sub>-SO<sub>2</sub>-O-R<sub>C</sub> (derivado de ácido sulfónico de Fórmula General (II), en donde R<sub>S</sub> es un grupo alquilo no sustituido y R<sub>C</sub> es un grupo alquilo sustituido por un grupo -COOR<sub>d</sub>, en donde R<sub>d</sub> es un grupo alquilo;
- nBu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (sal de amonio cuaternario de Fórmula General (III))



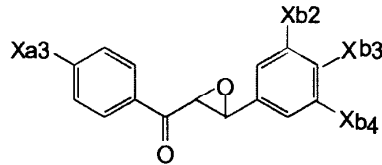
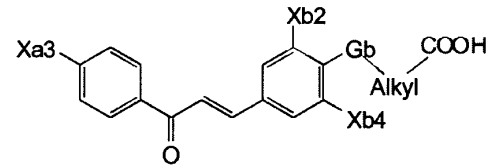
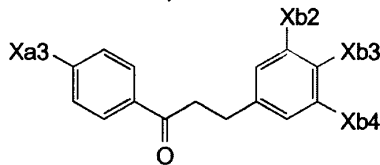
**Compuestos de Fórmula General (I<sub>b</sub>) en donde:**

- L es un grupo CO-CH=CH;
- X<sub>a1</sub>, X<sub>a2</sub>, X<sub>a4</sub>, X<sub>a5</sub>, X<sub>b1</sub>, y X<sub>b5</sub> son H;
- X<sub>a3</sub> es un halógeno, un grupo R<sub>a</sub>, o G<sub>a</sub>-R<sub>a</sub>;
- X<sub>b2</sub> y X<sub>b4</sub>, idénticos o diferentes, son un halógeno o un grupo R''<sub>b</sub>;
- X<sub>b3</sub> es un grupo G<sub>b</sub>-R<sub>C</sub>

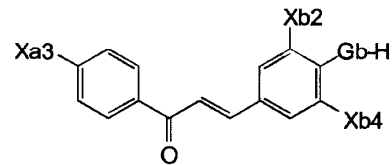
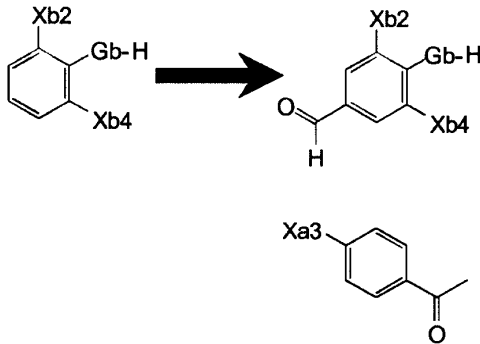
**reducción**

**epoxidación**

**hidrólisis**



**B)**



**Compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>)**

Tabla 1

A)

Compuestos de Fórmula General (I <sub>a</sub> )		Compuestos de Fórmula General (I <sub>b</sub> )	
Comp. 1a		Comp. 1b	
Comp. 2a		Comp. 2b	
Comp. 3a		Comp. 3b	
Comp. 4a		Comp. 4b	
Comp. 5a		Comp. 5b	
Comp. 6a		Comp. 6b	

B)

Compuesto de Fórmula General (Ia)			AAG*	Compuesto de Fórmula General (Ib)		
Comp.	Xb2, Xb4	Xa3		Comp.	Rendimiento (%)	Pureza (%)
1a	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -S-	AAG1	1b	6	4
			AAG2		75	98
2a	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -		AAG1	2b	16	16
			AAG2		65	93
3a	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		AAG1	3b	12	35
			AAG2		44	64
4a	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -S-	AAG3	4b	72	No determinada
5a		CF <sub>3</sub> -O-		5b	33	
6a		Cl	AAG2	6b	58	

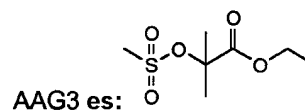
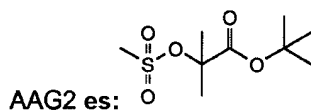
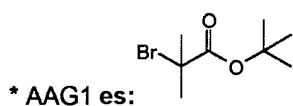


Tabla 2

Condiciones de catálisis por transferencia de fase aplicadas al Comp. 1a				Comp. 1b resultante
Nº	Disolvente (% en la mezcla)	Catalizador (% en la mezcla)	Rendimiento (%)	Pureza (%)
c1	Tolueno (50%)	nBu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> (5%)	57	92
c2		nBu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> (10%)	75	98
c3		nBu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> (20%)	70	98
c4		nBu <sub>4</sub> PBr (10%)	76	99
c5		CH <sub>3</sub> N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub> ] <sub>3</sub> Cl (10%)	75	94
c6	Tolueno (25%)	nBu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> (10%)	50	92
c7	Tolueno (75%)		77	96

Tabla 3

Familias de compuestos conocidos de Fórmula General (I <sub>a</sub> )	Ejemplos de tales compuestos de Fórmula General (I <sub>a</sub> )	Compuestos correspondientes de Fórmula General (I <sub>b</sub> ) que pueden producirse
<p>Compuestos intermedios que tienen la Fórmula General (I<sub>a</sub>) en donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L es un grupo CO-CH=CH;</li> <li>- Sólo un grupo Xa es un halógeno, un grupo Ra o Ga-Ra (siendo los otros grupos Xa H);</li> <li>-Xb1 y Xb5 son H;</li> <li>Xb2 y Xb4 son un halógeno o un R''b;</li> <li>- Xb3 es un grupo Gb-H</li> </ul>	<p>Compuestos intermedios 1, 2, 4, 8 y 9 de la solicitud de patente internacional WO 04/005233 (en donde Xa3 es el grupo sustituido)</p>	<p>Compuestos 15, 16, 27, 28, 32, 38 y 40 de la solicitud de patente internacional WO 04/005233 (activadores de PPAR; entonces, los compuestos 17, 29, 33, 39 y 41 de la solicitud de patente internacional WO 04/005233 pueden producirse por hidrólisis ácida)</p>
	<p>Compuesto intermedio 3 de la solicitud de patente internacional WO 04/005233 (en donde Xa1 o Xa5 es el grupo sustituido)</p>	<p>Compuesto 30 de la solicitud de patente internacional WO 04/005233 (activador de PPAR; entonces, el compuesto 31 de la solicitud de patente internacional WO 04/005233 puede producirse por hidrólisis ácida)</p>
	<p>Compuestos intermedios 1-4, 8, 13 y 18 de la solicitud de patente internacional WO 05/073184 (en donde Xa3 es el grupo sustituido)</p>	<p>Compuestos 1, 5, 7, 10, 22, 32 y 44 de la solicitud de patente internacional WO 05/073184 (activadores de PPAR; entonces, los compuestos 2, 6, 8, 11, 23, 33 y 45 de la solicitud de patente internacional WO 05/073184 pueden producirse por hidrólisis ácida)</p>
<p>Compuestos intermedios que tienen la Fórmula General (I<sub>a</sub>) en donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L es un grupo CO-CH=CH;</li> <li>- al menos dos grupos Xa son un halógeno, un grupo Ra o Ga-Ra (siendo los otros grupos Xa H);</li> <li>- Xb1 y Xb5 son H;</li> <li>- Xb2 y Xb4 son un halógeno o un R''b;</li> <li>- Xb3 es un grupo Gb-H</li> </ul>	<p>Compuestos intermedios 7 de la solicitud de patente internacional WO 04/005233, y 14, 15, 17 y 19 de la solicitud de patente internacional WO 05/073184 (en donde Xa3 o Xa2 y Xa5 o Xa4 son grupos sustituidos)</p>	<p>Compuestos 36 de la solicitud de patente internacional WO 05/073184 y 34, 36, 40 y 46 de la solicitud de patente internacional WO 05/073184 (activadores de PPAR; entonces, los compuestos 37 de la solicitud de patente internacional WO 05/005233 y 35, 37, 41 y 47 de la solicitud de patente internacional WO 04/073184 pueden producirse por hidrólisis ácida)</p>
	<p>Compuestos intermedios 5-7, 9, 10, 12 y 16 de la solicitud de patente internacional WO 05/073184 (en donde al menos Xa2 y Xa3 son grupos sustituidos)</p>	<p>Compuestos 12, 16, 20, 24, 26, 30 y 38 de la solicitud de patente internacional WO 05/073184 (activadores de PPAR; entonces, los compuestos 13, 17, 21, 25, 27, 31 y 39 de la solicitud de patente internacional WO 05/073184 pueden producirse por hidrólisis ácida)</p>
<p>Derivados de chalcona naturales/sintéticos que tienen diversas actividades biológicas y que presentan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- al menos 3 sustituciones en sólo un anillo de fenilo,</li> <li>- al menos dos de estas sustituciones son en átomos de carbono adyacentes, siendo una de ellas un grupo -OH (=Gb-H),</li> <li>- con o sin una única sustitución en el otro anillo de fenilo (=Ra)</li> </ul>	<p>ON-III (Zhu X et al., 2005)</p>	<p>Variantes sintéticas de estos compuestos en donde el grupo hidroxilo se convierte en un grupo O-Rc, para ser ensayado en cuanto a sus actividades biológicas (si un -OH adicional está presente en el compuesto original, como en las licochalconas o la 4-hidroxiderricina, este grupo puede ser modificado previamente con un grupo protector a ser eliminado o sustituido más tarde)</p>
	<p>SS-2, SS-3 (Ghayur M et al., 2006)</p>	
	<p>Comp. 34a, 34b, 98c (Batovska D y Todorova I, 2010)</p>	
	<p>Derricina (Cunha G et al., 2003)</p>	
	<p>Licochalconas A, C, D, E (Na Y et al., 2009)</p>	
	<p>Comp. 36, 38, C035 (documento US20070092551)</p>	
	<p>Comp. 5c, 98d (Batovska D y Todorova I, 2010)</p>	
	<p>Comp. 4 (Ogawa Y et al., 2007)</p>	
<p>4-hidroxiderricina (Matsuura M et al., 2001)</p>		

**EJEMPLOS**

Ejemplo 1: Síntesis comparativa de compuestos de Fórmula General (I<sub>b</sub>)

Materiales y métodos

Síntesis de los compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) en medio ácido

5 Se han sintetizado el Comp. 1a y el Comp. 4a. Se disolvieron 4'-metiltioacetofenona (1 equivalente) y 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (1 equivalente) en una disolución de etanol saturada con ácido clorhídrico gaseoso. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y el disolvente se eliminó por evaporación a vacío. Los compuestos se purificaron por cromatografía en gel de sílice (elución en ciclohexano/acetato de etilo).

10 Se han sintetizado y purificado el Comp. 2a y el Comp. 3a de manera similar al Comp. 1a, usando 4'-metiltioacetofenona y 3,5-dietil-4-hidroxibenzaldehído o bien 3,5-diisopropil-4-hidroxibenzaldehído, respectivamente, como materiales de partida.

Se han sintetizado y purificado el Comp. 5a y el Comp. 6a de manera similar al Comp. 1a, usando 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído y 4'-trifluorometoxiacetofenona o bien 4'-cloroacetofenona, respectivamente como materiales de partida.

15 Síntesis de los compuestos de Fórmula General (I<sub>b</sub>) por Catálisis por Transferencia de Fase (PTC)

Las reacciones PTC se realizaron usando AAG1 ( $\alpha$ -bromoisobutirato de terc-butilo, Sigma-Aldrich ref. 17455), AAG2 (2-metil-2-(metilsulfonilo)propanoato de terc-butilo), o AAG3 (metilsulfonilo)propanoato de etilo) como agente de alquilación.

20 Cada reacción PTC se realizó en atmósfera de nitrógeno usando 10 g de un compuesto de Fórmula General (I<sub>a</sub>), 1,5 equiv. de carbonato de potasio, en presencia de hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio (nBu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>; compuesto de Fórmula General (III)), en la cantidad que corresponde a 10% de compuesto de Fórmula General (I<sub>a</sub>). Los reaccionantes se mezclaron en 100 ml de disolvente (50 % agua / 50 % tolueno) y la mezcla se calentó hasta 80°C antes de añadir 1,0 equivalente de AAG1, AAG2, o AAG3. Después la mezcla se mantuvo a reflujo durante 22 horas, se añadieron 1,0 equivalente de carbonato de potasio y una 2<sup>a</sup> alícuota de 1,0 equivalente de AAG1, AAG2, o

25 AAG3. Después de eso la mezcla se mantuvo a reflujo durante 22 horas adicionales, se añadieron 1,0 equivalente de carbonato de potasio y un 3<sup>er</sup> 1,0 equivalente de AAG1, AAG2, o AAG3. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 22 horas adicionales, después se devolvió la mezcla a la temperatura ambiente y se añadieron 50 ml de acetato de etilo. Después de una decantación y lavado dos veces con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), la capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (para el Comp. 2b, 3b, y 4b) o

30 se cristalizó en 20 ml de éter diisopropílico (para el Comp. 1b, 5b, y 6b). En este último caso, después de reflujo durante 1 hora, se enfrió la mezcla hasta 0°C con un baño de hielo y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. El material sólido se recogió, se lavó con éter diisopropílico frío y se secó a vacío.

Resultados y conclusiones

35 Los métodos de la invención están destinados a mejorar la eficacia con la que los compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) pueden ser modificados por O- o bien S-alquilación, y se producen compuestos de Fórmula General (I<sub>b</sub>) en condiciones de impedimento estérico. En este alcance se configuraron una serie de reacciones para generar compuestos ilustrativos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) para ser usados para comparar la eficacia de la reacción de acoplamiento por PTC (Tabla 1). En este alcance, se evaluaron diferentes agentes de alquilación en reacciones de

40 Transferencia de Fase aplicadas con diferentes compuestos de Fórmula General (I<sub>a</sub>), pero manteniendo constantes otros parámetros de la reacción (cantidad de reaccionantes, disolvente, longitud de la reacción, etc.), permitiendo una mejor comparación de los métodos.

Los resultados muestran claramente que el porcentaje del rendimiento y de la pureza del compuesto deseado de Fórmula General (I<sub>b</sub>), evaluados por análisis HPLC, es muy superior (al menos dos veces, como en el caso del Comp. 3b) siempre que se usen AAG2 o AAG3 (compuestos según la Fórmula General (II), y no un derivado bromado como en AAG1) para insertar el grupo deseado en una posición de un anillo de fenilo comprendida entre

45 dos posiciones ya modificadas con un grupo alquilo (Tabla 1). Por tanto la superioridad de los métodos de la invención, cuando se compara con los métodos conocidos (tales como los descritos en las solicitudes de patente internacionales WO 04/005233 o WO 05/005369) se demostró claramente para un panel de compuestos representativos de Fórmula General (I<sub>a</sub>), (I<sub>b</sub>), y (II).

50 Ejemplo 2: Requisitos adicionales para aplicar los métodos de la invención

Materiales y métodos

Reaccionantes y condiciones para Catálisis por Transferencia de Fase

La síntesis del Comp. 1a y la purificación del Comp. 1b se realizaron como se describió en el Ejemplo 1. Las

condiciones de PTC que se mantuvieron constantes fueron: la cantidad de Comp. 1a (10 g), el agente de alquilación específico y el número de equivalentes (AAG2, 3,0 equivalentes que se añaden en tres veces = 3 equivalentes), el número de días de reflujo (3 días), el volumen de disolvente (10 volúmenes, comparado con el Comp. 1a), la purificación (por la cristalización del Comp. 1b bruto en 2 volúmenes de éter diisopropílico).

## 5 Resultados y conclusiones

Se ensayaron condiciones adicionales de la reacción de acoplamiento por catálisis por transferencia de fase según la invención a fin de generar datos que pueden compararse unos con otros con respecto a vías alternativas para realizar los métodos de la invención, y en particular la proporción del disolvente orgánico en la mezcla con agua y la cantidad y/o la naturaleza del catalizador de transferencia de fase (Tabla 2). Se ha demostrado que condiciones alternativas según los métodos de la invención pueden proporcionar un rendimiento y/o pureza satisfactorios, si no mejorados, de un compuesto de Fórmula General (I<sub>b</sub>).

Los métodos de la invención pueden adaptarse a la síntesis de compuestos de interés farmacéutico que se describen en la bibliografía (Tabla 3). En una primera serie de ejemplos, derivados de chalcona de Fórmula General (I<sub>b</sub>) que han sido caracterizados como activadores de PPAR pueden generarse por medio de los métodos de la invención partiendo de compuestos intermedios apropiados de Fórmula General (I<sub>a</sub>) presentes en las solicitudes de patente internacionales WO 04/005233 y WO 05/073184. Alternativamente, derivados de chalcona naturales o sintéticos de Fórmula General (I<sub>a</sub>) que tienen diversas actividades biológicas presentan sustituciones múltiples en uno y/o el otro anillo de fenilo, incluyendo uno o más grupos -OH. Estos compuestos pueden usarse como punto de partida para generar nuevas variantes de compuestos conocidos que comprenden un grupo R<sub>c</sub> en una posición predefinida donde se realiza O-alkilación según la invención (por ejemplo, añadiendo un grupo protector en los grupos -OH no a ser modificados por PTC), y que pueden ser ensayados y validados para cualesquiera actividades biológicas relevantes.

**Referencias**

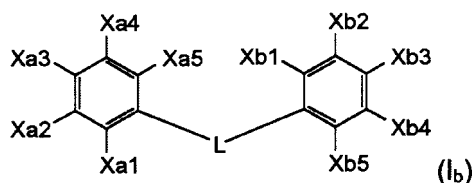
- Akiyama T et al., 2005. *Curr Diab Rep.* 5: 45-52.
- Alberton E et al., 2008. *Chem Biol Interact.* 171: 355-62.
- Ansari F et al., 2005. *Chem Biodivers.* 2: 1656-64.
- 5 Batovska D y Todorova I, 2010. *Curr Clin Pharmacol.* 5: 1-29.
- Bauer M, 2004. *STP Pharma Pratiques.* 14: 281-291.
- Carey J et al., 2006. *Org Biomol Chem.* 4: 2337-47.
- Cabrera M et al., 2007. *Bioorg Med Chem.* 15: 3356-67.
- Chiaradia L et al., 2008. *Bioorg Med Chem.* 16: 658-67.
- 10 Chimenti F et al., 2009. *J Med Chem.* 52: 2818-24.
- Colombo M y Peretto I, 2008. *Drug Discov Today.* 13: 677-84.
- Cunha G et al., 2003. *Phytoter Res.* 17: 155-9.
- Di L et al., 2009. *Curr Pharm Des.* 15: 2184-94.
- Erdemir D et al., 2007. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 10: 746-55.
- 15 Gacche R et al., 2008. *Chem Pharm Bull.* 56: 897-901.
- Ghayur M et al., 2006. *Phytoter Res.* 20: 49-52.
- Go M et al., 2005. *Curr Med Chem.* 12: 481-99.
- Gross B y Staels B, 2007. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 21: 687-710.
- Hachet-Haas M et al., 2008. *J Biol Chem.* 283: 23189-99.
- 20 Henmi K et al., 2009. *Biol Pharm Bull.* 32: 1109-13.
- Jamal H et al., 2008. *Fundam Clin Pharmacol.* 22: 673-81.
- Jordan A y Roughley S, 2009. *Drug Discov Today.* 14: 731-44.
- Jung S et al., 2006. *Chem Pharm Bull.* 54: 368-71.
- Kamal A et al., 2008. *Bioorg Med Chem Lett.* 18: 2434-9.
- 25 Katsori A y Hadjipavlou-Litina D, 2009. *Curr Med Chem.* 16: 1062-81.
- Kromann H et al., 2004. *Eur J Med Chem.* 39: 993-1000.
- Kumar L et al., 2007. *Drug Discov Today.* 12:1046-53.
- Li J y Liu X, 2008. *Ultrason Sonochem.* 15: 330-3.
- Liu X et al., 2008. *Bioorg Med Chem.* 16: 171-80.
- 30 Liu X et al., 2008b. *Eur J Med Chem.* 43: 1681-7.
- Matsuura M et al., 2001. *Planta Med.* 67: 230-5.
- Mayr L y Bojanic D, 2009. *Curr Opin Pharmacol.* 9: 580-8.
- Morisette S et al., 2004. *Adv Drug Deliv Rev.* 56: 275-300.
- Na Y et al., 2009. *Chem. Pharm. Bull.* 57: 607-9.
- 35 Ogawa Y et al., 2007. *Chem. Pharm. Bull.* 55: 675-8.
- Ooi T y Maoruka K, 2007. *Angew. Chem. Int. Ed.* 46: 4222-4266;
- Patil C et al., 2009. *J. Pharm. Sci. & Res.* 1: 11-22.



- Rao G et al., 2009. *Eur J Med Chem.* 44: 2239-45.
- Reddy M et al., 2008. *Bioorg Med Chem.* 16: 7358-70.
- Romagnoli R et al., 2008. *Bioorg Med Chem.* 16: 5367-76.
- Sivamukar P et al., 2009. *Chem Biol Drug Des.* 74: 68-79.
- 5 Song C et al., 2009. *Brief Bioinform.* 10: 579-91.
- Song G y Ahn B, 1994. *Arch Pharm Res.* 17: 434-7.
- Srinivasan B et al., 2009. *J Med Chem.* 52: 7228-35.
- Tsukiyama R et al., 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 46: 1226-30.
- Villar H y Hansen M, 2009. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 12: 367-75.
- 10 Wishart D, 2008. *Drugs R&D.* 9: 307-22.
- Yoon G et al., 2005. *Chem Pharm Bull.* 53: 694-5.
- Yoon G et al., 2009. *Bioorg Med Chem Lett.* 19: 5155-7.
- Yin S y Grosso J, 2008. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 11: 771-7.
- Zhao H y Guo Z, 2009. *Drug Discov Today.* 14: 516-22.
- 15 Zhu X et al., 2005. *Mol Pharmacol.* 67: 1444-50.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de la siguiente Fórmula General (I<sub>b</sub>):



en donde:

5 X<sub>a1</sub>, X<sub>a2</sub>, X<sub>a3</sub>, X<sub>a4</sub> y X<sub>a5</sub>, idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo R<sub>a</sub> o -G<sub>a</sub>-R<sub>a</sub>;

R<sub>a</sub> es un alquilo, un alquenilo, un cicloalquilo, un arilo, un alquiloxi, un alquiltio, o un grupo heterocíclico, dicho grupo puede estar sustituido o no, o R<sub>a</sub> es un grupo protector enlazado al anillo de fenilo por un átomo de oxígeno o átomo de azufre;

10 L es un grupo CO-R<sub>L</sub> o R<sub>L</sub>-CO;

X<sub>b1</sub>, X<sub>b2</sub>, X<sub>b3</sub>, X<sub>b4</sub> y X<sub>b5</sub> son grupos sustituyentes, en donde uno de ellos es un grupo R'<sub>b</sub>-G<sub>b</sub>-R<sub>c</sub> o G<sub>b</sub>-R<sub>c</sub>, y al menos uno de otros grupos sustituyentes adyacentes a dicho grupo R'<sub>b</sub>-G<sub>b</sub>-R<sub>c</sub> o G<sub>b</sub>-R<sub>c</sub> es un átomo de halógeno o un grupo R''<sub>b</sub>, siendo independientemente los grupos restantes átomos de hidrógeno, átomos de halógeno o grupos R''<sub>b</sub>;

15 R''<sub>b</sub> es un alquilo, un alquenilo, un cicloalquilo, un arilo, un alquiloxi, un alquiltio, o un grupo heterocíclico, dicho grupo puede estar sustituido o no, o R''<sub>b</sub> es un grupo protector enlazado al anillo de fenilo por un átomo de oxígeno o átomo de azufre;

R'<sub>b</sub> es un alquilo, un alquenilo, un cicloalquilo, un arilo, un alquiloxi, un alquiltio, o un grupo heterocíclico, dicho grupo puede estar sustituido o no;

R<sub>L</sub> es un grupo alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido;

20 G<sub>a</sub> es un átomo de oxígeno o átomo de azufre;

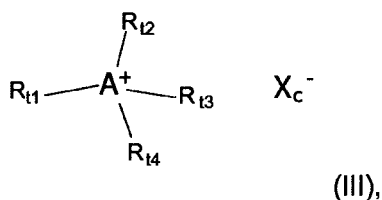
G<sub>b</sub> es un átomo de oxígeno;

R<sub>c</sub> es un grupo alquilo sustituido por al menos un grupo -COOR<sub>d</sub>, en donde R<sub>d</sub> es un grupo alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo o heterocíclico no sustituido;

comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

25 a) Obtener el compuesto de Fórmula General (I<sub>a</sub>) en la que el grupo X<sub>a1</sub>, X<sub>a2</sub>, X<sub>a3</sub>, X<sub>a4</sub>, X<sub>a5</sub>, L, R<sub>a</sub>, R'<sub>b</sub>, R''<sub>b</sub>, R<sub>L</sub>, G<sub>a</sub> y G<sub>b</sub> se definen como para la Fórmula General (I<sub>b</sub>); y X<sub>b1</sub>, X<sub>b2</sub>, X<sub>b3</sub>, X<sub>b4</sub> y X<sub>b5</sub> son grupos sustituyentes en donde uno de ellos es un grupo R'<sub>b</sub>-G<sub>b</sub>-H o G<sub>b</sub>-H, y al menos uno de los grupos sustituyentes adyacentes a dicho grupo R'<sub>b</sub>-G<sub>b</sub>-H o G<sub>b</sub>-H es un halógeno o un grupo R''<sub>b</sub>, siendo independientemente los grupos restantes átomos de hidrógeno, átomos de halógeno o grupos R''<sub>b</sub>;

30 b) poner en contacto el compuesto de Fórmula General (I<sub>a</sub>) con un derivado de ácido sulfónico de Fórmula General (II): R<sub>S</sub>-SO<sub>2</sub>-O-R<sub>c</sub>, en un medio bifásico disolvente orgánico / agua, y en presencia de un compuesto de Fórmula General (III):



en la que:

- 35 - R<sub>s</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub>, idénticos o diferentes, son grupos alquilo no sustituidos;
- A es un átomo de nitrógeno o fósforo;

- $X_c$  es un halógeno,  $\text{HSO}_4$  o  $\text{H}_2\text{PO}_4$ , y
  - $R_c$  se define como para la Fórmula General (I<sub>b</sub>).
2. El método de la reivindicación 1, en donde el grupo  $R_L$  es un grupo alquilo o alqueno no sustituido que tiene de dos a siete átomos de carbono o, más específicamente, el grupo L es  $\text{CO-CH=CH}$ ,  $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$ ,  $\text{CH=CH-CO}$  o  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$ .
3. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde uno de los grupos sustituyentes entre  $X_{a1}$ ,  $X_{a2}$ ,  $X_{a3}$ ,  $X_{a4}$  y  $X_{a5}$  de la Fórmula General (I<sub>a</sub>) y (I<sub>b</sub>), y más específicamente  $X_{a3}$ , es un halógeno, un grupo  $R_a$  o  $G_a$  y los otros cuatro sustituyentes entre los grupos  $X_{a1}$ ,  $X_{a2}$ ,  $X_{a3}$ ,  $X_{a4}$  y  $X_{a5}$  son átomos de hidrógeno.
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el grupo sustituyente  $X_b$  de la Fórmula General (I<sub>a</sub>) que, después de la etapa (b) se convierte en un grupo  $G_b\text{-}R_c$ , es un grupo  $G_b\text{-}H$ .
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los compuestos de la Fórmula General (I<sub>a</sub>) y (I<sub>b</sub>) presentan un único grupo  $R_a$  o  $R_a\text{-}G_a$ .
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el grupo sustituyente  $X_b$  de la Fórmula General (I<sub>a</sub>) que es un grupo  $R'_b\text{-}G_b\text{-}H$  o  $G_b\text{-}H$  es  $X_{b1}$  o  $X_{b3}$ .
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos dos entre los  $X_{b1}$ ,  $X_{b2}$ ,  $X_{b3}$ ,  $X_{b4}$  y  $X_{b5}$  de la Fórmula General (I<sub>a</sub>) y (I<sub>b</sub>) que no son el grupo  $R'_b\text{-}G_b\text{-}H$  o  $G_b\text{-}H$ , son un halógeno o un grupo  $R''_b$ , siendo uno un  $X_b$  adyacente al  $X_b$  que es un grupo  $R'_b\text{-}G_b\text{-}H$  o  $G_b\text{-}H$ , y siendo el (los) grupo(s) sustituyente(s) restante(s) átomo(s) de hidrógeno.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los grupos  $X_b$  que no son ni el grupo  $R'_b\text{-}G_b\text{-}H$  o  $G_b\text{-}H$  ni un átomo de hidrógeno, son grupos  $R''_b$  idénticos o diferentes que son grupos alquilo o grupos alquiloxi no sustituidos.
9. El método de la reivindicación 8, en donde dichos grupos  $X_b$  son  $X_{b2}$  y  $X_{b4}$ .
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los compuestos de Fórmula General (I<sub>b</sub>) comprenden  $R_c$  y  $R_d$  que son grupos alquilo idénticos o diferentes que tienen de uno a siete átomos de carbono.
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el derivado de ácido sulfónico de Fórmula General (II) es el mesilato del grupo  $R_c$ .
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto de Fórmula General (III) es de fórmula (III) en donde A es un átomo de nitrógeno.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto de Fórmula General (I<sub>b</sub>) se modifica adicionalmente usando reacciones de hidrólisis, reducción o epoxidación.
14. El método según la reivindicación 13, en donde el compuesto a ser modificado es de Fórmula General (I<sub>b</sub>), en donde L es un grupo  $\text{CO-CH=CH}$ ;  $X_{a1}$ ,  $X_{a2}$ ,  $X_{a4}$ ,  $X_{a5}$ ,  $X_{b1}$ , y  $X_{b5}$  son H;  $X_{a3}$  es un halógeno, un grupo  $R_a$  o  $G_a\text{-}R_a$ ;  $X_{b2}$  y  $X_{b4}$ , idénticos o diferentes, son un halógeno o un grupo  $R''_b$ ;  $X_{b3}$  es un grupo  $G_b\text{-}R_c$ , como se definió en la reivindicación 1.