

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 023**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/233** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2014 PCT/JP2014/054268**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14132904**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2014 E 14757424 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2963020**

54 Título: **Nuevo compuesto, su procedimiento de producción y uso de dicho compuesto**

30 Prioridad:

**26.02.2013 JP 2013035732**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.04.2018**

73 Titular/es:

**MICROBIAL CHEMISTRY RESEARCH  
FOUNDATION (100.0%)  
14-23, Kamiosaki 3-chome Shinagawa-ku  
Tokyo 141-0021, JP**

72 Inventor/es:

**KAWADA, MANABU;  
ABE, HIKARU;  
WATANABE, TAKUMI;  
INOUE, HIROYUKI;  
OHBA, SHUN-ICHI;  
HAYASHI, CHIGUSA y  
IGARASHI, MASAYUKI**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 664 023 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

## Nuevo compuesto, su procedimiento de producción y uso de dicho compuesto

## Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto, a un procedimiento para su producción y a una composición, un agente anticanceroso y un agente anti-*Helicobacter pylori* que, en cada caso, contienen el nuevo compuesto.

## Estado de la Técnica

- 10 El tejido canceroso no se compone sólo de células cancerosas, sino de una mezcla de células cancerosas y su tejido circundante normal, denominado estroma. El estroma se compone de diversos factores, como vasos sanguíneos, matriz extracelular y células similares a los fibroblastos (denominadas en lo que sigue simplemente "células estromales") y se ha comprobado que está estrechamente relacionado con la proliferación del cáncer. En particular, se sabe que las células estromales del estroma controlan la proliferación de células cancerosas tanto positiva como negativamente a través de componentes de secreción y/o adhesión (véase, por ejemplo, Kawada, M., Inoue, H., Masuda, T., e Ikeda, D. Insulin-like growth factor-I secreted from prostate stromal cells mediates tumor-stromal cell interactions of the prostate cancer. *Cancer Res.* 66, 4419-4425 (2006)). En tales circunstancias, se han realizado estudios para conseguir nuevos agentes anticancerosos más útiles y existe una gran demanda en relación a su rápida disposición.

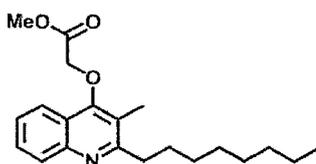
- 20 Es conocido que algunos de los trastornos del estómago y del duodeno, como la úlcera gástrica y la úlcera duodenal, están causados por *Helicobacter pylori*. En vista de esto, se han propuesto compuestos de quinolona como compuestos con actividad anti-*Helicobacter pylori* (véase, por ejemplo, Dekker, K. A., Inagaki, T., Gootz, T. D., Huang, L. H., Kojima, Y, Kohlbrenner, W. E., Matsunaga, Y., McGuirk, P. R., Nomura, E., Sakakibara, T., Sakemi, S., Suzuki, Y., Yamauchi, Y, y Kojima, N. New quinolone compounds from *Pseudonocardia* sp. with selective and potent anti-*Helicobacter pylori* activity: taxonomy of producing strain, fermentation, isolation, structural elucidation and biological activities. *J. Antibiot.* 51, 145-152 (1998) y la patente de EE.UU. nº 5942619). Por ejemplo, el documento EP 0811613 A1 describe compuestos de quinolona y composiciones farmacéuticas que los comprenden para su uso en el tratamiento de infecciones por *Helicobacter pylori* y en el tratamiento de úlceras pépticas, gastritis, dispepsia o cáncer gástrico. Sin embargo, no puede decirse que los compuestos de quinolona arriba propuestos sean satisfactorios para su uso como medicamento farmacéutico y existe una demanda de nuevos compuestos que tengan actividad anti-*Helicobacter pylori*.

## Sumario

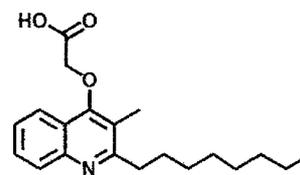
- 35 La presente invención se ha hecho en vista de la técnica existente y va dirigida a lograr el siguiente objetivo. Así, un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que tenga excelentes efectos anticancerosos o una excelente actividad anti-*Helicobacter pylori*, un procedimiento para producir el nuevo compuesto, una composición que contiene el compuesto, un agente anticanceroso y un agente anti-*Helicobacter pylori*, utilizando el nuevo compuesto.

La presente invención proporciona lo siguiente:

- <1> Un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) o (2) siguiente:



Fórmula Estructural (1)

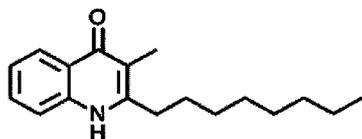


Fórmula Estructural (2)

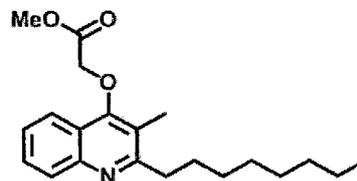
- 40 donde, en la Fórmula Estructural (1), Me significa un grupo metilo.

- <2> Un procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) siguiente, comprendiendo el procedimiento:

hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) siguiente con una sal de ácido carbónico de un metal alcalino o un hidruro de metal alcalino o ambos y con bromoacetato de metilo:



Fórmula Estructural (21)

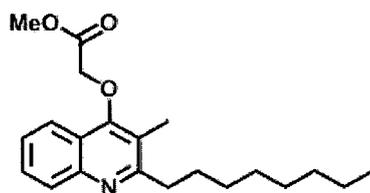


Fórmula Estructural (1)

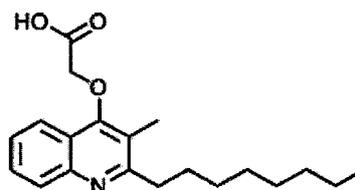
5 donde, en la Fórmula Estructural (1), Me significa un grupo metilo.

<3> Un procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) siguiente, comprendiendo el procedimiento:

10 hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) siguiente con un hidróxido de un metal alcalino o un hidróxido de un metal alcalinotérreo o ambos, para obtener así un producto de reacción, y acidificar el pH del producto de reacción:



Fórmula Estructural (1)



Fórmula Estructural (2)

donde, en la Fórmula Estructural (1), Me significa un grupo metilo.

<4> Una composición con contenido en compuesto, que incluye:

el compuesto según <1>.

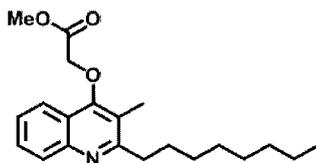
15 <5> El compuesto según <1> para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.

<6> El compuesto según <1> para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad infecciosa causada por *Helicobacter pylori*.

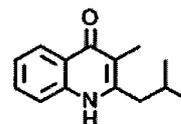
<7> El compuesto según <1> para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos del estómago y del duodeno causados por *Helicobacter pylori*.

20 En general, la presente descripción se refiere a lo siguiente:

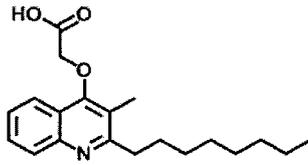
<1> Un compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) siguientes:



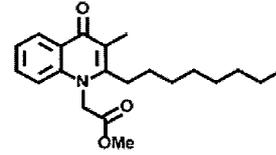
Fórmula Estructural (1)



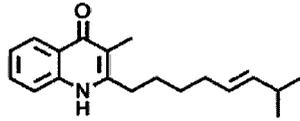
Fórmula Estructural (4)



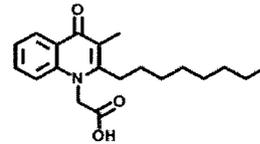
Fórmula Estructural (2)



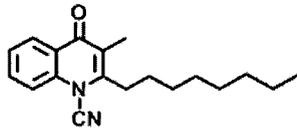
Fórmula Estructural (5)



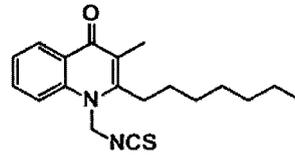
Fórmula Estructural (3)



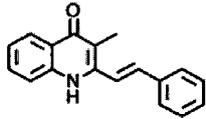
Fórmula Estructural (6)



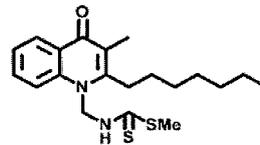
Fórmula Estructural (7)



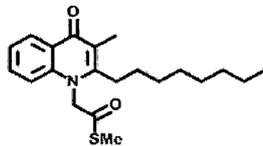
Fórmula Estructural (11)



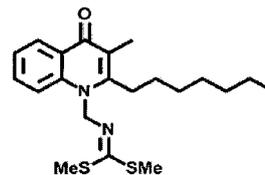
Fórmula Estructural (8)



Fórmula Estructural (12)

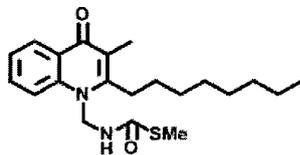


Fórmula Estructural (9)



Fórmula Estructural (13)

5

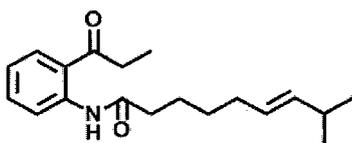


Fórmula Estructural (10)

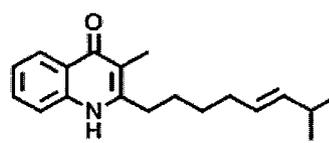
donde, en las Fórmulas Estructurales (1) a (13), Me significa un grupo metilo.

<2> Un procedimiento para producir un compuesto expresado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (3), (4) y (8) siguientes, incluyendo el procedimiento:

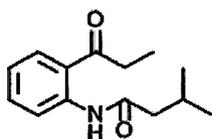
10 hacer reaccionar un compuesto expresado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (17), (18) y (19) siguientes con un hidróxido de un metal alcalino o un hidróxido de un metal alcalinotérreo o ambos:



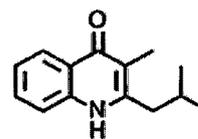
Fórmula Estructural (17)



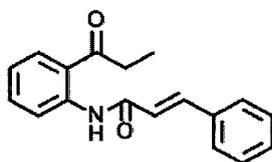
Fórmula Estructural (3)



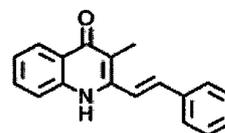
Fórmula Estructural (18)



Fórmula Estructural (4)



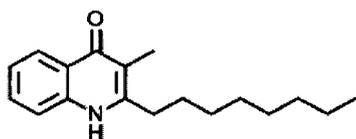
Fórmula Estructural (19)



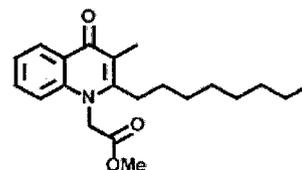
Fórmula Estructural (8)

- 5 <3> Un procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) siguiente, incluyendo el procedimiento:

hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) siguiente con un alcóxido de un metal alcalino, una sal de ácido carbónico de un metal alcalino o un hidruro de un metal alcalino o cualquier combinación de los mismos, para obtener así un producto de reacción, y hacer reaccionar el producto de reacción y bromoacetato de metilo:



Fórmula Estructural (21)



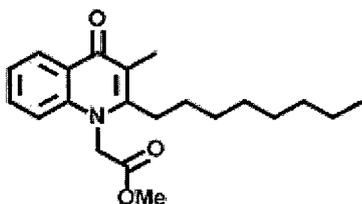
Fórmula Estructural (5)

10

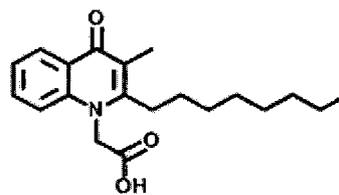
donde, en la Fórmula Estructural (5), Me significa un grupo metilo.

- 15 <4> Un procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) siguiente, incluyendo el procedimiento:

hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) siguiente con un hidróxido de un metal alcalino o un hidróxido de un metal alcalinotérreo o ambos, para obtener así un compuesto de reacción, y acidificar el pH del producto de reacción:



Fórmula Estructural (5)

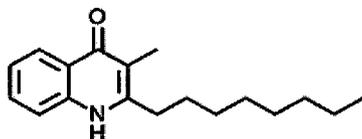


Fórmula Estructural (6)

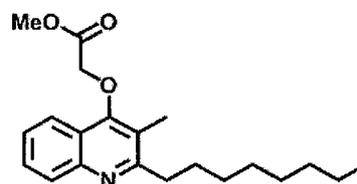
donde, en la Fórmula Estructural (5), Me significa un grupo metilo.

<5> Un procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) siguiente, incluyendo el procedimiento:

5 hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) siguiente con una sal de ácido carbónico de un metal alcalino o un hidruro de un metal alcalino o ambos, y bromoacetato de metilo:



Fórmula Estructural (21)

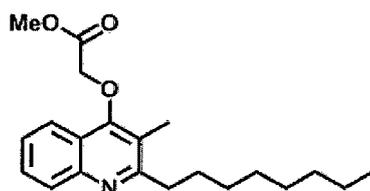


Fórmula Estructural (1)

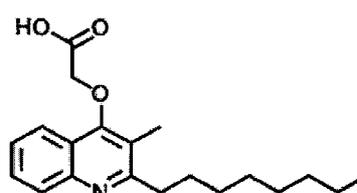
donde, en la Fórmula Estructural (1), Me significa un grupo metilo.

10 <6> Un procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) siguiente, comprendiendo el procedimiento:

hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) siguiente con un hidróxido de un metal alcalino o un hidróxido de un metal alcalinotérreo o ambos, para obtener así un producto de reacción, y acidificar el pH del producto de reacción:



Fórmula Estructural (1)

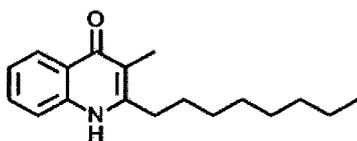


Fórmula Estructural (2)

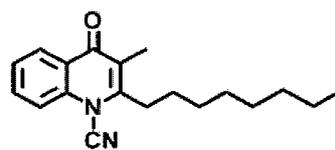
donde, en la Fórmula Estructural (1), Me significa un grupo metilo.

<7> Un procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7) siguiente, incluyendo el procedimiento:

20 hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) siguiente con un alcóxido de un metal alcalino o un hidruro de un metal alcalino o ambos, para obtener así un producto de reacción, y hacer reaccionar el producto de reacción y bromuro de cianógeno:



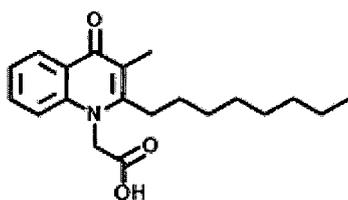
Fórmula Estructural (21)



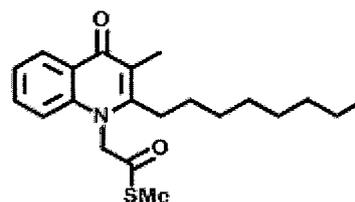
Fórmula Estructural (7)

<8> Un procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9) siguiente, incluyendo el procedimiento:

5 hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) siguiente con una amina terciaria o una piridina o ambas, difenil fosforil azida, y tiometóxido de sodio:



Fórmula Estructural (6)

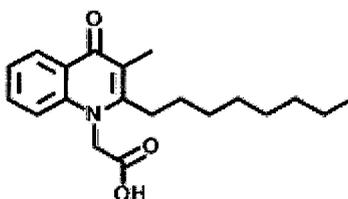


Fórmula Estructural (9)

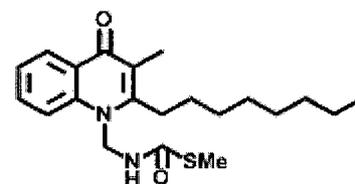
donde, en la Fórmula Estructural (9), Me significa un grupo metilo.

<9> Un procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10) siguiente, incluyendo el procedimiento:

10 hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) siguiente con una amina terciaria o una piridina o ambas, y difenil fosforil azida, para obtener así un producto de reacción, y hacer reaccionar el producto de reacción y tiometóxido de sodio:



Fórmula Estructural (6)

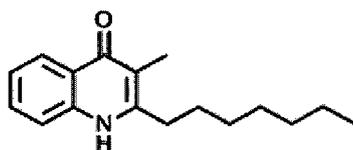


Fórmula Estructural (10)

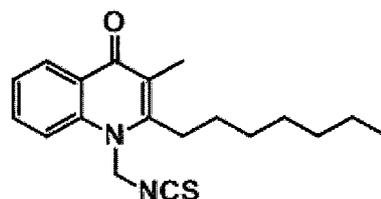
donde, en la Fórmula Estructural (10), Me significa un grupo metilo.

15 <10> Un procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) siguiente, incluyendo el procedimiento:

hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (20) siguiente con un alcóxido de un metal alcalino o un hidruro de un metal alcalino o ambos, para obtener así un producto de reacción, y hacer reaccionar el producto de reacción y tiocianato de clorometilo:



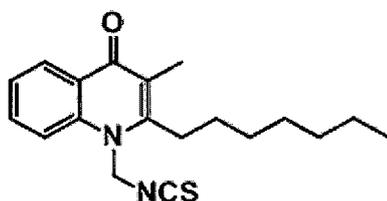
Fórmula Estructural (20)



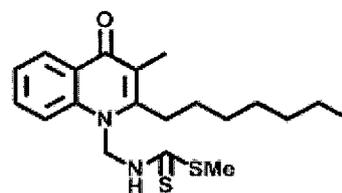
Fórmula Estructural (11)

<11> Un procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12) siguiente, incluyendo el procedimiento:

5 hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) siguiente con tiometóxido de sodio en presencia de acetonitrilo:



Fórmula Estructural (11)

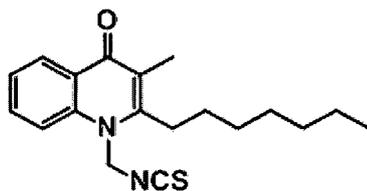


Fórmula Estructural (12)

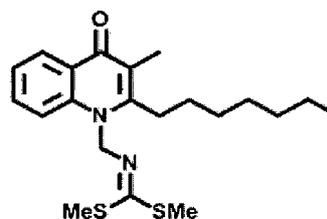
donde, en la Fórmula Estructural (12), Me significa un grupo metilo.

<12> Un procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) siguiente, incluyendo el procedimiento:

10 hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) siguiente con tiometóxido de sodio en presencia de acetonitrilo, para obtener así un producto de reacción, y hacer reaccionar el producto de reacción y un agente de metilación:



Fórmula Estructural (11)



Fórmula Estructural (13)

donde, en la Fórmula Estructural (13), Me significa un grupo metilo.

15 <13> Una composición con contenido en compuesto, que incluye:

el compuesto según <1>.

<14> Un agente anticanceroso, que incluye:

el compuesto según <1>.

<15> Un agente anti-Helicobacter pylori, que incluye:

20 el compuesto según <1>.

<16> Un procedimiento para prevenir o tratar el cáncer, incluyendo el procedimiento:

administrar el agente anticanceroso según <14> a un individuo.

<17> Un procedimiento para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa causada por *Helicobacter pylori*, incluyendo el procedimiento:

administrar el agente anti-*Helicobacter pylori* según <15> a un individuo.

5 <18> Un procedimiento para prevenir o tratar trastornos del estómago y del duodeno causados por *Helicobacter pylori*, incluyendo el procedimiento:

administrar el agente anti-*Helicobacter pylori* según <15> a un individuo.

Efectos ventajosos de la invención

10 Según la presente invención, es posible lograr el objetivo arriba mencionado y proporcionar un nuevo compuesto con excelentes efectos anticancerosos o con una excelente actividad anti-*Helicobacter pylori*, un procedimiento para producir el nuevo compuesto, una composición con contenido de compuesto, un agente anticanceroso y un agente anti-*Helicobacter pylori*, utilizando el nuevo compuesto.

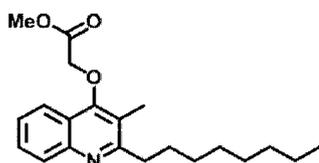
Breve descripción de las figuras

15 Fig. 1A: gráfico de cambios de volumen de un tumor en el Ejemplo de Ensayo 2-1.  
 Fig. 1B: gráfico de cambios de peso de un tumor en el Ejemplo de Ensayo 2-1 (día 21 desde la inoculación del tumor).  
 Fig. 1C: gráfico de cambios de volumen de un tumor en el Ejemplo de Ensayo 2-2.  
 Fig. 1D: gráfico de cambios de peso de un tumor en el Ejemplo de Ensayo 2-2 (día 21 desde la inoculación del tumor).

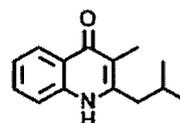
20 Descripción de realizaciones

Nuevo compuesto

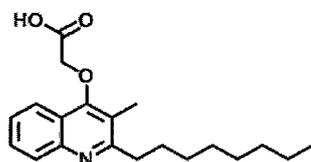
Un compuesto de la descripción es un compuesto expresado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) siguientes:



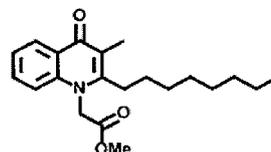
Fórmula Estructural (1)



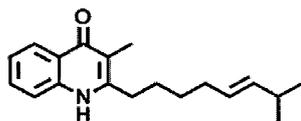
Fórmula Estructural (4)



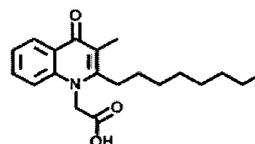
Fórmula Estructural (2)



Fórmula Estructural (5)

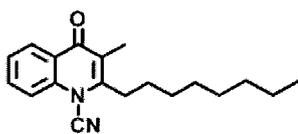


Fórmula Estructural (3)

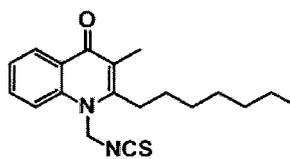


Fórmula Estructural (6)

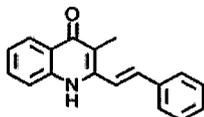
25



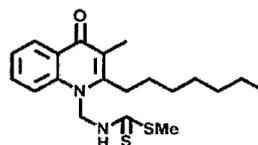
Fórmula Estructural (7)



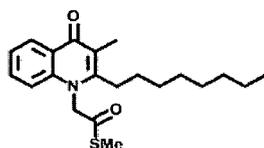
Fórmula Estructural (11)



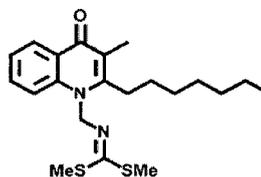
Fórmula Estructural (8)



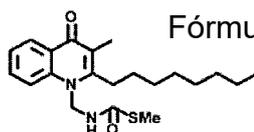
Fórmula Estructural (12)



Fórmula Estructural (9)



Fórmula Estructural (13)



Fórmula Estructural (10)

- 5 En las Fórmulas Estructurales (1) a (13) anteriores, Me significa un grupo metilo.

*Propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1)*

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) son las siguientes.

- (1) Aspecto: sustancia oleosa incolora  
 (2) Fórmula molecular:  $C_{21}H_{29}O_3N$   
 10 (3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
 Hallado: 344,2221 (M+H)<sup>+</sup>  
 Calculado: 344,2220 (como  $C_{21}H_{30}O_3N$ )  
 (4) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
 15  $\nu_{\text{máx}}$ (KBr)cm<sup>-1</sup>: 2.953, 2.925, 2.854, 1.765, 1.618, 1.596, 1.437, 1.123, 968, 768, 680  
 (5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  = 0,87(3H,t,J=6,6), 1,20-1,48(10H,m), 1,71(2H,m), 2,43(3H,s), 2,95(2H,m), 3,86(3H,s), 4,62(2H,s),  
 7,47(1H,ddd,J=8,2, 6,8, 1,1), 7,62(1H,ddd,J=8,4, 6,8, 1,3), 8,00(1H,d,J=8,4), 8,05(1H,d,J=8,2)  
 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 20  $\delta$  = 11,90, 14,08, 22,63, 28,99, 29,23, 29,49, 29,86, 31,83, 37,02, 52,32, 70,26, 120,85, 120,73, 121,39, 121,76,  
 125,73, 128,82, 128,85, 147,84, 159,03, 164,32, 168,95

*Propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2)*

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) son las siguientes.

- 25 (1) Aspecto: polvo blanco  
 (2) Punto de fusión: 59°C-62°C  
 (3) Fórmula molecular:  $C_{20}H_{27}O_3N$

(4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 330,2064 (M+H)<sup>+</sup>

Calculado: 330,2064 (como C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N)

(5) Espectro de absorción infrarroja:

5 Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 2.927, 2.855, 2.713, 1.736, 1.642, 1.589, 1.227, 1.181, 1.078, 764, 724

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (600 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):

$\delta$  = 0,88(3H,t,J=6,8), 1,25-1,41(8H,m), 1,50(2H,m), 1,78(2H,m), 2,54(3H,s), 3,15(2H,t,m), 4,92(2H,s), 7,54(1H,ddd,J=8,2, 7,2, 1,0), 7,92(1H,ddd,J=8,5, 6,8, 1,0), 8,07(1H,brd,J=8,5), 8,42(1H,brd,J=8,2)

10 (7) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (150 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):

$\delta$  = 12,23, 14,40, 23,67, 29,93, 30,27, 30,34, 30,74, 32,97, 35,07, 72,72, 122,81, 123,71, 123,85, 124,62, 129,16, 133,85, 142,14, 164,30, 167,46, 171,91

Propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (3)

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (3) son las siguientes.

15 (1) Aspecto: polvo blanco

(2) Punto de fusión: 178°C-181°C

(3) Fórmula molecular: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ON

(4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 284,2011 (M+H)<sup>+</sup>

20 Calculado: 284,2009 (como C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>ON)

(5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3.064, 2.957, 2.933, 1.670, 1.638, 1.614, 1.555, 1.500, 1.371, 1.358, 1.152, 1.028, 998, 967, 756, 691

25 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 0,95(6H,d,J=6,5), 1,44(2H, m), 1,69(2H,m), 2,01(2H,q,J=6,8), 2,15(3H,s), 2,21(1H,m), 2,70(2H,m), 5,27-5,32(1H,m), 5,36-5,39(1H,m), 7,28(1H,ddd,J=8,2, 5,8, 1,0), 7,32(1H,brd,J=8,2), 7,52(1H,ddd,J=8,2, 5,5, 1,4), 8,36(1H,dd,J=8,2, 1,4), 8,65(1H, br)

(7) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

30  $\delta$  = 10,65, 22,64, 27,77, 29,22, 30,98, 32,09, 32,96, 115,72, 116,69, 123,00, 123,66, 126,14, 126,30, 131,25, 138,49, 138,78, 148,54, 178,16

Propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (4)

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (4) son las siguientes.

(1) Aspecto: polvo blanco

35 (2) Punto de fusión: 240°C-244°C;

(3) Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ON

(4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 216,1385 (M+H)<sup>+</sup>

40 Calculado: 216,1383 (como C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ON)

(5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3.059, 2.956, 1.636, 1.609, 1.554, 1.505, 1.369, 1.359, 1.189, 998, 762, 695

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

45  $\delta$  = 0,89(6H,d,J=6,6), 1,94(3H,s), 1,99(1H,m), 2,53(2H,d,J=7,5), 7,18 (1H,ddd,J=8,2, 6,6, 1,4), 7,46(1H,d,J=8,2), 7,52(1H,ddd,J=8,2, 6,6, 1,4), 8,01(1H,dd,J=8,2, 1,1), 11,23(1H,br s)

(7) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$  = 11,03, 22,28, 28,30, 114,68, 117,74, 122,39, 123,00, 125,18, 131,08, 139,33, 148,76, 176,43

Propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5)

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) son las siguientes.

50 (1) Aspecto: sustancia oleosa incolora

(2) Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>N

(3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 344,2222 (M+H)<sup>+</sup>

Calculado: 344,2220 (como C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>N)

(4) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 2.953, 2.922, 1.743, 1.635, 1.617, 1.558, 1.507, 1.214, 994, 760, 688

5 (5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 0,89(3H,t,J=6,6), 1,21-1,51(10H,m), 1,60(2H,m), 2,22(3H,s), 2,74(2H,br), 3,80(3H,s), 4,90(2H,s), 7,20(1H,d,J=8,7), 7,33(1H,ddd,J=8,0, 6,8, 0,7), 7,58(1H,ddd,J=8,7, 7,1, 1,6), 8,47(1H,dd,J=8,0, 1,6)

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 11,65, 14,06, 22,60, 28,06, 29,13, 29,17, 29,75, 30,93, 31,75, 48,47, 53,01, 114,19, 117,55, 123,11, 124,79, 127,30, 131,89, 140,66, 150,66, 168,69, 177,39

10 *Propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6)*

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) son las siguientes.

(1) Aspecto: polvo blanco

(2) Punto de fusión: 161°C-163°C;

(3) Fórmula molecular:  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$

15 (4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 330,2063 (M+H)<sup>+</sup>

Calculado: 330,2064 (como  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$ )

(5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

20  $\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 2.955, 2.925, 2.853, 1.725, 1.635, 1.593, 1.506, 1.191, 976, 760, 689

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 0,87(3H,t,J=6,4), 1,20-1,65(12H,m), 2,19(3H,s), 2,80(2H,br), 4,98(2H,br), 7,26(1H,t,J=8,0), 7,42(1H,d,J=8,7), 7,54(1H,ddd,J=8,7, 6,8, 1,1), 8,39(1H,dd,J=8,0, 1,1)

(7) Espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

25  $\delta$  = 11,91, 14,06, 22,68, 27,85, 29,12, 29,78, 31,26, 31,73, 49,71, 115,46, 117,21, 123,86, 123,94, 126,69, 132,47, 140,53, 154,22, 169,35, 176,57

*Propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7)*

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7) son las siguientes.

(1) Aspecto: sustancia oleosa incolora

30 (2) Fórmula molecular:  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ON}_2$

(3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 297,1961 (M+H)<sup>+</sup>

Calculado: 297,1961 (como  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ON}_2$ )

(4) Espectro de absorción infrarroja:

35 Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 2.961, 2.926, 2.853, 2.237, 1.628, 1.576, 1.470, 1.292, 1.191, 761, 693

(5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 0,87(3H,t,J=6,8), 1,20-1,50(10H,m), 1,71(2H,m), 2,15(3H,s), 2,93(2H,m), 7,47(1H,m), 7,73(2H,m), 8,33(1H,ddd,J=8,0, 0,92, 1,1)

40 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 11,20, 14,05, 22,59, 28,00, 29,07, 29,11, 29,42, 31,73, 31,80, 106,42, 116,28, 120,30, 123,35, 126,23, 127,08, 133,34, 137,25, 146,10, 177,31

*Propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (8)*

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (8) son las siguientes.

45 (1) Aspecto: polvo amarillo

(2) Punto de fusión: >260°C

(3) Fórmula molecular:  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ON}$

(4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 284,1046 (M+Na)<sup>+</sup>

50 Calculado: 284,1046 (como  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ONNa}$ )

(5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3.064, 2.938, 1.628, 1.570, 1.507, 1.387, 1.359, 1.187, 965, 755, 690

## ES 2 664 023 T3

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$  = 2,13(3H,s), 7,21(1H,ddd,J=8,5, 6,8, 1,1), 7,32-7,50(5H,m), 7,55-7,59(1H,m), 7,67-7,72(3H,m), 8,03(1H,dd,J=8,2, 1,4), 11,20(1H,s)

(7) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

5  $\delta$  = 10,66, 115,68, 118,18, 121,14, 122,55, 123,13, 125,14, 127,57, 129,16, 129,30, 131,61, 135,11, 135,94, 139,75, 143,14, 176,76

*Propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9)*

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9) son las siguientes.

(1) Aspecto: sustancia oleosa incolora

10 (2) Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>NS

(3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 360,1994 (M+H)<sup>+</sup>

Calculado: 360,1992 (como C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>NS)

(4) Espectro de absorción infrarroja:

15 Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr)cm<sup>-1</sup>: 2.924, 2.852, 1.687, 1.614, 1.594, 1.542, 1.193, 1.028, 757, 558

(5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 0,88(3H,t,J=6,4), 1,20-1,50(10H,m), 1,60(2H,br), 2,23(3H,s), 2,33(3H,s), 2,51-2,99(2H,br), 5,01(2H,br), 7,21(1H,d,J=8,7), 7,34(1H,dd,J=8,0, 6,6), 7,58(1H,ddd,J=8,7, 6,6, 1,4), 8,47(1H,dd,J=8,0, 1,4)

20 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 11,38, 11,68, 14,06, 22,60, 28,16, 29,13, 29,16, 29,75, 31,03, 31,74, 55,95, 114,61, 117,94, 123,32, 127,29, 131,97, 132,02, 140,73, 150,65, 177,49, 196,82

*Propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10)*

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10) son las siguientes.

25 (1) Aspecto: sustancia oleosa incolora

(2) Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S

(3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 397,1921 (M+Na)<sup>+</sup>

Calculado: 397,1920 (como C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaS)

30 (4) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3.169, 2.955, 2.927, 1.671, 1.615, 1.595, 1.556, 1.492, 1.195, 1.084, 760, 651

(5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

35  $\delta$  = 0,89(3H,t,J=6,7), 1,22-1,45(15H,m), 2,45(2H,br), 2,46(3H,s), 5,67(2H,br), 7,24(1H,ddd,J=7,9, 6,8, 1,0), 7,49(1H,d,J=8,6), 7,59(1H,ddd,J=8,6, 6,8, 1,4), 8,26(1H,dd,J=7,9, 1,4), 8,78(1H,br)

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 11,05, 12,22, 14,02, 22,59, 28,48, 29,11, 29,16, 29,73, 30,73, 31,77, 52,58, 115,46, 117,00, 123,24, 124,37, 126,89, 132,32, 139,56, 151,60, 168,61, 177,27

*Propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11)*

40 Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) son las siguientes.

(1) Aspecto: sustancia oleosa amarilla

(2) Fórmula molecular: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ON<sub>2</sub>S

(3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 329,1682 (M+H)<sup>+</sup>

45 Calculado: 329,1682 (como C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ON<sub>2</sub>S)

(4) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr)cm<sup>-1</sup>: 2.961, 2.926, 2.853, 2.237, 1.628, 1.576, 1.470, 1.292, 1.191, 987, 761, 693

(5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

50  $\delta$  = 0,90(3H,t,J=6,6), 1,23-1,71(10H, m), 2,19(3H,s), 2,84(2H,m), 5,71(2H,s), 7,38(1H,ddd,J=8,0, 6,8, 0,9), 7,46(1H,d,J=8,7), 7,68(1H,ddd,J=8,7, 6,8, 1,6), 8,45(1H,dd,J=8,0, 1,6)

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 11,60, 14,05, 22,56, 28,59, 28,88, 29,76, 30,55, 31,66, 56,26, 114,42, 118,19, 123,83, 124,60, 127,31, 132,41, 139,86, 141,68, 149,60, 177,64

55 *Propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12)*

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12) son las siguientes.

- (1) Aspecto: polvo amarillo  
 (2) Punto de fusión: 167°C-170°C  
 (3) Fórmula molecular: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>ON<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
 5 (4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
     Hallado: 399,1534 (M+Na)<sup>+</sup>  
     Calculado: 399,1535 (como C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>ON<sub>2</sub>NaS<sub>2</sub>)  
 (5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
 10  $\nu_{\text{máx}}$ (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3.119, 2.958, 2.918, 2.850, 1.619, 1.598, 1.538, 1.282, 1.199, 1.105, 938, 764, 688  
 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  = 0,86(3H,t,J=6,6), 1,21-1,50(13H,m), 2,22-2,58(2H,br), 2,76(3H,s), 5,68-6,41(2H,br), 7,22(1H,t,J=7,8), 7,44(1H,d,J=8,7), 7,59(1H,ddd,J=8,7, 7,8, 1,1), 8,15(1H,d,J=7,8), 10,09(1H, br)  
 15 (7) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  = 10,74, 14,02, 18,01, 22,53, 28,29, 28,77, 29,64, 30,85, 31,59, 58,21, 115,93, 116,84, 123,54, 123,91, 126,35, 132,65, 139,39, 152,23, 177,13, 199,84

*Propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13)*

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) son las siguientes.

- (1) Aspecto: polvo blanco  
 20 (2) Punto de fusión: 92°C-94°C  
 (3) Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>ON<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
 (4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
     Hallado: 413,1689 (M+Na)<sup>+</sup>  
     Calculado: 413,1692 (como C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>ON<sub>2</sub>NaS<sub>2</sub>)  
 25 (5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
 $\nu_{\text{máx}}$ (KBr)cm<sup>-1</sup>: 2.958, 2.922, 2.852, 1.618, 1.595, 1.566, 1.492, 1.370, 1.277, 1.192, 1.004, 769, 700  
 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  = 0,89(3H,t,J=6,8), 1,24-1,50(8H,m), 1,64(2H,m), 2,22(3H,s), 2,28(3H,s), 2,71(3H,s), 2,77(2H,m), 5,60(2H,s), 7,31(2H,m), 7,55(1H,ddd,J=8,4, 7,1, 1,6), 8,46(1H,dd,J=8,0, 1,6)  
 30 (7) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  = 11,50, 14,06, 14,75, 15,03, 22,61, 28,28, 28,92, 29,83, 30,66, 31,76, 63,75, 115,84, 116,97, 122,77, 124,81, 126,75, 131,27, 141,06, 151,35, 161,39, 177,54

- 35 Para determinar si el compuesto arriba mencionado tiene una estructura expresada por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas pueden utilizarse diversos procedimientos de análisis seleccionados adecuadamente. Los ejemplos de éstos incluyen espectroscopía, como la espectrometría de masas arriba mencionada, la espectroscopía infrarroja arriba mencionada, la resonancia magnética nuclear protónica arriba mencionada, la resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C arriba mencionada y la espectroscopía ultravioleta. Hay que señalar que las mediciones obtenidas por cada uno de los procedimientos de análisis  
 40 arriba mencionados pueden tener algunos errores, pero el experto en la técnica podrá identificar fácilmente cuáles de las estructuras expresadas por las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas tiene el compuesto.

El compuesto arriba mencionado puede ser una sal del compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas.

- 45 La sal arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que sea una sal farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de éstas incluyen sales orgánicas, como sales de ácido acético y sales de ácido cítrico, sales de ácido clorhídrico y sales de ácido carbónico.

El compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas puede ser un tautómero del mismo.

- 50 Un procedimiento para producir el compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Este compuesto se obtiene preferiblemente mediante un procedimiento de producción de la descripción que comprende la presente invención abajo descrita.

*Aplicaciones*

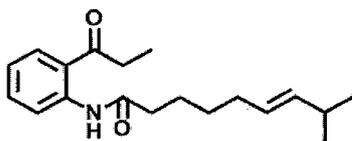
El compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas tiene excelentes efectos anticancerosos o una excelente actividad anti-*Helicobacter pylori* y es un compuesto sumamente seguro. Por tanto, el compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas puede utilizarse adecuadamente como ingrediente activo de, por ejemplo, una composición con contenido en compuesto de la presente descripción, un agente anticanceroso de la presente descripción y un agente anti-*Helicobacter pylori* de la presente descripción, que se describirán a continuación.

5

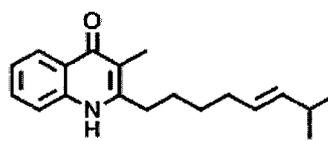
*Procedimiento para producir el compuesto*

*Procedimiento para producir el compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (3), (4) y (8) arriba mencionadas*

- 10 Un procedimiento para producir el compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (3), (4) y (8) arriba mencionadas puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que sea un procedimiento que incluya hacer reaccionar un compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (17), (18) y (19) indicadas a continuación con un hidróxido de un metal alcalino o un hidróxido de un metal alcalinotérreo o ambos.

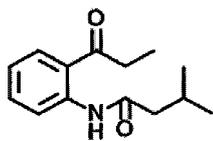


Fórmula Estructural (17)

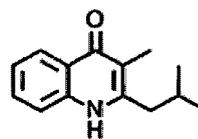


Fórmula Estructural (3)

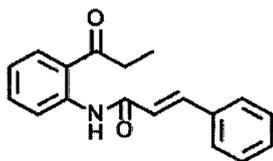
15



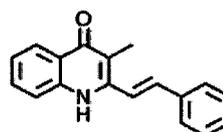
Fórmula Estructural (18)



Fórmula Estructural (4)



Fórmula Estructural (19)



Fórmula Estructural (8)

El metal alcalino arriba mencionado se refiere a litio, sodio, potasio, rubidio, cesio y francio. El metal alcalinotérreo se refiere a calcio, estroncio, bario y radio.

- 20 El hidróxido de metal alcalino arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplos se incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

El hidróxido de metal alcalinotérreo arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplo se incluye hidróxido de bario.

- 25 Puede utilizarse bien el hidróxido de metal alcalino arriba mencionado, bien el hidróxido de metal alcalinotérreo arriba mencionado o bien ambos en combinación.

Puede utilizarse solo un tipo de hidróxido de metal alcalino arriba mencionado o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo. Asimismo, puede utilizarse solo un tipo de hidróxido de metal alcalinotérreo arriba mencionado o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo.

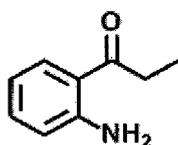
- 30 Entre los hidróxidos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo arriba mencionados, es preferente el hidróxido de sodio.

Como aspectos preferibles del procedimiento para producir el compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (3), (4) y (8) arriba mencionadas, a continuación se describen aspectos donde se utiliza como material de partida aminobenzonitrilo.

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14)

- 5 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

10 En una atmósfera de argón, se disuelve aminobenzonitrilo en tetrahidrofurano (que en lo que sigue puede denominarse "THF") anhidro y se añade bromuro de etil-magnesio gota a gota en un baño de hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y a continuación se le añade una solución acuosa de ácido clorhídrico (10%) gota a gota en un baño de hielo. Una vez completada la adición gota a gota, se añade hidróxido de sodio en un baño de hielo y se ajusta a 7 el pH de la mezcla. Se separa la capa orgánica y se extrae la capa acuosa con dietil éter. Las capas orgánicas se combinan y se secan con sal de Glauber y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1) y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14).



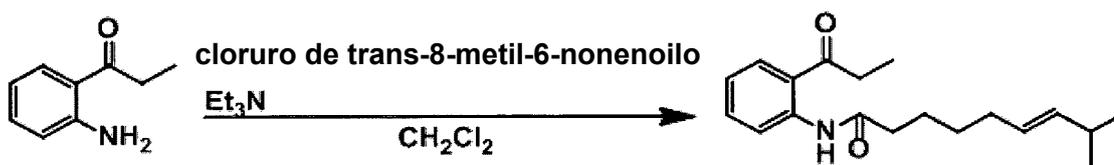
15

Fórmula Estructural (14)

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (17)

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (17) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

20 En una atmósfera de argón, se disuelve el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada en cloruro de metileno y se añade trietilemina. Además, se añade gota a gota a la mezcla, en un baño de hielo, cloruro de trans-8-metil-6-nonenoilo, que es un cloruro de ácido, y a continuación se agita a temperatura ambiente. Se termina la reacción con ácido clorhídrico 0,1N y se extrae la mezcla con cloruro de metileno, a lo que sigue un lavado con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y salmuera. La capa orgánica combinada se seca con sal de Glauber y a continuación se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (17).



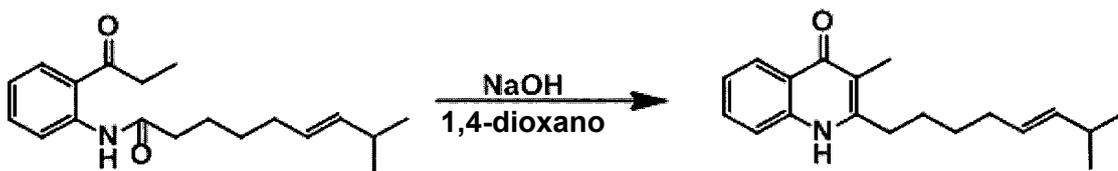
Fórmula Estructural (14)

Fórmula Estructural (17)

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (3)

- 30 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (3) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

35 Se añade hidróxido de sodio a una solución en dioxano del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (17) arriba mencionada (0,1M) y se agita la mezcla a 110°C durante 1 a 2 horas. Se lleva la solución de reacción de nuevo a temperatura ambiente y a continuación se añade agua y también se añade ácido clorhídrico 1N hasta que su pH alcanza un valor de 7. Además, cuando se añade hexano y a continuación se aplican ondas ultrasónicas, precipitan sólidos. Los sólidos se filtran mediante aspiración y a continuación se realiza un lavado con agua y con hexano o con una mezcla disolvente hexano/acetato de etilo = 1:1. Al lavado le sigue un secado y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (3).



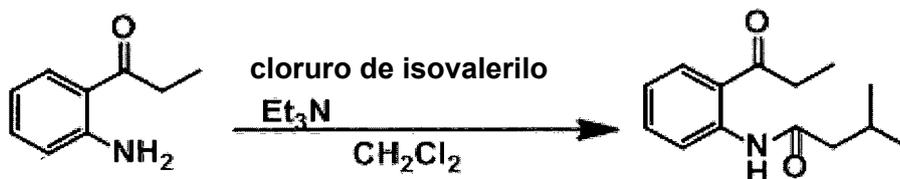
Fórmula Estructural (17)

Fórmula Estructural (3)

**Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (18)**

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (18) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

- 5 En una atmósfera de argón, se disuelve el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada en cloruro de metileno y a continuación se añade trietilamina. Además, se añade gota a gota a la mezcla en un baño de hielo cloruro de isovalerilo, que es un cloruro de ácido, y a continuación se agita a temperatura ambiente. Se termina la reacción con ácido clorhídrico 0,1N y se extrae la mezcla con cloruro de metileno, a lo que sigue un lavado con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y salmuera. La
- 10 La capa orgánica combinada se seca con sal de Glauber y a continuación se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (18).



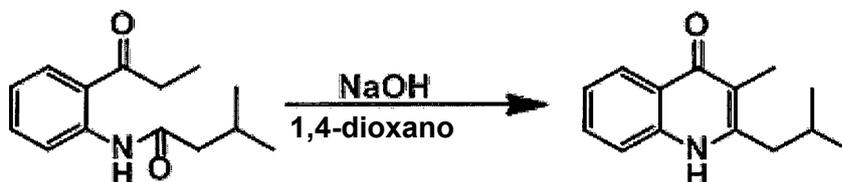
Fórmula Estructural (14)

Fórmula Estructural (18)

**Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (4)**

- 15 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (4) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

- Se añade hidróxido de sodio a una solución en 1,4-dioxano del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (18) arriba mencionada (0,1M) y se agita la mezcla a 110°C durante 1 a 2 horas. Se lleva la solución de reacción de nuevo a temperatura ambiente y a continuación se añade agua y también se le añade ácido clorhídrico 1N hasta que su pH alcanza un valor de 7. Además, cuando se añade hexano y se aplican ondas ultrasónicas, precipitan sólidos. Los sólidos se filtran mediante aspiración y a continuación se realiza un lavado con agua y con hexano o una mezcla disolvente hexano/acetato de etilo = 1:1. Al lavado le sigue un secado, y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (4).
- 20



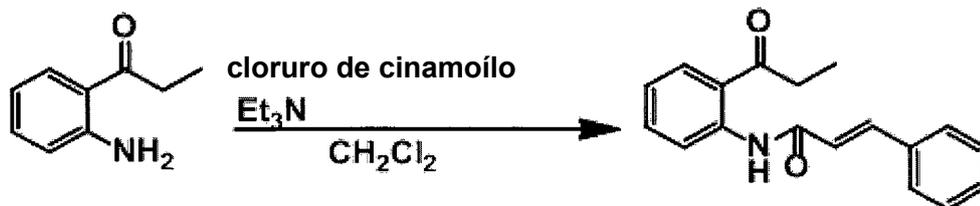
Fórmula Estructural (18)

Fórmula Estructural (4)

- 25 **Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (19)**

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (19) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

- 5 En una atmósfera de argón, se disuelve el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada en cloruro de metileno y a continuación se añade trietilamina. Además, se añade gota a gota a la mezcla en un baño de hielo cloruro de cinamoilo, que es un cloruro de ácido, y a continuación se agita a temperatura ambiente. Se termina la reacción con ácido clorhídrico 0,1N y se extrae la mezcla con cloruro de metileno, a lo que sigue un lavado con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y salmuera. La capa orgánica combinada se seca con sal de Glauber y a continuación se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (19).



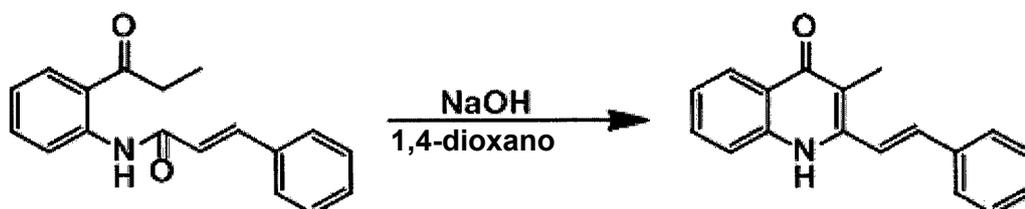
Fórmula Estructural (14)

Fórmula Estructural (19)

10 **Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (8)**

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (8) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

- 15 Se añade hidróxido de sodio a una solución en 1,4-dioxano del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (19) arriba mencionada (0,1M) y se agita la mezcla a 110°C durante 1 a 2 horas. Se lleva la solución de reacción de nuevo a temperatura ambiente y a continuación se añade agua y también se le añade ácido clorhídrico 1N hasta que su pH alcanza un valor de 7. Además, cuando se añade hexano y se aplican ondas ultrasónicas, precipitan sólidos. Los sólidos se filtran mediante aspiración y a continuación se realiza un lavado con agua y con hexano o una mezcla disolvente hexano/acetato de etilo = 1:1. Al lavado le sigue un secado, y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (8).



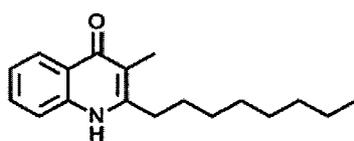
20

Fórmula Estructural (19)

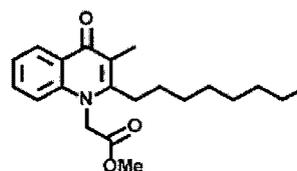
Fórmula Estructural (8)

**Procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) arriba mencionada**

- 25 Un procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que sea un procedimiento que incluya hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) indicada a continuación con un alcóxido de un metal alcalino, una sal de ácido carbónico de un metal alcalino o un hidruro de un metal alcalino, o cualquier combinación de los mismos, para obtener así un producto de reacción, y hacer reaccionar el producto de reacción y bromoacetato de metilo.



Fórmula Estructural (21)



Fórmula Estructural (5)

En la Fórmula Estructural (5), Me significa un grupo metilo.

El metal alcalino arriba mencionado se refiere a litio, sodio, potasio, rubidio, cesio y francio.

El alcóxido de metal alcalino arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplo se incluye t-butóxido de litio.

5 La sal de ácido carbónico de metal alcalino arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplos se incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.

El hidruro de metal alcalino arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplo se incluye hidruro de sodio.

10 Puede utilizarse solo un tipo del alcóxido de metal alcalino arriba mencionado, la sal de ácido carbónico de metal alcalino arriba mencionada y el hidruro de metal alcalino arriba mencionado, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos de los mismos.

15 Puede utilizarse solo un tipo del alcóxido de metal alcalino arriba mencionado, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo. Puede utilizarse solo un tipo de la sal de ácido carbónico de metal alcalino arriba mencionada, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos de la misma. Asimismo, puede utilizarse solo un tipo del hidruro de metal alcalino arriba mencionado, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo.

Entre el alcóxido de metal alcalino arriba mencionado, la sal de ácido carbónico de metal alcalino arriba mencionada y el hidruro de metal alcalino arriba mencionado, son preferentes t-butóxido de litio, carbonato de potasio e hidruro de sodio, siendo especialmente preferente t-butóxido de litio.

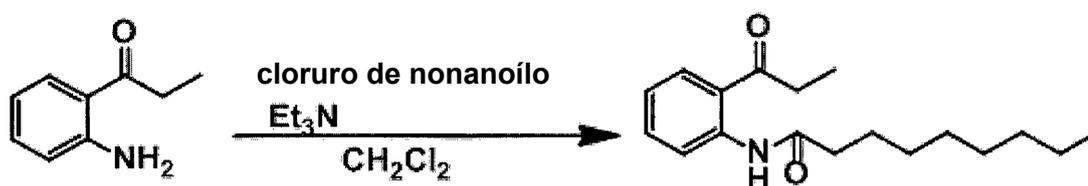
20 Como un aspecto preferible del procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) arriba mencionada, a continuación se describe un aspecto en el que se utiliza como material de partida el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada.

Hay que señalar que el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada puede producirse adecuadamente mediante el procedimiento arriba descrito.

#### 25 **Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (16)**

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (16) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

30 En una atmósfera de argón, se disuelve el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada en cloruro de metileno y se añade trietilamina. Además, se añade gota a gota a la mezcla en un baño de hielo cloruro de nonanoílo, que es un cloruro de ácido, y a continuación se agita a temperatura ambiente. Se termina la reacción con ácido clorhídrico 0,1N y se extrae la mezcla con cloruro de metileno, a lo que sigue un lavado con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y salmuera. La capa orgánica combinada se seca con sal de Glauber y a continuación se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (16).



Fórmula Estructural (14)

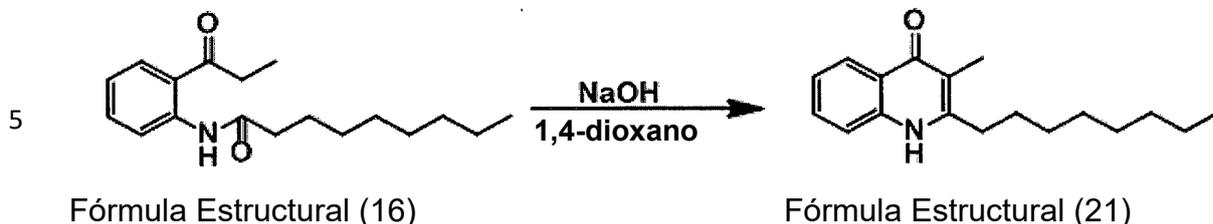
Fórmula Estructural (16)

#### **Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21)**

40 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

Se añade hidróxido de sodio a una solución en 1,4-dioxano del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (16) arriba mencionada (0,1M) y se agita la mezcla a 110°C durante 1 a 2 horas. Se lleva la solución de reacción de nuevo a temperatura ambiente y a continuación se añade agua y también se añade ácido clorhídrico 1N

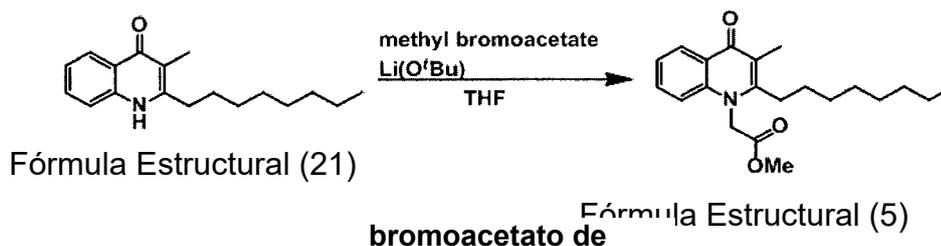
hasta que su pH alcanza un valor de 7. Además, cuando se añade hexano y a continuación se aplican ondas ultrasónicas, precipitan sólidos. Los sólidos se filtran mediante aspiración y a continuación se realiza un lavado con agua y con hexano o una mezcla disolvente hexano/acetato de etilo = 1:1. Al lavado le sigue un secado, y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21).



**Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5)**

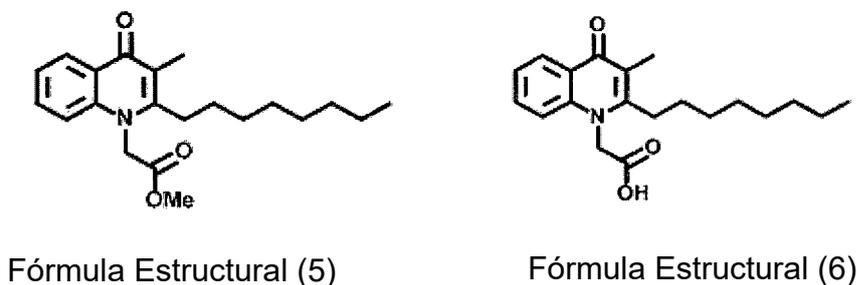
El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

- 10 En una atmósfera de argón, se disuelve el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) arriba mencionada en THF y se añade una solución en THF de t-butoxido de litio, agitando a continuación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se añade bromoacetato de metilo y se sigue agitando la mezcla bajo reflujo durante 12 horas. Se termina la reacción mediante la adición de agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sal de Glauber y a continuación se evapora el disolvente.
- 15 Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5).



**Procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada**

- 20 Un procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que sea un procedimiento que incluya hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) indicada a continuación con un hidróxido de un metal alcalino o un hidróxido de un metal alcalinotérreo, o ambos, para obtener así un producto de reacción, y acidificar un pH del producto de reacción.



En la Fórmula Estructural (5) anterior, Me significa un grupo metilo.

- 25 El metal alcalino arriba mencionado se refiere a litio, sodio, potasio, rubidio, cesio y francio. El metal alcalinotérreo se refiere a calcio, estroncio, bario y radio.

El hidróxido de metal alcalino arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplos se incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

El hidróxido de metal alcalinotérreo arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplo se incluye hidróxido de bario.

Puede utilizarse bien el hidróxido de metal alcalino arriba mencionado, bien el hidróxido de metal alcalinotérreo arriba mencionado, o bien pueden utilizarse ambos en combinación.

- 5 Puede utilizarse solo un tipo del hidróxido de metal alcalino arriba mencionado, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo. Asimismo, puede utilizarse solo un tipo del hidróxido de metal alcalinotérreo arriba mencionado, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo.

Entre el hidróxido de metal alcalino y el hidróxido de metal alcalinotérreo arriba mencionados, es preferente hidróxido de sodio.

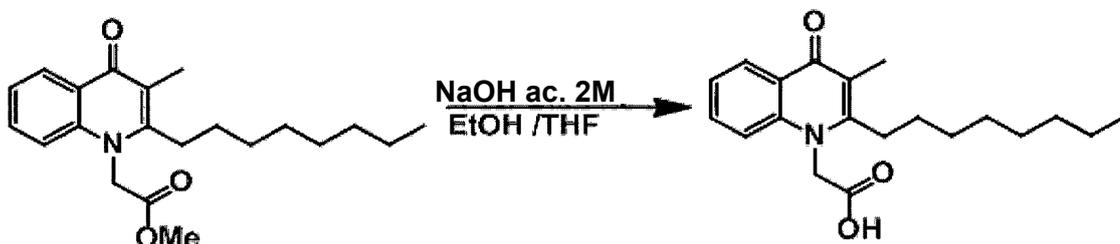
- 10 Como un aspecto preferible del procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada, a continuación se describe un aspecto en el que se utiliza como material de partida el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) arriba mencionada.

Hay que señalar que el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) arriba mencionada puede producirse adecuadamente mediante el procedimiento arriba descrito.

15 **Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6)**

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

- 20 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) arriba mencionada se disuelve en una mezcla disolvente de etanol (que en lo que sigue puede denominarse "EtOH") y THF y se añade una disolución acuosa de hidróxido de sodio (2M), agitando a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se ajusta el pH de la mezcla a un valor de 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1N en un baño de hielo y se extrae la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sal de Glauber y se evapora el disolvente, y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6).



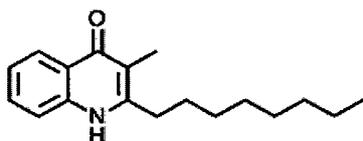
Fórmula Estructural (5)

Fórmula Estructural (6)

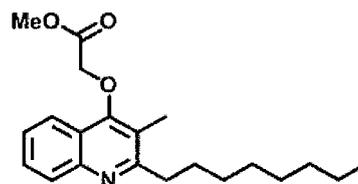
25 **Procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) arriba mencionada**

Un procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que sea un procedimiento que incluya hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) indicada a continuación con una sal de ácido carbónico de un metal alcalino o un hidruro de un metal alcalino, o ambos, y bromoacetato de metilo.

30



Fórmula Estructural (21)



Fórmula Estructural (1)

En la Fórmula Estructural (1) anterior, Me significa un grupo metilo.

El metal alcalino arriba mencionado se refiere a litio, sodio, potasio, rubidio, cesio y francio.

La sal de ácido carbónico de metal alcalino arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplos se incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.

- 5 El hidruro de metal alcalino arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplo se incluye hidruro de sodio.

Puede utilizarse bien la sal de ácido carbónico de metal alcalino arriba mencionada, bien el hidruro de metal alcalino arriba mencionado, o bien pueden utilizarse ambos en combinación.

- 10 Puede utilizarse solo un tipo de la sal de ácido carbónico de metal alcalino arriba mencionada, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos de la misma. Asimismo, puede utilizarse solo un tipo del hidruro de metal alcalino arriba mencionado, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo.

Entre la sal de ácido carbónico de metal alcalino arriba mencionada y el hidruro de metal alcalino arriba mencionado, son preferentes carbonato de potasio e hidruro de sodio, siendo especialmente preferente carbonato de potasio.

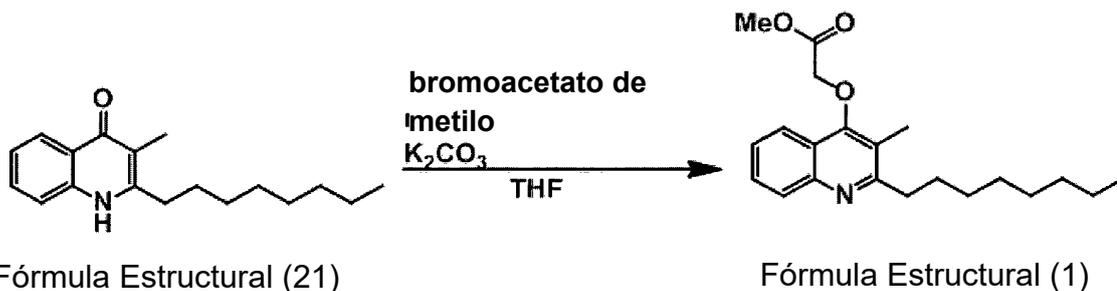
- 15 Como un aspecto preferible del procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) arriba mencionada, a continuación se describe un aspecto en el que se utiliza como material de partida el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) arriba mencionada.

Hay que señalar que el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) arriba mencionada puede producirse adecuadamente mediante el procedimiento arriba descrito.

- 20 **Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1)**

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

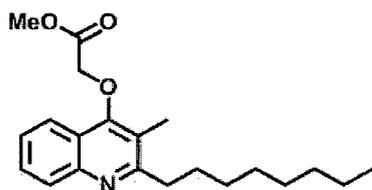
- 25 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) arriba mencionada se disuelve en N,N-dimetilformamida (que en lo que sigue puede denominarse "DMF") y se añade carbonato de potasio y bromoacetato de metilo, agitando a continuación a 80°C durante 12 horas. Se termina la reacción mediante la adición de agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sal de Glauber y a continuación se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1).



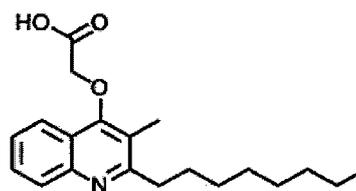
- 30 **Procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) arriba mencionada**

Un procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que sea un procedimiento que incluya hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) indicada a continuación con un hidróxido de un metal alcalino o un hidróxido de un metal alcalinotérreo, o ambos, para obtener así un producto de reacción, y acidificar un pH del producto de reacción.

- 35



Fórmula Estructural (1)



Fórmula Estructural (2)

En la Fórmula Estructural (1) anterior, Me significa un grupo metilo.

El metal alcalino arriba mencionado se refiere a litio, sodio, potasio, rubidio, cesio y francio. El metal alcalinotérreo se refiere a calcio, estroncio, bario y radio.

- 5 El hidróxido de metal alcalino arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplos se incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

El hidróxido de metal alcalinotérreo arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplo se incluye hidróxido de bario.

- 10 Puede utilizarse bien el hidróxido de metal alcalino arriba mencionado, bien el hidróxido de metal alcalinotérreo arriba mencionado, o bien pueden utilizarse ambos en combinación.

Puede utilizarse solo un tipo del hidróxido de metal alcalino arriba mencionado, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo. Asimismo, puede utilizarse solo un tipo del hidróxido de metal alcalinotérreo arriba mencionado, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo.

- 15 Entre el hidróxido de metal alcalino y el hidróxido de metal alcalinotérreo arriba mencionados, es preferente hidróxido de sodio.

Un procedimiento para acidificar el pH del producto de reacción puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplo se incluye ácido clorhídrico 1N.

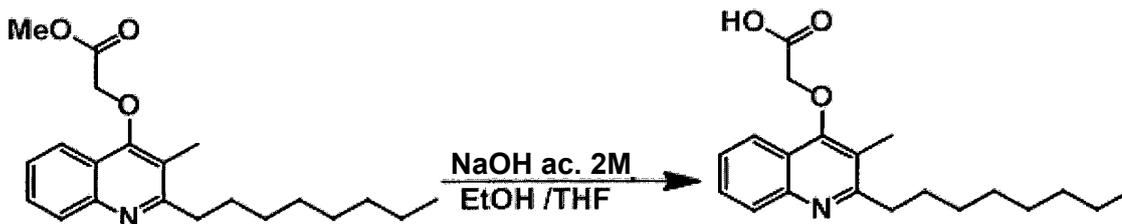
- 20 Como un aspecto preferible del procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) arriba mencionada, a continuación se describe un aspecto en el que se utiliza como material de partida el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) arriba mencionada.

Hay que señalar que el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) arriba mencionada puede producirse adecuadamente mediante el procedimiento arriba descrito.

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2)

- 25 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) arriba mencionada se disuelve en una mezcla disolvente de EtOH y THF y se añade una disolución acuosa de hidróxido de sodio (2M), agitando a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se ajusta el pH de la mezcla a un valor de 4 por adición de ácido clorhídrico 1N en un baño de hielo y se extrae la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sal de Glauber y se evapora el disolvente, y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2).

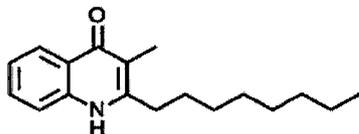


Fórmula Estructural (1)

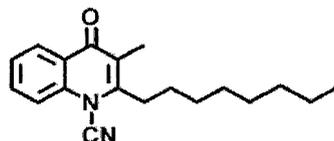
Fórmula Estructural (2)

**Procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7) arriba mencionada**

- Un procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7) arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que sea un procedimiento que incluya hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) indicada a continuación con un alcóxido de un metal alcalino o un hidruro de un metal alcalino, o ambos, para obtener así un producto de reacción, y hacer reaccionar el producto de reacción y bromuro de cianógeno.



Fórmula Estructural (21)



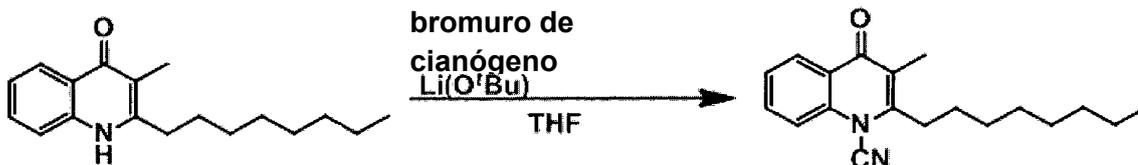
Fórmula Estructural (7)

- El metal alcalino arriba mencionado se refiere a litio, sodio, potasio, rubidio, cesio y francio.
- El alcóxido de metal alcalino arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplo se incluye t-butóxido de litio.
- El hidruro de metal alcalino arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplo se incluye hidruro de sodio.
- Puede utilizarse bien el alcóxido de metal alcalino arriba mencionado, bien el hidruro de metal alcalino arriba mencionado, o bien pueden utilizarse ambos en combinación.
- Puede utilizarse solo un tipo del alcóxido de metal alcalino arriba mencionado, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo. Asimismo, puede utilizarse solo un tipo del hidruro de metal alcalino arriba mencionado, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo.
- Entre el alcóxido de metal alcalino arriba mencionado y el hidruro de metal alcalino arriba mencionado, son preferentes t-butóxido de litio e hidruro de sodio, siendo especialmente preferente t-butóxido de litio.
- Como un aspecto preferible del procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7) arriba mencionada, a continuación se describe un aspecto en el que se utiliza como material de partida el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) arriba mencionada.
- Hay que señalar que el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) arriba mencionada puede producirse adecuadamente mediante el procedimiento arriba descrito.

**25 Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7)**

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

- El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) arriba mencionada se disuelve en THF y se añade t-butóxido de litio, agitando a continuación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se añade bromuro de cianógeno y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se termina la reacción por la adición de agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sal de Glauber y a continuación se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7) (34,0 mg, 62%).



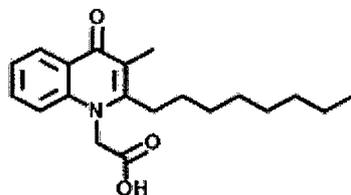
35

Fórmula Estructural (21)

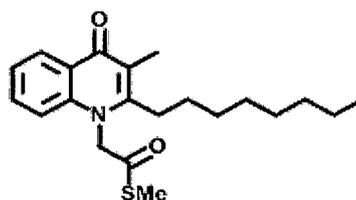
Fórmula Estructural (7)

**Procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9) arriba mencionada**

- Un procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9) arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que sea un procedimiento que incluya hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) indicada a continuación con una amina terciaria o una piridina, o ambas, difenil fosforil azida y tiometóxido de sodio.



Fórmula Estructural (6)



Fórmula Estructural (9)

En la Fórmula Estructural (9) anterior, Me significa un grupo metilo.

La amina terciaria puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplos se incluyen trietilamina y N,N-diisopropiletilamina.

- 10 La piridina puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplos se incluyen piridina y dimetilaminopiridina.

Puede utilizarse bien la amina terciaria, bien la piridina o bien pueden utilizarse ambas en combinación.

- 15 Puede utilizarse solo un tipo de la amina terciaria, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos de la misma. Asimismo, puede utilizarse solo un tipo de piridina o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos de la misma.

Entre la amina terciaria y la piridina, es preferente trietilamina.

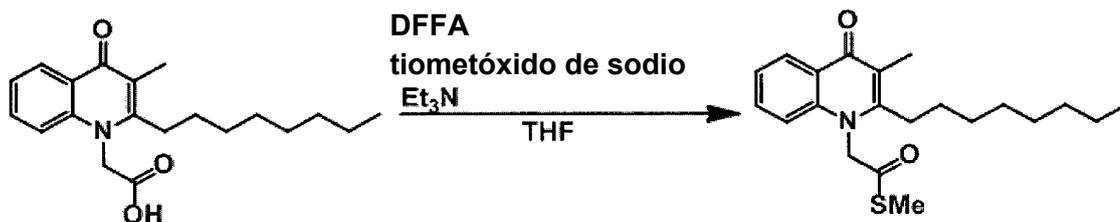
Como un aspecto preferible del procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9) arriba mencionada, a continuación se describe un aspecto en el que se utiliza como material de partida el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada.

- 20 Hay que señalar que el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada puede producirse adecuadamente mediante el procedimiento arriba descrito.

**Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9)**

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

- 25 Se suspende el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada en THF y se añade trietilamina, difenil fosforil azida (que en lo que sigue puede denominarse "DFFA") y tiometóxido de sodio y se agita la mezcla bajo reflujo durante 2 horas. Se le añade una disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrae la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sal de Glauber y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9).

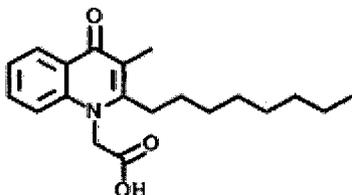


Fórmula Estructural (6)

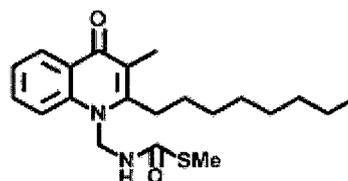
Fórmula Estructural (9)

**Procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10) arriba mencionada**

- Un procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10) arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que sea un procedimiento que incluya hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) indicada a continuación con una amina terciaria o una piridina, o ambas, y difenil fosforil azida, para obtener así un producto de reacción, y hacer reaccionar el producto de reacción y tiometóxido de sodio.



Fórmula Estructural (6)



Fórmula Estructural (10)

En la Fórmula Estructural (10) anterior, Me significa un grupo metilo.

- 10 La amina terciaria puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplos se incluyen trietilamina y N,N-diisopropiletilamina.

La piridina puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplos se incluyen piridina y dimetilaminopiridina.

Puede utilizarse bien la amina terciaria, bien la piridina, o bien pueden utilizarse ambas en combinación.

- 15 Puede utilizarse solo un tipo de la amina terciaria, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos de la misma. Asimismo, puede utilizarse solo un tipo de la piridina, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos de la misma.

Entre la amina terciaria y la piridina, es preferente trietilamina.

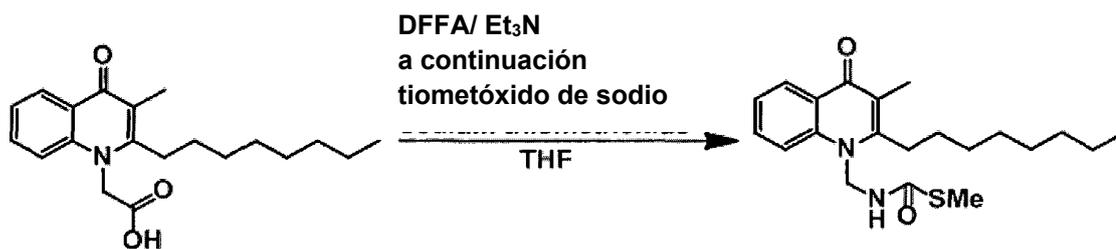
- 20 Como un aspecto preferible del procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10) arriba mencionada, a continuación se describe un aspecto en el que se utiliza como material de partida el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada.

Hay que señalar que el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada puede producirse adecuadamente mediante el procedimiento arriba descrito.

**Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10)**

- 25 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

- 30 Se suspende el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada en THF y se añade trietilamina y DFFA bajo enfriamiento con hielo, y se agita la mezcla posteriormente bajo reflujo durante 1 hora. Se añade tiometóxido de sodio y a continuación se agita durante 1 hora más. Se añade una disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrae la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sal de Glauber y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10).

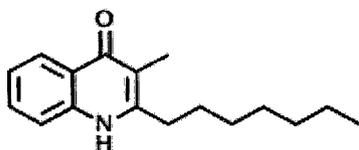


Fórmula Estructural (6)

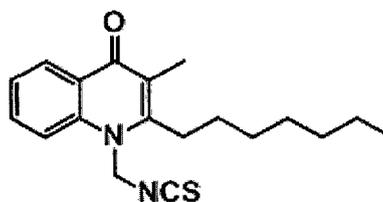
Fórmula Estructural (10)

**Procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada**

- 5 Un procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que sea un procedimiento que incluya hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (20) indicada a continuación con un alcóxido de un metal alcalino o un hidruro de un metal alcalino, o ambos, para obtener así un producto de reacción, y hacer reaccionar el producto de reacción y tiocianato de clorometilo.



Fórmula Estructural (20)



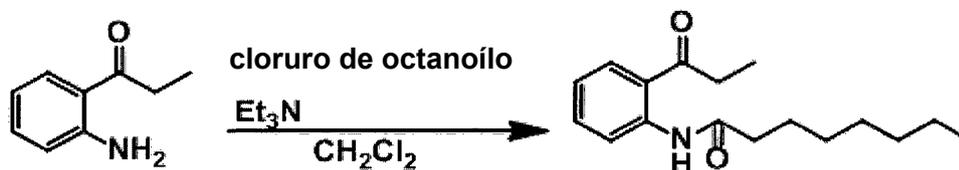
Fórmula Estructural (11)

- 10 El metal alcalino arriba mencionado se refiere a litio, sodio, potasio, rubidio, cesio y francio.
- El alcóxido de metal alcalino arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplo se incluye t-butóxido de litio.
- El hidruro de metal alcalino arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplos se incluye hidruro de sodio.
- 15 Puede utilizarse bien el alcóxido de metal alcalino arriba mencionado, bien el hidruro de metal alcalino arriba mencionado, o bien pueden utilizarse ambos en combinación.
- Puede utilizarse solo un tipo del alcóxido de metal alcalino arriba mencionado, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo. Asimismo, puede utilizarse solo un tipo del hidruro de metal alcalino arriba mencionado, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo.
- 20 Entre el alcóxido de metal alcalino arriba mencionado y el hidruro de metal alcalino arriba mencionado, son preferentes t-butóxido de litio e hidruro de sodio, siendo especialmente preferente t-butóxido de litio.
- Como un aspecto preferible del procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada, a continuación se describe un aspecto en el que se utiliza como material de partida el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada.
- 25 Hay que señalar que el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada puede producirse adecuadamente mediante el procedimiento arriba descrito.

#### **Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (15)**

- El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (15) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.
- 30 En una atmósfera de argón, se disuelve el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada en cloruro de metileno y se añade trietilamina. Además, se añade gota a gota a la mezcla en un

- 5 baño de hielo cloruro de octanoílo, que es un cloruro de ácido, y a continuación se agita a temperatura ambiente. Se termina la reacción con ácido clorhídrico 0,1N y se extrae la mezcla con cloruro de metileno, a lo que sigue un lavado con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y salmuera. La capa orgánica combinada se seca con sal de Glauber y a continuación se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (15).



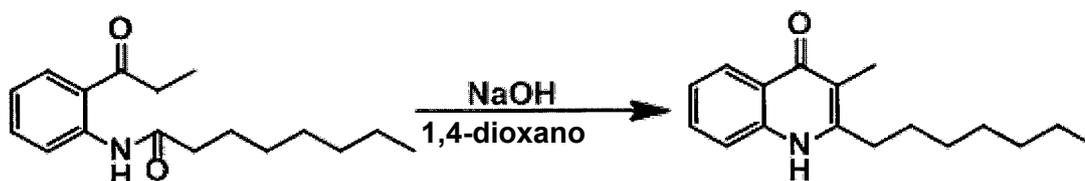
Fórmula Estructural (14)

Fórmula Estructural (15)

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (20)

- 10 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (20) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

- 15 Se añade hidróxido de sodio a una solución en dioxano del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (15) arriba mencionada (0,1M) y se agita la mezcla a 110°C durante 1 a 2 horas. Se lleva la solución de reacción de nuevo a temperatura ambiente y a continuación se añade agua y también se añade ácido clorhídrico 1N hasta que su pH alcanza un valor de 7. Además, cuando se añade hexano y se aplican ondas ultrasónicas, precipitan sólidos. Los sólidos se filtran mediante aspiración y a continuación se realiza un lavado secuencial con agua y con hexano o una mezcla disolvente de hexano/acetato de etilo = 1:1. Al lavado le sigue un secado, y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (20).



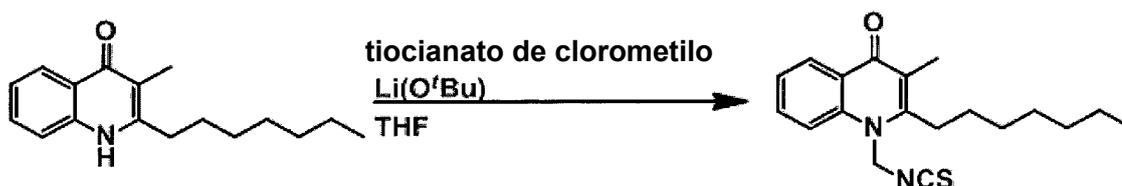
Fórmula Estructural (15)

Fórmula Estructural (20)

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11)

- 20 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

- 25 En una atmósfera de argón, se disuelve el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (20) arriba mencionada en THF y se añade una solución en THF de t-butoxido de litio, agitando a continuación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añade gota a gota tiocianato de clorometilo bajo enfriamiento con hielo y a continuación se sigue agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Se termina la reacción mediante la adición de salmuera y se extrae la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sal de Glauber y a continuación se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) y como resultado se obtiene el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11).

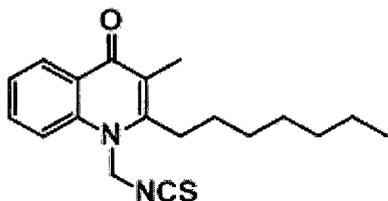


Fórmula Estructural (20)

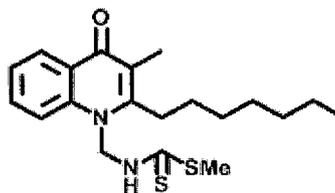
Fórmula Estructural (11)

**Procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12) arriba mencionada**

- 5 Un procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12) arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que sea un procedimiento que incluya hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) indicada a continuación con tiometóxido de sodio en presencia de acetonitrilo.



Fórmula Estructural (11)



Fórmula Estructural (12)

En la Fórmula Estructural (12) anterior, Me significa un grupo metilo.

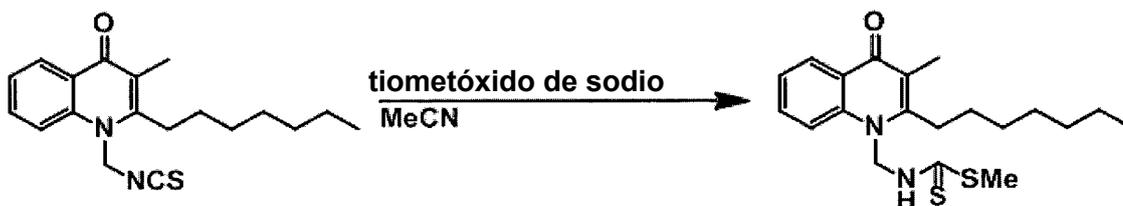
- 10 Como un aspecto preferible del procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12) arriba mencionada, a continuación se describe un aspecto en el que se utiliza como material de partida el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada.

Hay que señalar que el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada puede producirse adecuadamente mediante el procedimiento arriba descrito.

**15 Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12)**

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

- 20 Se añade acetonitrilo a una mezcla del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada y tiometóxido de sodio y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añade una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y se extrae la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sal de Glauber y a continuación se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12).

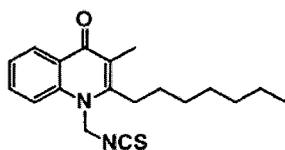


Fórmula Estructural (11)

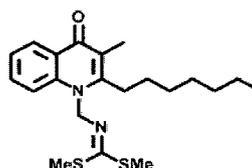
Fórmula Estructural (12)

**25 Procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) arriba mencionada**

- 30 Un procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que sea un procedimiento que incluya hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) indicada a continuación con tiometóxido de sodio en presencia de acetonitrilo, para obtener así un producto de reacción, y hacer reaccionar el producto de reacción y un agente de metilación.



Fórmula Estructural (11)



Fórmula Estructural (13)

En la Fórmula Estructural (13) anterior, Me significa un grupo metilo.

- 5 El agente de metilación puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplos se incluyen yodometano, trifluorometanosulfonato de metilo, sulfato de dimetilo y reactivos de Meerwein. Puede utilizarse solo un tipo del agente de metilación arriba mencionado, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo. Entre éstos, es preferente yodometano.

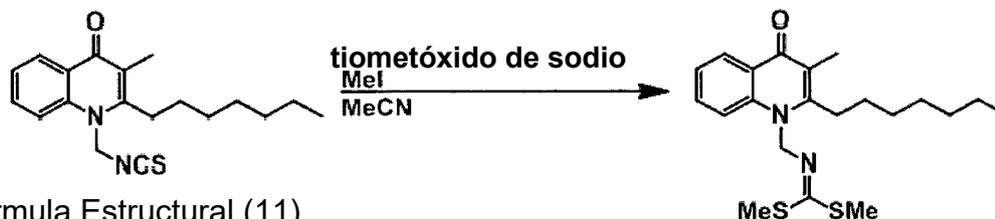
Como un aspecto preferible del procedimiento para producir el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) arriba mencionada, a continuación se describe un aspecto en el que se utiliza como material de partida el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada.

- 10 Hay que señalar que el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada puede producirse adecuadamente mediante el procedimiento arriba descrito.

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13)

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) arriba mencionada puede producirse de la siguiente manera, por ejemplo.

- 15 Se añade acetonitrilo a una mezcla del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada y tiometóxido de sodio y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añade yoduro de metilo a temperatura ambiente y se sigue agitando la mezcla durante 30 minutos. Se añade una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y se extrae la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sal de Glauber y a continuación se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) y como resultado puede obtenerse el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13).
- 20



Fórmula Estructural (11)

Fórmula Estructural (13)

- 25 Las condiciones de reacción, los compuestos a utilizar, las cantidades de los mismos y los disolventes en el procedimiento de producción para cada uno de los compuestos expresados por las fórmulas estructurales arriba mencionadas pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que no se perjudiquen los efectos de la presente descripción que comprende la presente invención.

- 30 Para determinar si cada uno de los compuestos arriba mencionados tiene una estructura expresada por cada una de las fórmulas estructurales arriba mencionadas pueden utilizarse diversos procedimientos de análisis seleccionados adecuadamente. Ejemplos de éstos incluyen espectroscopías como la espectrometría de masas arriba mencionada, la espectroscopia ultravioleta arriba mencionada, la espectroscopia infrarroja arriba mencionada, la resonancia magnética nuclear protónica arriba mencionada y la resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  arriba mencionada.

**Composición con contenido en compuesto, agente anticanceroso y agente anti-Helicobacter pylori**

**Composición con contenido en compuesto**

Una composición con contenido de compuesto de la presente descripción contiene al menos el compuesto expresado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas; y, si es necesario, contiene además otros ingredientes.

- 5 Puede utilizarse solo un tipo del compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo.

Una cantidad del compuesto expresado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas contenida en la composición con contenido de compuesto puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. La composición con contenido de compuesto arriba mencionada puede ser el compuesto mismo expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas.

## 10 Otros ingredientes

Los otros ingredientes arriba mencionados pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto de entre vehículos farmacológicamente aceptables. Como ejemplos se incluyen aditivos, suplementos y agua. Éstos pueden utilizarse solos o en una combinación de dos o más de los mismos.

- 15 Los aditivos o suplementos arriba mencionados pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Ejemplos de éstos incluyen un desinfectante, un conservante, un aglutinante, un espesante, un agente adhesivo, un agente de integración, un colorante, un estabilizante, un agente de ajuste del pH, un tampón, un agente de tonicidad, un disolvente, un antioxidante, un agente inhibidor de rayos UV, un agente inhibidor de la precipitación de cristales, un agente desespumante, un agente mejorador de propiedades y un agente antiséptico.

- 20 El desinfectante arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Ejemplos del mismo incluyen agentes tensioactivos catiónicos como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio.

El agente de conservación arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Ejemplos del mismo incluyen ésteres p-hidroxibenzoato, clorobutanol y clesol.

- 25 El agente aglutinante, el espesante y el agente adhesivo arriba mencionados pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Ejemplos de los mismos incluyen almidón, dextrina, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón carboximetílico, pululano, alginato de sodio, alginato de amonio, propilenglicol ésteres de ácido algínico, goma guar, goma garrofín, goma arábica, goma xantana, gelatina, caseína, alcohol polivinílico, óxido de polietileno, polietilenglicol, polímeros en bloque de etileno/propileno, poliácridatos de sodio y polivinilpirrolidona.

- 30 El agente de integración arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Ejemplos de agente de integración incluyen agua, etanol, propanol, jarabe simple, glucosa líquida, almidón líquido, gelatina líquida, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón hidroxipropílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato de calcio y polivinilpirrolidona.

- 35 El colorante arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Ejemplos del mismo incluyen óxido de titanio y óxido de hierro.

- 40 El estabilizante arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Ejemplos del mismo incluyen goma tragacanto, goma arábica, gelatina, piro-sulfito de sodio, etilendiamin-tetraacetato (EDTA), ácido tioglicólico y ácido tioláctico.

El agente de ajuste del pH o el tampón arriba mencionados pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Ejemplos de los mismos incluyen citrato de sodio, acetato de sodio y fosfato de sodio.

- 45 El agente de tonicidad arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Ejemplos del mismo incluyen cloruro de sodio y glucosa.

Una cantidad de los otros ingredientes arriba mencionados en la composición con contenido de compuesto puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que no se perjudiquen los efectos del compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas.

## Aplicaciones

5 Dado que la composición con contenido de compuesto arriba mencionada contiene el compuesto expresado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas, tiene excelentes efectos anticancerosos, una excelente actividad anti-Helicobacter pylori y una gran seguridad y puede utilizarse adecuadamente para una composición farmacéutica, un agente anticanceroso y un agente anti-Helicobacter pylori.

Hay que señalar que la composición con contenido de compuesto arriba mencionada puede utilizarse sola o en combinación con un medicamento farmacéutico que contenga otro ingrediente como ingrediente activo. Asimismo, la composición con contenido de compuesto arriba mencionada puede utilizarse en un estado formulado en un medicamento farmacéutico que contenga otro ingrediente como ingrediente activo.

#### 10 **Agente anticanceroso**

Un agente anticanceroso de la presente descripción que comprende la presente invención contiene al menos el compuesto expresado por las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas; y, si es necesario, contiene además otros ingredientes.

15 Puede utilizarse solo un tipo del compuesto expresado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo.

Una cantidad del compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas contenida en el agente anticanceroso arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. El agente anticanceroso arriba mencionado puede ser el compuesto mismo expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas.

#### 20 **Otros ingredientes**

Los otros ingredientes arriba mencionados pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto entre vehículos farmacológicamente aceptables. Ejemplos de éstos incluyen aquellos similares a los otros ingredientes descritos para la composición con contenido de compuesto arriba mencionada. Éstos pueden utilizarse solos o en una combinación de dos o más de los mismos.

25 Una cantidad de los otros ingredientes arriba mencionados presente en el agente anticanceroso puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que no se perjudiquen los efectos del compuesto expresado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas.

#### **Aplicaciones**

30 Dado que el agente anticanceroso arriba mencionado contiene el compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas, tiene excelentes efectos anticancerosos y una gran seguridad y puede utilizarse adecuadamente como agente preventivo o como agente terapéutico para una amplia variedad de cánceres, tales como cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas y cáncer de mama. Entre éstos, puede utilizarse de forma especialmente adecuada para el cáncer de estómago y el cáncer de colon.

35 Hay que señalar que el agente anticanceroso arriba mencionado puede utilizarse solo o en combinación con un medicamento farmacéutico que contenga otro ingrediente como ingrediente activo. Asimismo, el agente anticanceroso arriba mencionado puede utilizarse en un estado formulado en un medicamento farmacéutico que contenga otro ingrediente como ingrediente activo.

40 Asimismo, tal como se expone en los Ejemplos de Ensayo abajo descritos, el compuesto expresado por las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas de la presente descripción que comprende la presente invención puede suprimir más la proliferación de células cancerosas en presencia de células estromales normales.

45 Dado que el agente anticanceroso arriba mencionado contiene el compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas, puede servir para prevenir el desarrollo del cáncer en un individuo o tratar a un individuo que padezca de cáncer administrándolo al individuo. Por tanto, la presente descripción se refiere también a un procedimiento para prevenir o tratar el cáncer, que incluye la administración del agente anticanceroso arriba mencionado a un individuo.

#### **Agente anti-Helicobacter pylori**

Un agente anti-*Helicobacter pylori* de la presente descripción contiene al menos el compuesto expresado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas; y, si es necesario, contiene además otros ingredientes.

- 5 Puede utilizarse solo un tipo del compuesto expresado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas, o pueden utilizarse en combinación dos o más tipos del mismo.

Una cantidad del compuesto expresado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas contenida en el agente anti-*Helicobacter pylori* puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. El agente anti-*Helicobacter pylori* arriba mencionado puede ser el compuesto mismo expresado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas.

## 10 Otros ingredientes

Los otros ingredientes arriba mencionados pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto entre vehículos farmacológicamente aceptables. Ejemplos de éstos incluyen aquellos similares a los otros ingredientes descritos para la composición con contenido de compuesto arriba mencionada. Éstos pueden utilizarse solos o en una combinación de dos o más de los mismos.

- 15 Una cantidad de los otros ingredientes arriba mencionados presente en el agente anti-*Helicobacter pylori* puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto, siempre que no se perjudiquen los efectos del compuesto expresado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas.

## Aplicaciones

- 20 Dado que el agente anti-*Helicobacter pylori* arriba mencionado contiene el compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas, tiene una excelente actividad anti-*Helicobacter pylori* y una gran seguridad y puede utilizarse adecuadamente como agente preventivo o como agente terapéutico para trastornos del estómago y del duodeno tales como úlcera gástrica y úlcera duodenal.

- 25 Hay que señalar que el agente anti-*Helicobacter pylori* arriba mencionado puede utilizarse solo o en combinación con un medicamento farmacéutico que contenga otro ingrediente como ingrediente activo. Asimismo, el agente anti-*Helicobacter pylori* arriba mencionado puede utilizarse en un estado formulado en un medicamento farmacéutico que contenga otro ingrediente como ingrediente activo.

- 30 Dado que el agente anti-*Helicobacter pylori* arriba mencionado contiene el compuesto expresado por cualquiera de las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas, puede servir para prevenir la infección de un individuo con *Helicobacter pylori* o tratar a un individuo infectado con *Helicobacter pylori* administrándolo al individuo. Por tanto, la presente descripción se refiere también a un procedimiento para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa causada por *Helicobacter pylori*, que incluye la administración del agente anti-*Helicobacter pylori* arriba mencionado a un individuo.

- 35 Asimismo, el agente anti-*Helicobacter pylori* arriba mencionado puede servir para prevenir el desarrollo de trastornos del estómago y del duodeno causados por *Helicobacter pylori* o tratar a un individuo que padezca de trastornos del estómago y del duodeno causados por *Helicobacter pylori* administrándolo al individuo. Por tanto, la presente descripción se refiere también a un procedimiento para prevenir o tratar trastornos del estómago y del duodeno causados por *Helicobacter pylori*, que incluye la administración del agente anti-*Helicobacter pylori* arriba mencionado a un individuo.

## Forma de dosificación

- 40 La forma de dosificación arriba mencionada de la composición con contenido de compuesto, del agente anticanceroso y del agente anti-*Helicobacter pylori* puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Ejemplos de la misma incluyen un preparado sólido, un preparado semisólido y un preparado líquido. La composición con contenido de compuesto, el agente anticanceroso y el agente anti-*Helicobacter pylori* arriba mencionados pueden producirse con cualquiera de estas formas de dosificación según un procedimiento rutinario.
- 45

## Preparado sólido

- 50 El preparado sólido arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Cuando se utiliza como preparado interno, ejemplos del preparado sólido incluyen comprimidos, comprimidos masticables, comprimidos espumantes, comprimidos que se desintegran en la boca, trociscos, gotas, cápsulas duras, cápsulas blandas, gránulos, polvo, píldoras, jarabes secos e infusiones.

Cuando el preparado sólido es un preparado externo, ejemplos del preparado sólido incluyen supositorios, cataplasmas y emplastos.

**Preparado semisólido**

- 5 El preparado semisólido arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Cuando se utiliza como preparado interno, ejemplos del preparado semisólido incluyen electuarios, chicles, batidos y jalea.

Cuando el preparado semisólido arriba mencionado se utiliza como un preparado externo, ejemplos del preparado semisólido incluyen pomadas, cremas, espumas, inhaladores y geles nasales.

**Preparado líquido**

- 10 El preparado líquido arriba mencionado puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Cuando se utiliza como preparado interno, ejemplos del preparado líquido incluyen jarabes, bebidas, suspensiones y espíritus.

Cuando el preparado líquido arriba mencionado se utiliza como preparado externo, ejemplos del preparado líquido incluyen líquido, gotas oculares, aerosoles y nebulizadores.

15 **Administración**

Un procedimiento de administración, una dosis de administración, un periodo de administración y un objetivo de administración de la composición con contenido de compuesto, del agente anticanceroso y del agente anti-Helicobacter pylori arriba mencionados pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto.

- 20 Ejemplos del procedimiento de administración arriba mencionado incluyen un procedimiento de administración local, un procedimiento de administración enteral y un procedimiento de administración parenteral.

La dosis de administración arriba mencionada puede seleccionarse adecuadamente considerando diversos factores de un objetivo de administración, tales como la edad, el peso corporal, la constitución, los síntomas y la presencia o ausencia de administración de un medicamento farmacéutico o de un medicamento que contenga otro ingrediente como ingrediente activo.

- 25 Las especies animales que sirven del objetivo de administración arriba mencionado pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo del fin previsto. Como ejemplos se incluyen humanos, monos, cerdos, bovinos, ovejas, cabras, perros, gatos, ratones, ratas y pájaros. Entre éstas, pueden utilizarse adecuadamente para humanos.

**Ejemplos**

- 30 Hay que señalar que los datos de los siguientes Ejemplos de Ensayo son representativos de 2 o 3 experimentos independientes en los que se obtuvieron resultados similares. Se llevó a cabo un análisis estadístico basado en el ensayo-T.

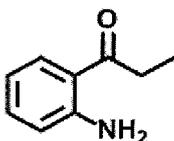
**Ejemplo de Producción 1:**

**Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (3)**

- 35 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (3) arriba mencionada se produjo mediante síntesis química de la siguiente manera.

**Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14)**

- 40 En una atmósfera de argón, se disolvió aminobenzonitrilo (15,0 g, 128 mmol) en 300 ml de tetrahidrofurano (que en lo que sigue puede denominarse "THF") anhidro y se añadió bromuro de etil-magnesio (127 ml, 383 mmol) gota a gota en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y a continuación se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico (10%) (100 ml) gota a gota en un baño de hielo. Una vez completada la adición gota a gota, se le añadió hidróxido de sodio en un baño de hielo y se ajustó a 7 el pH de la mezcla. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con dietil éter. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sal de Glauber y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) (9,7 g, 51%).
- 45



### Fórmula Estructural (14)

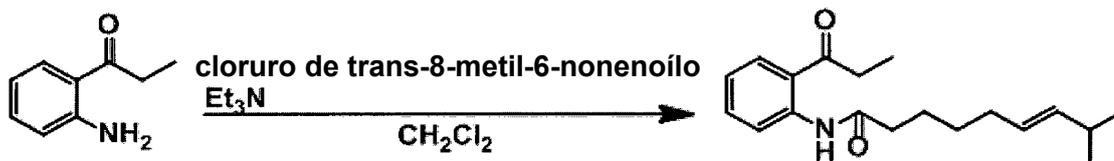
#### Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) son las siguientes.

- 5 (1) Aspecto: polvo amarillo  
 (2) Punto de fusión: 42°C-43°C  
 (3) Fórmula molecular: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ON  
 (4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
 Hallado: 150,0911 (M+H)<sup>+</sup>  
 Calculado: 150,0913 (como C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ON)
- 10 (5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
 $\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3.434, 3.331, 1.644, 1.620
- 15 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  = 1,21(3H,q,J=7,3), 2,98(2H,q,J=7,3), 6,27(2H,br s), 6,62-6,67(2H,m), 7,25(1H,ddd,J=7,3, 5,0, 1,4), 7,76(1H,dd,J=8,7, 1,4)
- (7) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  = 8,70, 32,27, 115,70, 117,30, 117,84, 131,10, 134,05, 150,21, 203,33

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (17)

- 20 En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada (1 equivalente) en cloruro de metileno y se añadió trietilamina (2 equivalentes). Además, se añadió gota a gota a la mezcla, en un baño de hielo, cloruro de trans-8-metil-6-nonenoilo (1,1 equivalentes), que es un cloruro de ácido, y a continuación se agitó a temperatura ambiente. Se terminó la reacción con ácido clorhídrico 0,1N y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno, a lo que siguió un lavado con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y salmuera. La capa orgánica combinada se secó con sal de Glauber y a continuación se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (17).
- 25



### Fórmula Estructural (14)

### Fórmula Estructural (17)

#### Propiedades fisicoquímicas

- 30 Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (17) son las siguientes.

- (1) Aspecto: sustancia oleosa incolora  
 (2) Fórmula molecular: C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>N  
 (3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
 Hallado: 324,1932 (M+Na)<sup>+</sup>  
 Calculado: 324,1934 (como C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>NNa)
- 35 (4) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
 $\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3.255, 2.956, 2.937, 1.655, 969, 754
- (5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

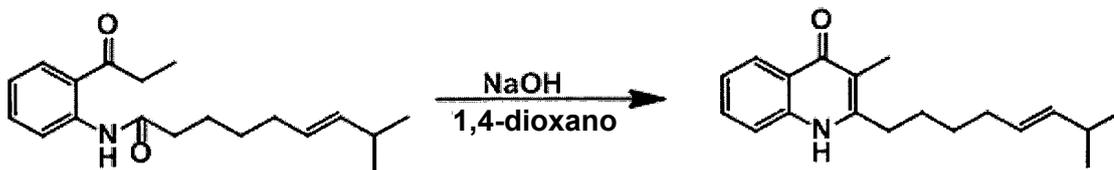
$\delta = 0,95(6H,d,J=6,8)$ ,  $1,22(3H,t,J=7,1)$ ,  $1,44(2H, m)$ ,  $1,75(2H,m)$ ,  $2,02(2H,m)$ ,  $2,22(1H, m)$ ,  $2,44(2H,t,J=7,3)$ ,  $3,07(2H,q,J=7,1)$ ,  $5,37(2H,m)$ ,  $7,09(1H,ddd,J=8,0, 7,3, 1,1)$ ,  $7,53(1H,ddd,J=8,5, 7,3, 1,4)$ ,  $7,92(1H,dd,J=8,0, 1,4)$ ,  $8,77(1H,dd,J=8,5, 1,1)$ ,  $11,77(1H,br s)$

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):

5  $\delta = 8,45, 22,64, 25,03, 29,17, 30,96, 32,21, 33,14, 38,66, 120,84, 121,38, 122,14, 126,50, 130,65, 134,84, 138,03, 141,06, 172,68, 205,36$

### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (3)

10 Se añadió hidróxido de sodio (3,0 equivalentes) a una solución en 1,4-dioxano del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (17) arriba mencionada (1 equivalente) (0,1M) y se agitó la mezcla a  $110^{\circ}C$  durante 1 a 2 horas. Se llevó la solución de reacción de nuevo a la temperatura ambiente y a continuación se añadió agua y también se añadió ácido clorhídrico 1N hasta que su pH alcanzó un valor de 7. Además, cuando se añadió hexano y se aplicaron ondas ultrasónicas, precipitaron sólidos. Los sólidos se filtraron mediante aspiración y a continuación se realizó un lavado secuencial con agua, hexano y una mezcla disolvente hexano/acetato de etilo = 1:1. Al lavado le siguió un secado, y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (3).



Fórmula Estructural (17)

Fórmula Estructural (3)

### Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (3) son las siguientes.

- 20 (1) Aspecto: polvo blanco  
 (2) Punto de fusión:  $178^{\circ}C-181^{\circ}C$   
 (3) Fórmula molecular:  $C_{19}H_{25}ON$   
 (4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
 Hallado: 284,2011 (M+H)<sup>+</sup>  
 Calculado: 284,2009 (como  $C_{19}H_{26}ON$ )  
 25 (5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
 $\nu_{max}(KBr)cm^{-1}$ : 3.064, 2.957, 2.933, 1.670, 1.638, 1.614, 1.555, 1.500, 1.371, 1.358, 1.152, 1.028, 998, 967, 756, 691  
 30 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  
 $\delta = 0,95(6H,d,J=6,5)$ ,  $1,44(2H, m)$ ,  $1,69(2H,m)$ ,  $2,01(2H,q,J=6,8)$ ,  $2,15(3H,s)$ ,  $2,21(1H,m)$ ,  $2,70(2H,m)$ ,  $5,27-5,32(1H,m)$ ,  $5,36-5,39(1H,m)$ ,  $7,28(1H,ddd,J=8,2, 5,8, 1,0)$ ,  $7,32(1H,brd,J=8,2)$ ,  $7,52(1H,ddd,J=8,2, 5,5, 1,4)$ ,  $8,36(1H,dd,J=8,2, 1,4)$ ,  $8,65(1H, br)$   
 (7) Espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}C$  (150 MHz,  $CDCl_3$ ):  
 35  $\delta = 10,65, 22,64, 27,77, 29,22, 30,98, 32,09, 32,96, 115,72, 116,69, 123,00, 123,66, 126,14, 126,30, 131,25, 138,49, 138,78, 148,54, 178,16$

### Ejemplo de Producción 2

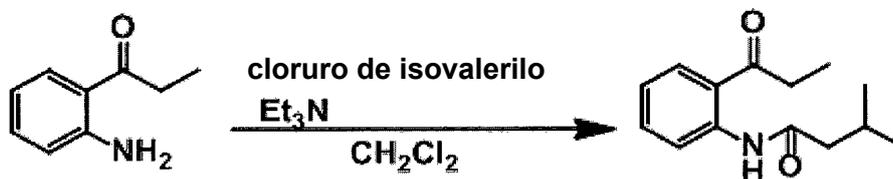
#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (4)

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (4) arriba mencionada se produjo mediante síntesis química de la siguiente manera.

#### 40 Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (18)

45 En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) (1 equivalente) arriba mencionada en cloruro de metileno y a continuación se añadió trietilamina (2 equivalentes). Además, se añadió gota a gota a la mezcla en un baño de hielo cloruro de isovalerilo (1,1 equivalentes), que es un cloruro de ácido, y a continuación se agitó a temperatura ambiente. Se terminó la reacción con ácido clorhídrico 0,1N y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno, a lo que siguió un lavado con una disolución acuosa de

bicarbonato de sodio saturada y salmuera. La capa orgánica combinada se secó con sal de Glauber y a continuación se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (18).



Fórmula Estructural (14)

Fórmula Estructural (18)

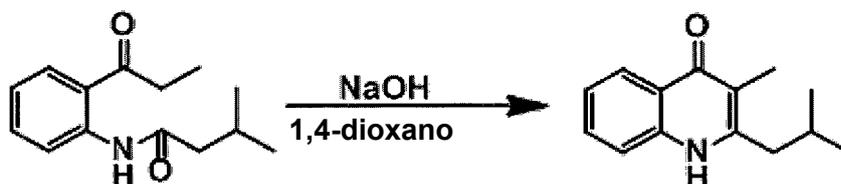
## 5 Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (18) son las siguientes.

- (1) Aspecto: sustancia oleosa incolora
- (2) Fórmula molecular:  $C_{14}H_{19}O_2N$
- (3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
Hallado: 256,1306 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>  
Calculado: 256,1308 (como  $C_{14}H_{19}O_2NNa$ )
- (4) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
 $\nu_{\max}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3.254, 2.959, 1.697, 1.376, 754
- (5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  
 $\delta$  = 1,01(6H,d,J=6,4), 1,22(3H,t,J=7,1), 2,24(1H,m), 2,31(2H,d,J=6,4), 3,07(2H,q,J=7,1), 7,10(1H,ddd,J=8,4,6,8,1,1), 7,53(1H,ddd,J=8,5,6,8,1,4), 7,93(1H,dd,J=8,0,1,4), 8,78(1H,d,J=8,5), 11,75(1H,br s)
- (6) Espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  
 $\delta$  = 8,45, 22,46, 26,20, 33,15, 48,09, 120,81, 121,38, 122,16, 130,59, 134,85, 141,02, 172,14, 205,40

## 20 Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (4)

Se añadió hidróxido de sodio (3,0 equivalentes) a una solución en 1,4-dioxano del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (18) arriba mencionada (1 equivalente) (0,1M) y se agitó la mezcla a 110°C durante 1 hora a 2 horas. Se llevó la solución de reacción de nuevo a la temperatura ambiente y a continuación se añadió agua y también se añadió ácido clorhídrico 1N hasta que su pH alcanzó un valor de 7. Además, cuando se añadió hexano y se aplicaron ondas ultrasónicas, precipitaron sólidos. Los sólidos se filtraron mediante aspiración y a continuación se realizó un lavado secuencial con agua, hexano y una mezcla disolvente hexano/acetato de etilo = 1:1. Al lavado le siguió un secado, y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (4).



Fórmula Estructural (18)

Fórmula Estructural (4)

## 30 Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (4) son las siguientes.

- (1) Aspecto: polvo blanco
- (2) Punto de fusión: 240°C-244°C;
- (3) Fórmula molecular:  $C_{14}H_{17}ON$
- (4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
Hallado: 216,1385 ( $M+H$ )<sup>+</sup>  
Calculado: 216,1383 (como  $C_{14}H_{18}ON$ )

(5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3.059, 2.956, 1.636, 1.609, 1.554, 1.505, 1.369, 1.359, 1.189, 998, 762, 695

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):

5  $\delta$  = 0,89(6H,d,J=6,6), 1,94(3H,s), 1,99(1H,m), 2,53(2H,d,J=7,5), 7,18(1H,ddd,J=8,2, 6,6, 1,4), 7,46(1H,d,J=8,2), 7,52(1H,ddd,J=8,2, 6,6, 1,4), 8,01(1H,dd,J=8, 1,1), 11,23(1H,br s)

(7) Espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):

$\delta$  = 11,03, 22,28, 28,30, 114,68, 117,74, 122,39, 123,00, 125,18, 131,08, 139,33, 148,76, 176,43

### Ejemplo de Producción 3

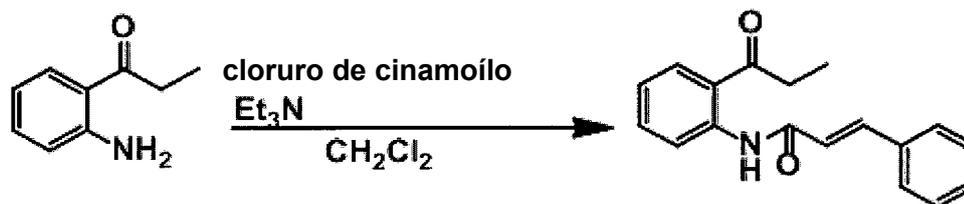
#### 10 Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (8)

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (8) arriba mencionada se produjo mediante síntesis química de la siguiente manera.

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (19)

15 En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada (1 equivalente) en cloruro de metileno y a continuación se añadió trietilamina (2 equivalentes). Además, se añadió gota a gota a la mezcla en un baño de hielo cloruro de cinamoilo (1,1 equivalentes), que es un cloruro de ácido, y a continuación se agitó a temperatura ambiente. Se terminó la reacción con ácido clorhídrico 0,1N y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno, a lo que siguió un lavado con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y salmuera. La capa orgánica combinada se secó con sal de Glauber

20 y a continuación se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (19).



Fórmula Estructural (14)

Fórmula Estructural (19)

#### Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (19) son las siguientes.

25 (1) Aspecto: polvo blanco

(2) Punto de fusión: 109°C-111°C;

(3) Fórmula molecular:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$

(4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 302,1151 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )

30 Calculado: 302,1152 (como  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NNa}$ )

(5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3.223, 3.023, 1.677, 1.653, 751, 727

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

35  $\delta$  = 1,25(3H,t,J=7,1), 3,11(2H,q,J=7,1), 6,65(1H,d,J=15,5), 7,13(1H,ddd,J=8,0, 7,1, 1,1), 7,36-7,44(3H,m), 7,56-7,62(3H,m), 7,76(1H,d,J=15,5), 7,96(1H,dd,J=8,0, 1,4), 8,91(1H,dd,J=8,5, 1,4), 12,10(1H,br s)

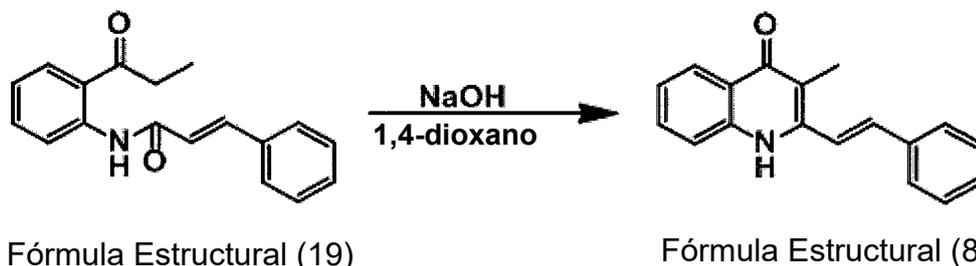
(7) Espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 8,43, 33,15, 121,06, 121,47, 122,09, 122,41, 128,07, 128,83, 129,95, 130,69, 134,66, 134,93, 141,25, 142,25, 164,85, 205,56

#### 40 Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (8)

Se añadió hidróxido de sodio (3,0 equivalentes) a una solución en 1,4-dioxano del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (19) arriba mencionada (1 equivalente) (0,1M) y se agitó la mezcla a 110°C durante 1 a 2 horas. Se llevó la solución de reacción de nuevo a la temperatura ambiente y a continuación se añadió agua y también se añadió ácido clorhídrico 1N hasta que su pH alcanzó un valor de 7. Además, cuando se añadió

hexano y se aplicaron ondas ultrasónicas, precipitaron sólidos. Los sólidos se filtraron mediante aspiración y a continuación se realizó un lavado secuencial con agua y hexano. Al lavado le siguió un secado, y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (8).



5 Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (8) son las siguientes.

- (1) Aspecto: polvo amarillo
- (2) Punto de fusión: >260°C
- (3) Fórmula molecular: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ON
- 10 (4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
Hallado: 284,1046 (M+Na)<sup>+</sup>  
Calculado: 284,1046 (como C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ONNa)
- (5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.
- 15  $\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3.064, 2.938, 1.628, 1.570, 1.507, 1.387, 1.359, 1.187, 965, 755, 690
- (6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  
 $\delta$  = 2,13(3H,s), 7,21(1H,ddd,J=8,5, 6,8, 1,1), 7,32-7,50(5H,m), 7,55-7,59(1H,m), 7,67-7,72(3H,m), 8,03(1H,dd,J=8,2, 1,4), 11,20(1H,s)
- 20 (7) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  
 $\delta$  = 10,66, 115,68, 118,18, 121,14, 122,55, 123,13, 125,14, 127,57, 129,16, 129,30, 131,61, 135,11, 135,94, 139,75, 143,14, 176,76

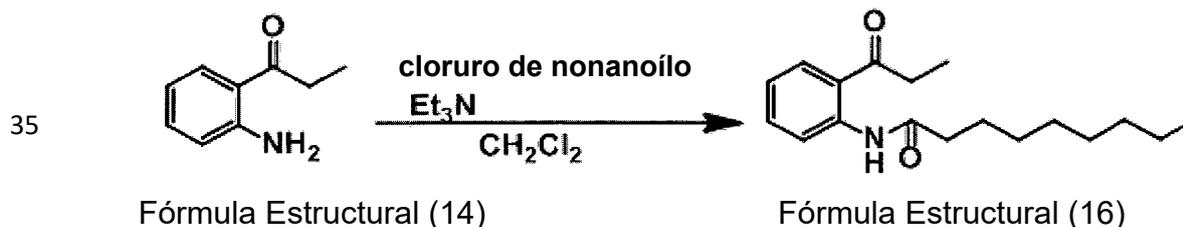
**Ejemplo de Producción 4**

**Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5)**

- 25 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) arriba mencionada se produjo mediante síntesis química de la siguiente manera.

**Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (16)**

- 30 En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada (1 equivalente) en cloruro de metileno y se añadió trietilamina (2 equivalentes). Además, se añadió gota a gota a la mezcla en un baño de hielo cloruro de nonanoílo (1,1 equivalentes), que es un cloruro de ácido, y a continuación se agitó a temperatura ambiente. Se terminó la reacción con ácido clorhídrico 0,1N y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno, a lo que siguió un lavado con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y salmuera. La capa orgánica combinada se secó con sal de Glauber y a continuación se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (16).



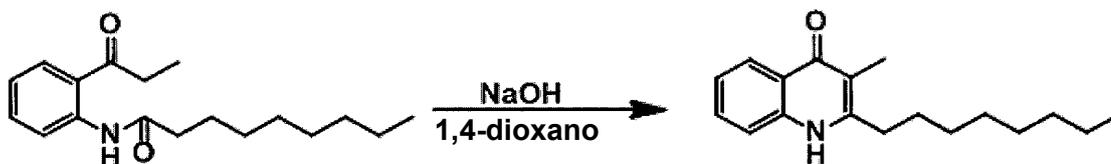
Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (16) son las siguientes.

- (1) Aspecto: sustancia oleosa incolora  
 (2) Fórmula molecular:  $C_{18}H_{27}O_2N$   
 (3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
 5 Hallado: 312,1933 (M+Na)<sup>+</sup>  
 Calculado: 312,1934 (como  $C_{18}H_{27}O_2NNa$ )  
 (4) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
 $\nu_{\max}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3.255, 2.953, 2.928, 1.698, 754  
 10 (5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  
 $\delta$  = 0,87(3H,t,J=6,6), 1,20-1,41(13H, m), 1,74(2H, m), 2,43(2H,t,J=7,6), 3,08(2H,q,J=7,3), 7,09(1H,ddd,J=8,0, 7,3, 1,1), 7,53(1H, ddd,J=8,5, 7,3, 1,6), 7,93(1H,dd,J=8,0, 1,6), 8,77(1H,dd,J=8,5, 1,1), 11,76(1H, br s)  
 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  
 15  $\delta$  = 8,54, 14,07, 22,63, 25,55, 29,14, 29,22, 29,28, 31,87, 33,20, 38,80, 120,85, 121,96, 122,12, 130,57, 134,84, 141,08, 172,80, 205,37

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21)

- Se añadió hidróxido de sodio (3,0 equivalentes) a una solución en 1,4-dioxano del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (16) arriba mencionada (1 equivalente) (0,1M) y se agitó la mezcla a 110°C durante 1 a 2 horas. Se llevó la solución de reacción de nuevo a la temperatura ambiente y a continuación se añadió agua y también se añadió ácido clorhídrico 1N hasta que su pH alcanzó un valor de 7. Además, cuando se añadió hexano y se aplicaron ondas ultrasónicas, precipitaron sólidos. Los sólidos se filtraron mediante aspiración y a continuación se realizó un lavado con agua y hexano. Al lavado le siguió un secado, y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21).



Fórmula Estructural (16)

Fórmula Estructural (21)

- 25 Propiedades fisicoquímicas

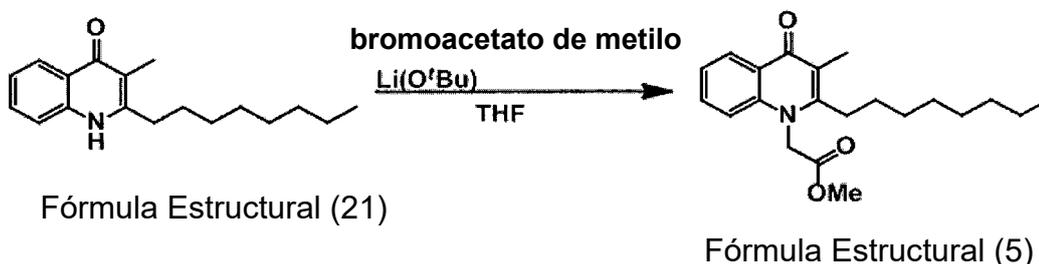
Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) son las siguientes.

- (1) Aspecto: polvo blanco  
 (2) Punto de fusión: 228°C-231°C  
 (3) Fórmula molecular:  $C_{18}H_{25}ON$   
 30 (4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
 Hallado: 272,2010 (M+H)<sup>+</sup>  
 Calculado: 272,2009 (como  $C_{18}H_{26}ON$ )  
 (5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
 35  $\nu_{\max}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3.059, 2.952, 2.923, 1.638, 1.607, 1.555, 1.500, 1.190, 998, 754, 693  
 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  
 $\delta$  = 0,80 (3H,t,J=6,6), 1,19-1,35(10H,m), 1,59(2H,m), 1,94(3H,s), 2,62(2H,t,J=7,5), 7,18(1H,dd,J=8,2, 6,6), 7,45(1H,d,J=8,0), 7,51(1H,ddd,J=8, 6,7, 1,4), 8,00(1H,dd,J=8,0, 1,4), 11,31(1H,br s)  
 (7) Espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  
 40  $\delta$  = 10,48, 14,15, 22,26, 28,49, 28,80, 28,92, 29,04, 31,43, 31,84, 113,87, 117,73, 122,39, 123,06, 125,18, 131,05, 139,36, 149,82, 176,39

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5)

- En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) arriba mencionada (800 mg, 2,95 mmol) en THF (20 ml) y se añadió una solución en THF de t-butoxido de litio (4,4 ml, 4,42 mmol), agitando a continuación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se añadió bromoacetato de metilo (1,4 ml, 14,7 mmol) y se siguió agitando la mezcla bajo reflujo durante 12 horas. Se terminó la reacción mediante la adición de agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sal de Glauber y a continuación se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía

en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) (780 mg, 76%).



Propiedades fisicoquímicas

5 Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) son las siguientes.

(1) Aspecto: sustancia oleosa incolora

(2) Fórmula molecular:  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$

(3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 344,2222 (M+H)<sup>+</sup>

10 Calculado: 344,2220 (como  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}$ )

(4) Espectro de absorción infrarroja:

Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 2.953, 2.922, 1.743, 1.635, 1.617, 1.558, 1.507, 1.214, 994, 760, 688

(5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

15  $\delta$  = 0,89(3H,t,J=6,6), 1,21-1,51(10H,m), 1,60(2H,m), 2,22(3H,s), 2,74(2H,br), 3,80(3H,s), 4,90(2H,s), 7,20(1H,d,J=8,7), 7,33(1H,ddd,J=8,0, 6,8, 0,7), 7,58(1H,ddd,J=8,7, 7,1, 1,6), 8,47(1H,dd,J=8,0, 1,6)

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 11,65, 14,06, 22,60, 28,06, 29,13, 29,17, 29,75, 30,93, 31,75, 48,47, 53,01, 114,19, 117,55, 123,11, 124,79, 127,30, 131,89, 140,66, 150,66, 168,69, 177,39

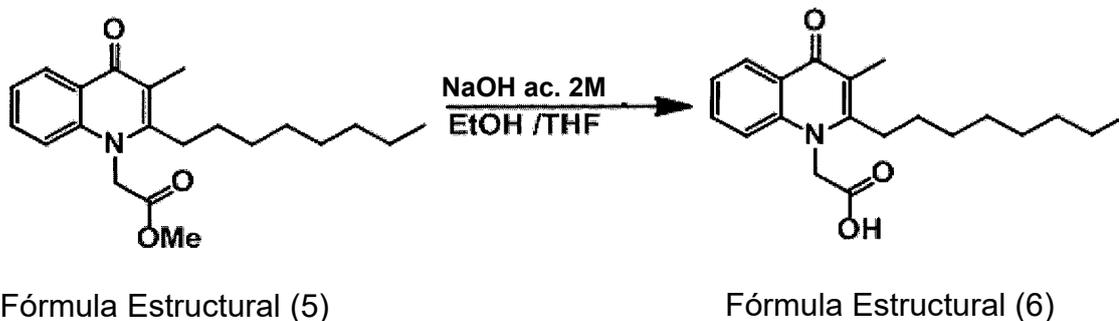
## 20 Ejemplo de Producción 5

### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6)

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada se produjo mediante síntesis química de la siguiente manera.

### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6)

25 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) arriba mencionada (890 mg, 2,59 mmol) se disolvió en una mezcla disolvente de etanol (que en lo que sigue puede denominarse "EtOH", 5 ml) y THF (5 ml) y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (2M) (2,0 ml), agitando a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se ajustó el pH de la mezcla a un valor de 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1N en un baño de hielo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sal de Glauber y se evaporó el disolvente, y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) (530 mg, 62%).



Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) son las siguientes.

- (1) Aspecto: polvo blanco  
 (2) Punto de fusión: 161°C-163°C;  
 (3) Fórmula molecular: C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N  
 5 (4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
 Hallado: 330,2063 (M+H)<sup>+</sup>  
 Calculado: 330,2064 (como C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N)  
 (5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
 10  $\nu_{\text{máx}}$ (KBr)cm<sup>-1</sup>: 2.955, 2.925, 2.853, 1.725, 1.635, 1.593, 1.506, 1.191, 976, 760, 689  
 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  = 0,87(3H,t,J=6,4), 1,20-1,65(12H,m), 2,19(3H,s), 2,80(2H,br), 4,98(2H,br), 7,26(1H,t,J=8,0),  
 7,42(1H,d,J=8,7), 7,54(1H,ddd,J=8,7, 6,8, 1,1), 8,39(1H,dd,J=8,0, 1,1)  
 15 (7) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  = 11,91, 14,06, 22,68, 27,85, 29,12, 29,78, 31,26, 31,73, 49,71, 115,46, 117,21, 123,86, 123,94, 126,69,  
 132,47, 140,53, 154,22, 169,35, 176,57

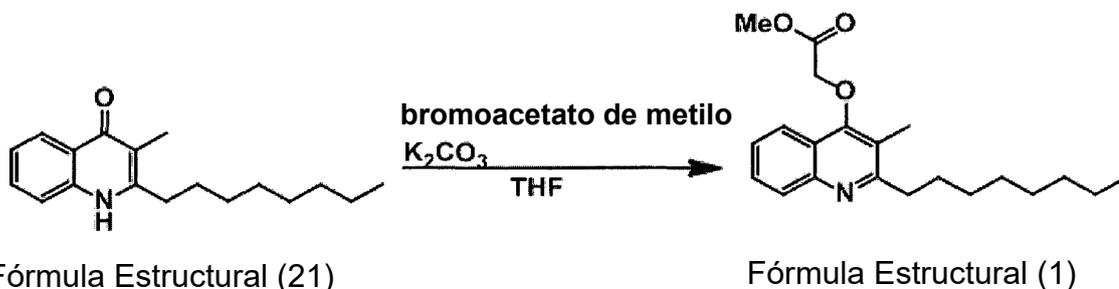
### Ejemplo de Producción 6

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1)

- 20 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) arriba mencionada se produjo mediante síntesis química de la siguiente manera.

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1)

- 25 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) arriba mencionada (100 mg, 0,37 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (que en lo que sigue puede denominarse "DMF", 5 ml) y se añadieron carbonato de potasio (332 mg, 2,40 mmol) y bromoacetato de metilo (53,0 ml, 0,56 mmol), agitando a continuación a 80°C durante 12 horas. Se terminó la reacción mediante la adición de agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sal de Glauber y a continuación se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) (83,0 mg, 66%).



- 30 Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) son las siguientes.

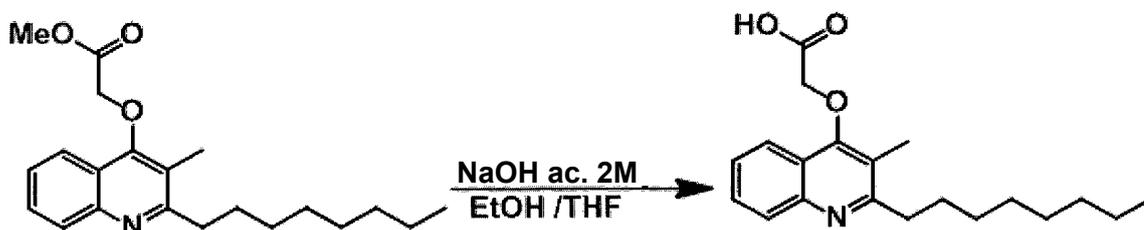
- (1) Aspecto: sustancia oleosa incolora  
 (2) Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>N  
 (3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
 35 Hallado: 344,2221 (M+H)<sup>+</sup>  
 Calculado: 344,2220 (como C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>N)  
 (4) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
 $\nu_{\text{máx}}$ (KBr)cm<sup>-1</sup>: 2.953, 2.925, 2.854, 1.765, 1.618, 1.596, 1.437, 1.123, 968, 768, 680  
 40 (5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  = 0,87(3H,t,J=6,6), 1,20-1,48(10H,m), 1,71(2H,m), 2,43(3H,s), 2,95(2H,m), 3,86(3H,s), 4,62(2H,s),  
 7,47(1H,ddd,J=8,2, 6,8, 1,1), 7,62(1H,ddd,J=8,4, 6,8, 1,3), 8,00(1H,d,J=8,4), 8,05(1H,d,J=8,2)  
 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  = 11,90, 14,08, 22,63, 28,99, 29,23, 29,49, 29,86, 31,83, 37,02, 52,32, 70,26, 120,85, 120,73, 121,39, 121,76,  
 45 125,73, 128,82, 128,85, 147,84, 159,03, 164,32, 168,95

**Ejemplo de Producción 7****Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2)**

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) arriba mencionada se produjo mediante síntesis química de la siguiente manera.

**5 Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2)**

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) arriba mencionada (80,0 mg, 0,233 mmol) se disolvió en una mezcla disolvente de EtOH (1 ml) y THF (1 ml) y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (2M) (0,5 ml), agitando a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se ajustó el pH de la mezcla a un valor de 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1N en un baño de hielo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sal de Glauber y se evaporó el disolvente, y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) (68,2 mg, 88%).



Fórmula Estructural (1)

Fórmula Estructural (2)

**15 Propiedades fisicoquímicas**

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) son las siguientes.

- (1) Aspecto: polvo blanco  
 (2) Punto de fusión: 59°C-62°C  
 (3) Fórmula molecular: C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N  
**20** (4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
 Hallado: 330,2064 (M+H)<sup>+</sup>  
 Calculado: 330,2064 (como C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N)  
 (5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
**25**  $\nu_{\text{máx}}$ (KBr)cm<sup>-1</sup>: 2.927, 2.855, 2.713, 1.736, 1.642, 1.589, 1.227, 1.181, 1.078, 764, 724  
 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (600 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  
 $\delta$  = 0,88(3H,t,J=6,8), 1,25-1,41(8H,m), 1,50(2H,m), 1,78(2H,m), 2,54(3H,s), 3,15(2H,t,m), 4,92(2H,s),  
 7,54(1H,ddd,J=8,2, 7,2, 1,0), 7,92(1H,ddd,J=8,5, 6,8, 1,0), 8,07(1H,brd,J=8,5), 8,42(1H,brd,J=8,2)  
**30** (7) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (150 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  
 $\delta$  = 12,23, 14,40, 23,67, 29,93, 30,27, 30,34, 30,74, 32,97, 35,07, 72,72, 122,81, 123,71, 123,85, 124,62,  
 129,16, 133,85, 142,14, 164,30, 167,46, 171,91

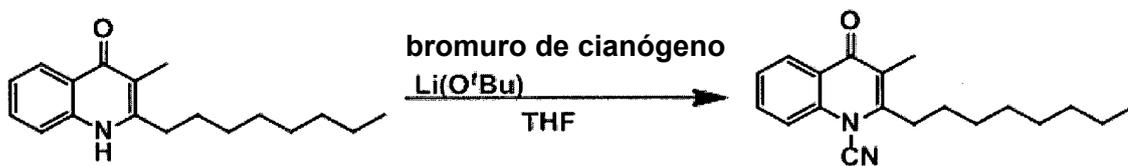
**Ejemplo de Producción 8****Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7)**

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7) arriba mencionada se produjo mediante síntesis química de la siguiente manera.

**Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7)**

En una atmósfera de argón, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) arriba mencionada (50,0 mg, 0,184 mmol) se disolvió en THF (1,0 ml) y se añadió t-butoxido de litio (29,4 mg, 0,37 mmol), agitando a continuación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se añadió bromuro de cianógeno (0,6 ml, 1,84 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se terminó la reacción mediante la adición de agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sal de Glauber y a continuación se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato

de etilo = 2:1) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7) (34,0 mg, 62%).



Fórmula Estructural (21)

Fórmula Estructural (7)

Propiedades fisicoquímicas

5 Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (7) son las siguientes.

(1) Aspecto: sustancia oleosa incolora

(2) Fórmula molecular:  $C_{19}H_{24}ON_2$

(3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 297,1961 (M+H)<sup>+</sup>

10 Calculado: 297,1961 (como  $C_{19}H_{25}ON_2$ )

(4) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\max}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 2.961, 2.926, 2.853, 2.237, 1.628, 1.576, 1.470, 1.292, 1.191, 761, 693

(5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

15  $\delta$  = 0,87(3H,t,J=6,8), 1,20-1,50(10H,m), 1,71(2H,m), 2,15(3H,s), 2,93(2H,m), 7,47(1H,m), 7,73(2H,m), 8,33(1H,ddd,J=8,0, 0,92, 1,1)

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 11,20, 14,05, 22,59, 28,00, 29,07, 29,11, 29,42, 31,73, 31,80, 106,42, 116,28, 120,30, 123,35, 126,23, 127,08, 133,34, 137,25, 146,10, 177,31

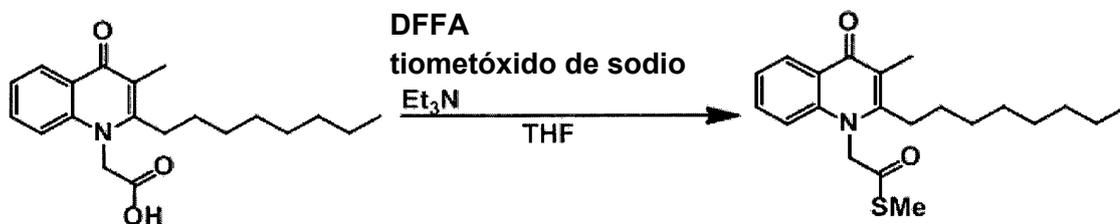
## 20 Ejemplo de Producción 9

### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9)

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9) arriba mencionada se produjo mediante síntesis química de la siguiente manera.

### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9)

25 Se suspendió el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada (100 mg, 0,30 mmol) en THF (5 ml) y se añadieron trietilamina (50,8 ml, 0,36 mmol), difenil fosforil azida (que en lo que sigue puede denominarse "DFFA", 72,0 ml, 0,33 mmol) y tiometóxido de sodio (23,0 mg, 0,334 mmol) y se agitó la mezcla bajo reflujo durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sal de Glauber y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9) (39,3 mg, 36%).



Fórmula Estructural (6)

Fórmula Estructural (9)

Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9) son las siguientes.

35 (1) Aspecto: sustancia oleosa incolora

(2) Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>NS

(3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 360,1994 (M+H)<sup>+</sup>

Calculado: 360,1992 (como C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>NS)

5 (4) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 2.924, 2.852, 1.687, 1.614, 1.594, 1.542, 1.193, 1.028, 757, 558

(5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

10  $\delta$  = 0,88(3H,t,J=6,4), 1,20-1,50(10H,m), 1,60(2H,br), 2,23(3H,s), 2,33(3H,s), 2,51-2,99(2H,br), 5,01(2H,br), 7,21(1H,d,J=8,7), 7,34(1H,dd,J=8,0, 6,6), 7,58(1H,ddd,J=8,7, 6,6, 1,4), 8,47(1H,dd,J=8,0, 1,4)

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 11,38, 11,68, 14,06, 22,60, 28,16, 29,13, 29,16, 29,75, 31,03, 31,74, 55,95, 114,61, 117,94, 123,32, 127,29, 131,97, 132,02, 140,73, 150,65, 177,49, 196,82

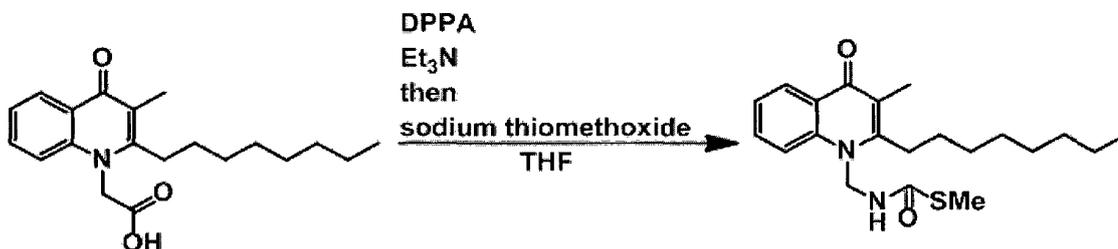
### Ejemplo de Producción 10

#### 15 Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10)

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10) arriba mencionada se produjo mediante síntesis química de la siguiente manera.

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10)

20 Se suspendió el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada (100 mg, 0,30 mmol) en THF (5 ml) y se añadieron trietilamina (50,8 ml, 0,365 mmol) y DFFA (72,0 ml, 0,33 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla posteriormente bajo reflujo durante 1 hora. Se añadió tiometóxido de sodio (23,0 mg, 0,33 mmol) y a continuación se agitó durante 1 hora más. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sal de Glauber y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10) (48,6 mg, 43%).



Fórmula Estructural (6)

DFFA

Et<sub>3</sub>N

a continuación

tiometóxido de sodio

Fórmula Estructural (10)

Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10) son las siguientes.

30 (1) Aspecto: sustancia oleosa incolora

(2) Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S

(3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

Hallado: 397,1921 (M+Na)<sup>+</sup>

Calculado: 397,1920 (como C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaS)

35 (4) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3.169, 2.955, 2.927, 1.671, 1.615, 1.595, 1.556, 1.492, 1.195, 1.084, 760, 651

(5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

40  $\delta$  = 0,89(3H,t,J=6,7), 1,22-1,45(15H,m), 2,45(2H,br), 2,46(3H,s), 5,67(2H,br), 7,24(1H,ddd,J=7,9, 6,8, 1,0), 7,49(1H,d,J=8,6), 7,59(1H,ddd,J=8,6, 6,8, 1,4), 8,26(1H,dd,J=7,9, 1,4), 8,78(1H,br)

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 11,05, 12,22, 14,02, 22,59, 28,48, 29,11, 29,16, 29,73, 30,73, 31,77, 52,58, 115,46, 117,00, 123,24, 124,37, 126,89, 132,32, 139,56, 151,60, 168,61, 177,27

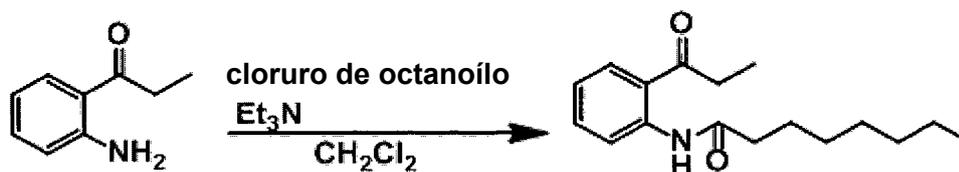
### Ejemplo de Producción 11

**Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11)**

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada se produjo mediante síntesis química de la siguiente manera.

**Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (15)**

- 5 En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (14) arriba mencionada (1 equivalente) en cloruro de metileno y se añadió trietilamina (2 equivalentes). Además, se añadió gota a gota a la mezcla en un baño de hielo cloruro de octanoilo (3,0 equivalentes), que es un cloruro de ácido, y a continuación se agitó a temperatura ambiente. Se terminó la reacción con ácido clorhídrico 0,1N y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno, a lo que siguió un lavado con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y salmuera. La capa orgánica combinada se secó con sal de Glauber y a continuación se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (15).



Fórmula Estructural (14)

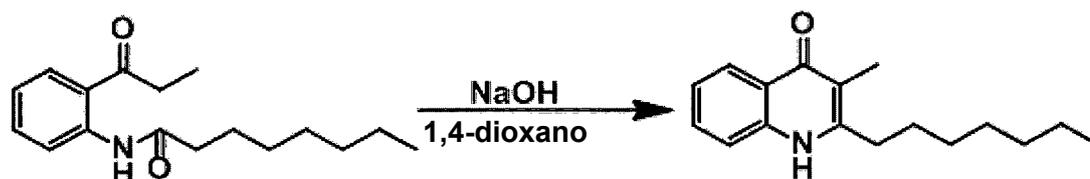
Fórmula Estructural (15)

## Propiedades fisicoquímicas

- 15 Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (15) son las siguientes.
- (1) Aspecto: sustancia oleosa incolora  
 (2) Fórmula molecular:  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$   
 (3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
 Hallado: 298,1777 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>  
 Calculado: 298,1778 (como  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{NNa}$ )
- 20 (4) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
 $\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3.255, 2.954, 2.928, 1.698, 754
- 25 (5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  
 $\delta$  = 0,87(3H,t,J=6,6), 1,20-1,41(11H,m), 1,74(2H,m), 2,43(2H,t,J=7,5), 3,08(2H,q,J=7,1), 7,09(1H,ddd,J=8,2, 7,1, 1,4), 7,53(1H,ddd,J=8,4, 7,1, 1,4), 7,92(1H,dd,J=8,2, 1,4), 8,77(1H,dd,J=8,4, 1,4), 11,65(1H, br)
- (6) Espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  
 $\delta$  = 8,44, 14,05, 22,59, 25,53, 28,98, 29,16, 31,67, 33,13, 38,78, 120,83, 121,37, 122,11, 130,56, 134,82, 141,06, 172,78, 205,36

**30 Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (20)**

- Se añadió hidróxido de sodio (3,0 equivalentes) a una solución en dioxano del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (15) arriba mencionada (1 equivalente) (0,1M) y se agitó la mezcla a 110°C durante 1 a 2 horas. Se llevó la solución de reacción de nuevo a la temperatura ambiente y a continuación se añadió agua y también se añadió ácido clorhídrico 1N hasta que su pH alcanzó un valor de 7. Además, cuando se añadió hexano y se aplicaron ondas ultrasónicas, precipitaron sólidos. Los sólidos se filtraron mediante aspiración y a continuación se realizó un lavado secuencial con agua y hexano. Al lavado le siguió un secado, y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (20).



Fórmula Estructural (15)

Fórmula Estructural (20)

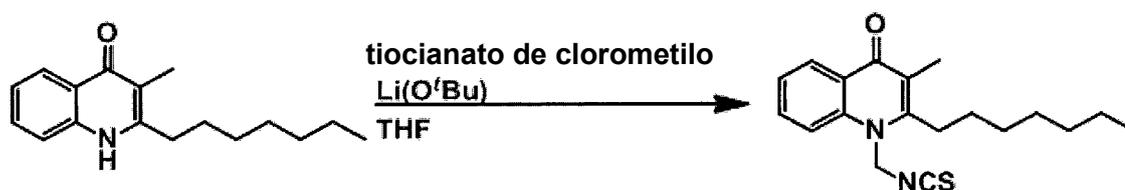
## Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (20) son las siguientes.

- (1) Aspecto: polvo blanco
- 5 (2) Punto de fusión: 228°C-231°C
- (3) Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ON
- (4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
Hallado: 258,1853 (M+H)<sup>+</sup>  
Calculado: 258,1852 (como C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ON)
- 10 (5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
v<sub>máx</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3.061, 2.954, 2.925, 1.637, 1.608, 1.556, 1.504, 1.188, 998, 754, 692
- (6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  
δ = 0,88(3H,t,J=6,6), 1,30-1,46(8H,m), 1,65-1,73(2H,m), 2,14(3H,s), 2,78(2H,t,J=7,7), 7,32(1H,t,J=8,1),  
15 7,52(1H,d,m), 7,61(1H,m), 8,21(1H,d,J=8,2)
- (7) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  
δ = 10,84, 14,40, 23,68, 29,99, 30,16, 30,54, 32,91, 33,45, 116,16, 118,67, 124,38, 124,51, 126,15, 132,65, 140,55, 153,37, 179,53

## Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11)

- 20 En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (20) arriba mencionada (1,0 g, 3,89 mmol) en THF (10 ml) y se añadió al mismo una solución en THF de t-butoxido de litio (5,8 ml, 5,80 mmol), agitando a continuación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió gota a gota tiocianato de clorometilo (6,7 ml, 38,9 mmol) bajo enfriamiento con hielo y a continuación se siguió agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Se terminó la reacción mediante la adición de salmuera y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sal de Glauber y a continuación se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) (330 mg, 26%).
- 25



Fórmula Estructural (20)

Fórmula Estructural (11)

## Propiedades fisicoquímicas

- 30 Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) son las siguientes.

- (1) Aspecto: sustancia oleosa amarilla
- (2) Fórmula molecular: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ON<sub>2</sub>S
- (3) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
Hallado: 329,1682 (M+H)<sup>+</sup>  
Calculado: 329,1682 (como C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ON<sub>2</sub>S)
- 35 (4) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
v<sub>máx</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2.961, 2.926, 2.853, 2.237, 1.628, 1.576, 1.470, 1.292, 1.191, 987, 761, 693

(5) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 0,90(3H,t,J=6,6), 1,23-1,71(10H, m), 2,19(3H,s), 2,84(2H,m), 5,71(2H,s), 7,38(1H,ddd,J=8,0, 6,8, 0,9), 7,46(1H,d,J=8,7), 7,68(1H,ddd,J=8,7, 6,8, 1,6), 8,45(1H,dd,J=8,0, 1,6)

(6) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

5  $\delta$  = 11,60, 14,05, 22,56, 28,59, 28,88, 29,76, 30,55, 31,66, 56,26, 114,42, 118,19, 123,83, 124,60, 127,31, 132,41, 139,86, 141,68, 149,60, 177,64

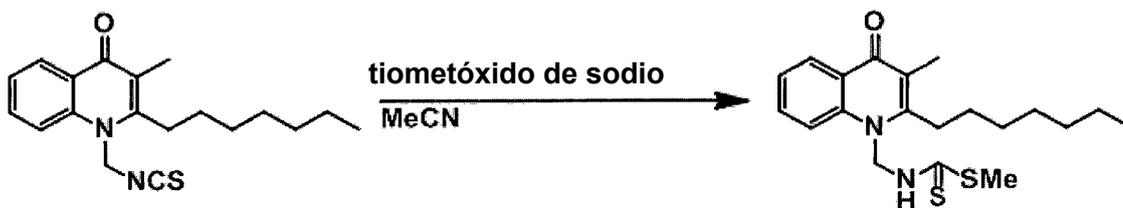
### Ejemplo de Producción 12

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12)

10 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12) arriba mencionada se produjo mediante síntesis química de la siguiente manera.

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12)

15 Se añadió acetonitrilo (1,5 ml) a una mezcla del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada (100 mg, 0,30 mmol) y tiometóxido de sodio (23,4 mg, 0,33 mmol) y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sal de Glauber y a continuación se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12) (31,7 mg, 27%).



Fórmula Estructural (11)

Fórmula Estructural (12)

Propiedades fisicoquímicas

20 Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12) son las siguientes.

(1) Aspecto: polvo amarillo

(2) Punto de fusión: 167°C-170°C

(3) Fórmula molecular: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>ON<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

(4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):

25 Hallado: 399,1534 (M+Na)<sup>+</sup>

Calculado: 399,1535 (como C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>ON<sub>2</sub>NaS<sub>2</sub>)

(5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.

$\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3.119, 2.958, 2.918, 2.850, 1.619, 1.598, 1.538, 1.282, 1.199, 1.105, 938, 764, 688

30 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 0,86(3H,t,J=6,6), 1,21-1,50(13H,m), 2,22-2,58(2H,br), 2,76(3H,s), 5,68-6,41(2H,br), 7,22(1H,t,J=7,8), 7,44(1H,d,J=8,7), 7,59(1H,ddd,J=8,7, 7,8, 1,1), 8,15(1H,d,J=7,8), 10,09(1H, br)

(7) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

35  $\delta$  = 10,74, 14,02, 18,01, 22,53, 28,29, 28,77, 29,64, 30,85, 31,59, 58,21, 115,93, 116,84, 123,54, 123,91, 126,35, 132,65, 139,39, 152,23, 177,13, 199,84

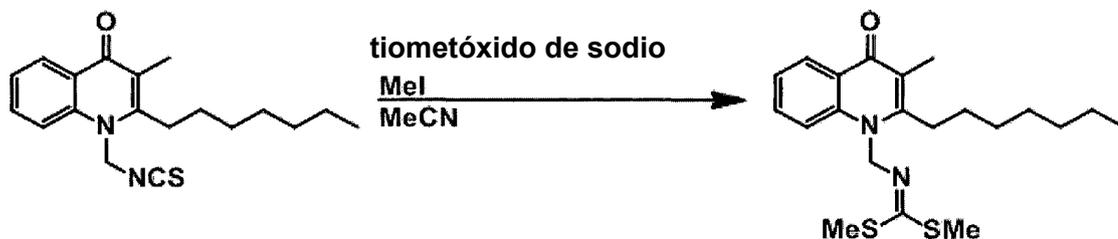
### Ejemplo de Producción 13

#### Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13)

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) arriba mencionada se produjo mediante síntesis química de la siguiente manera.

40 **Producción del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13)**

- 5 Se añadió acetonitrilo (1,5 ml) a una mezcla del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada (50,0 mg, 0,15 mmol) y tiometóxido de sodio (10,6 mg, 0,15 mmol) y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió yoduro de metilo (8,5 ml, 0,17 mmol) a temperatura ambiente y se siguió agitando la mezcla durante 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sal de Glauber y a continuación se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) y como resultado se obtuvo el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) (30,6 mg, 51%).



Fórmula Estructural (11)

Fórmula Estructural (13)

## Propiedades fisicoquímicas

- 10 Las propiedades fisicoquímicas del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) son las siguientes.

- (1) Aspecto: polvo blanco  
 (2) Punto de fusión: 92°C-94°C  
 (3) Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>ON<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
 (4) Espectrometría de masas de alta resolución (HRESI-MS)(m/z):  
 15 Hallado: 413,1689 (M+Na)<sup>+</sup>  
 Calculado: 413,1692 (como C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>ON<sub>2</sub>NaS<sub>2</sub>)  
 (5) Espectro de absorción infrarroja: Los picos de absorción infrarroja medidos mediante el procedimiento de pastilla de KBr son los siguientes.  
 $\nu_{\text{máx}}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 2.958, 2.922, 2.852, 1.618, 1.595, 1.566, 1.492, 1.370, 1.277, 1.192, 1.004, 769, 700  
 20 (6) Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  = 0,89(3H,t,J=6,8), 1,24-1,50(8H,m), 1,64(2H,m), 2,22(3H,s), 2,28(3H,s), 2,71(3H,s), 2,77(2H,m), 5,60(2H,s),  
 7,31(2H,m), 7,55(1H,ddd,J=8,4, 7,1, 1,6), 8,46(1H,dd,J=8,0, 1,6)  
 (7) Espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 25  $\delta$  = 11,50, 14,06, 14,75, 15,03, 22,61, 28,28, 28,92, 29,83, 30,66, 31,76, 63,75, 115,84, 116,97, 122,77, 124,81,  
 126,75, 131,27, 141,06, 151,35, 161,39, 177,54

**Ejemplo de Ensayo 1: Actividad anticancerosa *in vitro***

Los compuestos expresados por las Fórmulas Estructurales (1) a (13) obtenidos en los Ejemplos de Producción 1 a 13 anteriores se ensayaron en cuanto a su actividad anticancerosa *in vitro* de la siguiente manera.

*Ensayo de proliferación celular 1 (células cancerosas de estómago humano MKN-74)*

- 30 Preparación de células

Se cultivaron células cancerosas de estómago humano MKN-74 (Riken Cell Bank) a 37°C y con un 5% de CO<sub>2</sub> en DMEM complementado con un 10% de SFB (producto de GIBCO Co.), 100 unidades/ml de penicilina G (producto de Invitrogen Co.) y 100 µg/ml de estreptomina (producto de Invitrogen Co.).

- 35 Se dejó que las células cancerosas arriba mencionadas experimentasen una transferencia génica de vector de expresión de proteína de fluorescencia verde (GFP), pEGFP-C1 (producto de BD Biosciences Co.), utilizando el reactivo Lipofectamine (producto de Invitrogen Co.), para así clonar células que expresasen GFP de forma estable.

- 40 Se cultivaron células estromales normales obtenidas del estómago humano, Hs738 ((CRL-7869), ATCC) a 37°C y con un 5% de CO<sub>2</sub> en DMEM complementado con un 10% de SFB, 100 unidades/ml de penicilina G (producto de Invitrogen Co.), 100 µg/ml de estreptomina (producto de Invitrogen Co.), 5 µg/ml de insulina, 5 µg/ml de transferrina (producto de Wako Pure Chemical Industries Co.), hidrocortisona 1,4 µM (producto de Sigma Co.) y 5 ng/ml de FGF básico (producto de Pepro Tech Co.).

Ensayo de cocultivo

5 Las células estromales normales obtenidas del estómago humano arriba mencionadas, Hs 738, se dispersaron a  $5 \times 10^4$  células/ml en DMEM que contenía un 1% de suero dializado, 5  $\mu\text{g/ml}$  de insulina, 5  $\mu\text{g/ml}$  de transferrina (producto de Wako Pure Chemical Industries Co.) e hidrocortisona 1,4  $\mu\text{M}$  (producto de Sigma Co.) y se colocaron en una placa de 96 pocillos a 0,1 ml/pocillo. Se añadieron a las mismas unas muestras de evaluación respectivas (los compuestos expresados por las Fórmulas Estructurales (1) a (13)) en las concentraciones respectivas y a continuación se cultivaron a 37°C y con un 5% de  $\text{CO}_2$  durante 2 días.

10 Después, las células cancerosas del estómago humano MKN-74 arriba mencionadas se dispersaron en DMEM a  $5 \times 10^5$  células/ml y se colocaron a 10  $\mu\text{l/pocillo}$  en la placa en la que se habían cultivado las células estromales normales obtenidas del estómago humano, Hs738, arriba mencionadas, y a continuación se realizó un cocultivo a 37°C y con un 5% de  $\text{CO}_2$  durante 3 días.

Ensayo de monocultivo

15 Se colocó en una placa de 96 pocillos, a 0,1 ml/pocillo, sólo DMEM que contenía un 1% de suero dializado, 5  $\mu\text{g/ml}$  de insulina, 5  $\mu\text{g/ml}$  de transferrina (producto de Wako Pure Chemical Industries Co.) e hidrocortisona 1,4  $\mu\text{M}$  (producto de Sigma Co.) y se añadieron al mismo muestras de evaluación respectivas (los compuestos expresados por las Fórmulas Estructurales (1) a (13)) en las concentraciones respectivas, y a continuación se mantuvieron a 37°C y con un 5% de  $\text{CO}_2$  durante 2 días.

20 Después, las células cancerosas del estómago humano MKN-74 arriba mencionadas se dispersaron en DMEM a  $5 \times 10^5$  células/ml y se colocaron en la placa arriba mencionada a 10  $\mu\text{g/ml}$ , realizándose a continuación un cocultivo a 37°C y con un 5% de  $\text{CO}_2$  durante 3 días.

Medición de tasas de proliferación celular

La medición de las tasas de proliferación celular en el ensayo de cocultivo y el ensayo de monocultivo arriba mencionados se realizó de la siguiente manera.

25 Se retiró el medio de los pocillos de la placa arriba mencionada y se añadió un líquido de citólisis (Tris-HCl 10 mM [pH 7,4], NaCl 150 mM,  $\text{CaCl}_2$  0,9 mM y Triton X-100 al 1%) a 0,1 ml/pocillo para lisar las células. Se midió la intensidad de fluorescencia de GFP a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de fluorescencia de 538 nm y se calcularon las tasas de proliferación celular a partir de la fórmula siguiente. Los resultados de las tasas de proliferación celular se utilizaron para calcular la  $\text{CI}_{50}$ , y los resultados calculados se muestran en la Tabla 1.

30 Tasa de proliferación celular (%) = (intensidad de fluorescencia en presencia de la muestra de evaluación/intensidad e fluorescencia en ausencia de la muestra de evaluación)x100

Tabla 1

Compuestos	Mono $\text{CI}_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cocul $\text{CI}_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )
Fórmula Estructural (1)	28,1	0,35
Fórmula Estructural (2)	2,95	0,37
Fórmula Estructural (3)	>100	0,012
Fórmula Estructural (4)	>100	1,32
Fórmula Estructural (5)	>100	0,53
Fórmula Estructural (6)	70,95	4,15
Fórmula Estructural (7)	>100	0,007
Fórmula Estructural (8)	>100	>100
Fórmula Estructural (9)	5,84	1,4
Fórmula Estructural (10)	7,57	0,27
Fórmula Estructural (11)	89,5	0,12
Fórmula Estructural (12)	39,5	2,91
Fórmula Estructural (13)	1,36	0,78

Los valores de la Tabla 1 son valores medios por duplicado y los errores estándar (EE) fueron de un 10% o menos.

35 En la Tabla 1, "Mono" presenta los resultados del ensayo de monocultivo y "Cocul" presenta los resultados del ensayo de cocultivo.

Como se muestra en la Tabla 1, cada uno de los 13 compuestos expresados por las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas inhibe fuertemente la proliferación de células de cáncer de estómago MKN-74 cocultivadas con las células estromales (Cocul) en concentraciones bajas (valores  $CI_{50}$  inferiores), en comparación con las células de cáncer de estómago MKN-74 monocultivadas (Mono).

**5 Ejemplo de Ensayo 2: Actividad anticancerosa *in vivo***

El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) y el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) obtenidos en los Ejemplos de Producción anteriores se ensayaron en cuanto a su actividad anticancerosa *in vivo* de la siguiente manera.

*Ejemplo de Ensayo 2-1: Células cancerosas de estómago humano MKN-74 solas*

- 10 Se criaron ratones lampiños BALB/cnu/nu (hembras, 5 semanas de edad, producto de Charles River Co.) en condiciones SPF.

- 15 Se tripsinizaron células cancerosas de estómago humano MKN-74 cultivadas, y las células cancerosas de estómago humano MKN-74 ( $8 \times 10^6$  células) despegadas de la placa de cultivo se dispersaron en 0,3 ml de DMEM que contenía un 10% de SFB y se mezclaron con 0,5 ml de Matrigel de factor de crecimiento reducido (producto de BD Biosciences Co.).

El líquido celular mixto arriba mencionado (0,1 ml) (células cancerosas:  $1 \times 10^6$  células) se inoculó vía subcutánea en la región inguinal izquierda de los ratones arriba mencionados.

- 20 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) o el compuesto expresado por la Fórmula Estructura (13) se administró vía intravenosa durante un periodo predeterminado y el tumor formado bajo la piel se cortó y se midió en cuanto al peso. Hay que señalar que la dosis de administración del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) o del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) fue de 12,5 mg/kg por día de administración.

También se calculó un volumen de tumor a partir de la fórmula siguiente en referencia al NPL 1 arriba mencionado.

- 25 
$$\text{Volumen de tumor (mm}^3\text{)} = (\text{eje mayor} \times \text{eje menor}^2)/2$$

Hay que señalar que, como controles, aquellos a los que se les administró suero fisiológico (vehículo) en lugar del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) o del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) se ensayaron de la misma manera.

- 30 *Ejemplo de Ensayo 2-2: Células cancerosas de estómago humano MKN-74 y células estromales normales obtenidas del estómago humano, Hs738*

- 35 Se llevó a cabo un ensayo de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 2-1, excepto que el uso de las células cancerosas de estómago humano MKN-74 solas del Ejemplo de Ensayo 2-1 se cambió por el uso de las células cancerosas de estómago humano MKN-74 y las células estromales normales obtenidas del estómago humano, Hs738.

Hay que señalar que un líquido celular y una inoculación del líquido celular a ratones fueron como se explica a continuación.

- 40 Se tripsinizaron respectivamente células cancerosas de estómago humano MKN-74 cultivadas y células estromales normales obtenidas del estómago humano, Hs738, para despegarlas de las placas de cultivo. Las células cancerosas de estómago humano MKN-74 arriba mencionadas ( $8 \times 10^6$  células) y las células estromales normales obtenidas del estómago humano, Hs738, arriba mencionadas ( $8 \times 10^6$  células) se dispersaron en 0,3 ml de DMEM que contenía un 10% de SFB y se mezclaron con 0,5 ml de Matrigel de factor de crecimiento reducido (producto de BD Biosciences Co.).

- 45 El líquido celular mixto arriba mencionado (0,1 ml) (una mezcla de células cancerosas:  $1 \times 10^6$  células, y células estromales:  $1 \times 10^6$  células) se inoculó vía subcutánea en la región inguinal izquierda de los ratones arriba mencionados.

Los resultados del Ejemplo de Ensayo 2 arriba mencionado se muestran en las Figuras 1A a 1D.

La Fig. 1A indica cambios en el volumen del tumor en el Ejemplo de Ensayo 2-1, la Fig. 1B indica cambios en el peso del tumor en el Ejemplo de Ensayo 2-1 (día 21 desde la inoculación del tumor), la Fig. 1C indica cambios en el volumen del tumor en el Ejemplo de Ensayo 2-2, y la Fig. 1D indica cambios en el peso del tumor en el Ejemplo de Ensayo 2-2 (día 21 desde la inoculación del tumor).

- 5 En las Figuras 1A y 1C, el “círculo blanco” indica los resultados del “vehículo”, el “círculo negro” indica los resultados obtenidos “cuando la dosis de administración del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) fue de 12,5 mg/kg” y el “cuadrado blanco” indica los resultados obtenidos “cuando la dosis de administración del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) fue de 12,5 mg/kg”. Asimismo, en las Figuras 1A y 1C, la “flecha” indica el día en que se administró el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) o el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13).

En las Figuras 1B y 1D, “blanco” indica los resultados del “vehículo”, “negro” indica los resultados obtenidos “cuando la dosis de administración del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) fue de 12,5 mg/kg” y “gris” indica los resultados obtenidos “cuando la dosis de administración del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) fue de 12,5 mg/kg”.

- 15 Los valores de las Figuras 1A a 1D son valores medios en 5 ratones y desviaciones estándar DE, y \* indica  $P < 0,05$  y \*\* indica  $P < 0,01$ .

Como se presenta en las Figuras 1A a 1D, en el caso de las células cancerosas de estómago humano MKN-74 solas se observó una considerable supresión mediante la administración intravenosa del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) a 12,5 mg/kg.

- 20 Mientras tanto, en el caso del tumor trasplantado junto con las células estromales normales obtenidas del estómago humano, Hs738, se observó una considerable supresión mediante la administración intravenosa del compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) a 12,5 mg/kg.

**Ejemplo de Ensayo 3: Ensayo de toxicidad aguda**

Se criaron ratones ICR (hembras, 4 semanas de edad, producto de Charles River Co.) en condiciones SPF.

- 25 Como muestras de evaluación se administraron vía intravenosa los compuestos expresados por las Fórmulas Estructurales (1) a (13) arriba mencionadas, y se observaron los ratones durante 2 semanas. Una mitad de la dosis de administración a la que se reconoció que los ratones estaban muertos o tenían una toxicidad grave durante el periodo de observación de 2 semanas se definió como la dosis máxima tolerada (DMT) en el presente experimento. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

30

Tabla 2

Compuestos	DMT (mg/kg)
Fórmula Estructural (1)	>50,0
Fórmula Estructural (2)	>50,0
Fórmula Estructural (3)	1,56
Fórmula Estructural (4)	25
Fórmula Estructural (5)	6,25
Fórmula Estructural (6)	>50,0
Fórmula Estructural (7)	6,25
Fórmula Estructural (8)	12,5
Fórmula Estructural (9)	>50,0
Fórmula Estructural (10)	>50,0
Fórmula Estructural (11)	6,25
Fórmula Estructural (12)	>50,0
Fórmula Estructural (13)	>50,0

- 35 A partir de los resultados de la Tabla 2 anterior, se descubrió que la DMT era de 50 mg/kg o más cuando el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) arriba mencionada, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) arriba mencionada, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (9) arriba mencionada, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (10) arriba mencionada, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12) arriba mencionada y el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) arriba mencionada fueron administrados vía intravenosa.

**Ejemplo de Ensayo 4: Actividad antibacteriana**

5 El compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) arriba mencionada, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (3) arriba mencionada, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (4) arriba mencionada, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (5) arriba mencionada, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (6) arriba mencionada, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (8) arriba mencionada, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) arriba mencionada, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12) arriba mencionada y el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (13) arriba mencionada se ensayaron en cuanto a la actividad antibacteriana de la siguiente manera.

10 Hay que señalar que, como comparaciones, se ensayaron de la misma manera claritromicina y ampicilina (ABPC).

*Ejemplo de Ensayo 4-1: Medición de CIM para Helicobacter pylori*

Cada uno de los compuestos arriba mencionados se midió en cuanto a la concentración inhibidora mínima (CIM) para Helicobacter pylori.

15 Una cepa JCM12093 de Helicobacter pylori y una cepa JCM12095 de H. pylori se cultivaron cada una estáticamente en un medio HP (caldo de infusión de cerebro y corazón (producto de Becton, Dickinson Co.) complementado con un 10% de suero fetal bovino (producto de Life Technologies Co.)) durante 144 horas a 37°C en condiciones de cultivo microaeróbico (condiciones microaeróbicas (N<sub>2</sub>:O<sub>2</sub>:CO<sub>2</sub> = 85:5:10)).

Una vez completado el cultivo, éste se suspendió con el medio HP y se diluyó de manera que el Helicobacter pylori estuviese entre 2x10<sup>6</sup> UFC/ml y 9x10<sup>6</sup> UFC/ml.

20 Cada una de las muestras de ensayo (cada uno de los compuestos arriba mencionados, claritromicina y ampicilina) se preparó con el medio HP de modo que tuviera una concentración de 256 mg/l. A partir de esta concentración se diluyó doblemente la muestra de ensayo en serie en 15 pasos hasta los 0,0078 mg/l.

25 El cultivo diluido arriba mencionado se añadió en una cantidad de 50 µl/pocillo a 50 µl/pocillo del medio HP que contenía cada una de las muestras de ensayo en las concentraciones arriba mencionadas y se cultivó estáticamente durante 144 horas a 37°C en condiciones de cultivo microaeróbico (condiciones microaeróbicas (N<sub>2</sub>:O<sub>2</sub>:CO<sub>2</sub> = 85:5:10)). Una vez completado el cultivo, se determinó visualmente la presencia o ausencia de proliferación de cada bacteria sobre la base de la turbidez y se obtuvo la CIM para cada cepa bacteriana. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

**Ejemplo de Ensayo 4-2: Medición de la CIM para Staphylococcus aureus y Escherichia coli**

30 Cada uno de los compuestos arriba mencionados se midió en cuanto a la concentración inhibidora mínima (CIM) para Staphylococcus aureus y Escherichia coli.

35 Se cultivaron una cepa FDA209P de Staphylococcus aureus y una cepa K-12 de Escherichia coli en cada caso agitando en un medio de caldo nutriente (polypeptone (producto de NIHON PHARMACEUTICAL Co.) al 1%, extracto de pescado para bacterias (producto de KYOKUTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIAL Co.) al 1%, y cloruro de sodio al 0,2%) a 37°C durante la noche.

Una vez completado el cultivo, se diluyó el cultivo con el medio de caldo nutriente de manera que las bacterias estuviesen entre 2x10<sup>6</sup> UFC/ml y 9x10<sup>6</sup> UFC/ml.

40 Cada una de las muestras de ensayo (cada uno de los compuestos arriba mencionados, claritromicina y ampicilina) se preparó con el medio de caldo nutriente de modo que tuviera una concentración de 256 mg/l. A partir de esta concentración se diluyó doblemente la muestra de ensayo en serie en 11 pasos hasta 0,125 mg/l.

45 El cultivo diluido arriba mencionado se añadió en una cantidad de 50 µl/pocillo a 50 µl/pocillo del medio de caldo nutriente que contenía cada una de las muestras de ensayo en las concentraciones arriba mencionadas y se cultivó estáticamente a 37°C durante la noche. Una vez completado el cultivo, se determinó visualmente la presencia o ausencia de proliferación de cada bacteria en base a la turbidez y se obtuvo la CIM para cada cepa bacteriana. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

**Ejemplo de Ensayo 4-3: Medición de la CIM para Enterococcus faecalis**

Cada uno de los compuestos arriba mencionados se midió en cuanto a la concentración inhibidora mínima (CIM) para Enterococcus faecalis.

## ES 2 664 023 T3

Se cultivó una cepa JCM5803 de *Enterococcus faecalis* agitando en un medio de caldo de infusión de corazón (producto de Becton, Dickinson Co.) a 37°C durante la noche.

Una vez completado el cultivo, se diluyó el cultivo con el medio de caldo de infusión de corazón de manera que las bacterias estuviesen entre  $2 \times 10^4$  UFC/ml y  $9 \times 10^4$  UFC/ml.

- 5 Cada una de las muestras de ensayo (cada uno de los compuestos arriba mencionados, claritromicina y ampicilina) se preparó con el medio de caldo de infusión de corazón de modo que tuviera una concentración de 256 mg/l. A partir de esta concentración se diluyó doblemente la muestra de ensayo en serie en 11 pasos hasta 0,125 mg/l.

- 10 El cultivo diluido arriba mencionado se añadió en una cantidad de 50 µl/pocillo a 50 µl/pocillo del medio de caldo de infusión de corazón que contenía cada una de las muestras de ensayo en las concentraciones arriba mencionadas y se cultivó estáticamente durante a 37°C durante 18 horas.

Una vez completado el cultivo, se determinó visualmente la presencia o ausencia de proliferación de cada bacteria en base a la turbidez y se obtuvo la CIM para cada cepa bacteriana. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

### 15 **Ejemplo de Ensayo 4-4: Medición de la CIM para *Haemophilus influenzae***

Cada uno de los compuestos arriba mencionados se midió en cuanto a la concentración inhibidora mínima (CIM) para *Haemophilus influenzae*.

- 20 Se cultivaron una cepa T-196 de *Haemophilus influenzae* y una cepa ARD476 de *H. influenzae* en cada caso estáticamente en un medio HI (medio Muller Hinton (producto de Becton, Dickinson Co.) complementado con un 5% de enriquecimiento Fildes (producto de Becton, Dickinson Co.)) a 37°C durante la noche en condiciones aeróbicas con un contenido de un 5% de gas carbónico.

Una vez completado el cultivo, éste se suspendió con el medio HI y se diluyó de manera que cada cepa de *Haemophilus influenzae* estuviese entre  $2 \times 10^6$  UFC/ml y  $9 \times 10^6$  UFC/ml.

- 25 Cada una de las muestras de ensayo (cada uno de los compuestos arriba mencionados, claritromicina y ampicilina) se preparó con el medio HI de modo que tuviera una concentración de 256 mg/l. A partir de esta concentración se diluyó doblemente la muestra de ensayo en serie en 11 pasos hasta 0,125 mg/l.

El cultivo diluido arriba mencionado se añadió en una cantidad de 50 µl/pocillo a 50 µl/pocillo del medio HI que contenía cada una de las muestras de ensayo en las concentraciones arriba mencionadas y se cultivó estáticamente durante 18 horas a 37°C en condiciones aeróbicas con un contenido de un 5% de gas carbónico.

- 30 Una vez completado el cultivo, se determinó visualmente la presencia o ausencia de proliferación de cada bacteria en base a la turbidez y se obtuvo la CIM para cada cepa bacteriana. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

CIM ( $\mu\text{g/ml}$ )	<u>Helicobacter pylori</u> JCM 12093	<u>H. pylori</u> JCM 12095	<u>Staphylococcus aureus</u> FDA209P	<u>Enterococcus faecalis</u> JCM5803	<u>Escherichia coli</u> K-12	<u>Haemophilus influenzae</u> T-196	<u>H. influenzae</u> ARD476
Fórmula Estructural (2)	1	0,5	>128	>128	128	64	64
Fórmula Estructural (3)	0,008	0,016	>128	>128	>128	>128	>128
Fórmula Estructural (4)	0,5	0,25	128	>128	128	64	128
Fórmula Estructural (5)	2	2	>128	>128	>128	>128	>128
Fórmula Estructural (6)	1	0,25	128	>128	128	128	128
Fórmula Estructural (8)	1	0,5	>128	>128	>128	64	64
Fórmula Estructural (11)	0,016	0,016	4	>128	>128	>128	>128
Fórmula Estructural (12)	0,03	0,06	>128	>128	>128	>128	>128
Fórmula Estructural (13)	2	2	4	>128	>128	>128	>128
Clarithromicina	0,008	0,008	<0,125	0,5	16	8	4
ABPC	0,25	0,13	<0,125	0,5	4	0,5	64

Como se muestra en la Tabla 3, cada uno de los compuestos arriba mencionados presentó actividad anti-*Helicobacter pylori*. Entre éstos, el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (3), el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (11) y el compuesto expresado por la Fórmula Estructural (12) presentaron actividad anti-*Helicobacter pylori* en concentraciones bajas.

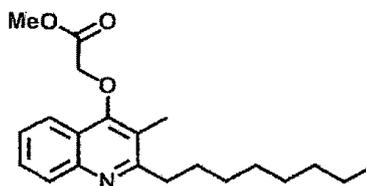
- 5 A su vez, cada uno de los compuestos arriba mencionados presentó poca actividad antibacteriana contra otras bacterias generales que causan enfermedades infecciosas.

#### Aplicación industrial

- 10 Dado que los compuestos expresados por las Fórmulas Estructurales (1) a (13) de la presente descripción tienen excelentes efectos anticancerosos o una excelente actividad anti-*Helicobacter pylori* y son compuestos sumamente seguros, pueden utilizarse adecuadamente como ingredientes activos en una composición farmacéutica, un agente anticanceroso y un agente anti-*Helicobacter pylori*.

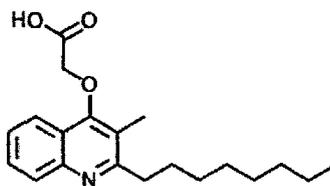
**Reivindicaciones**

1. Compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) o (2) siguiente:



Fórmula Estructural (1)

;



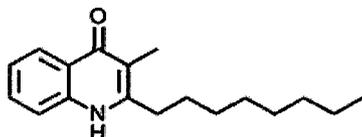
Fórmula Estructural (2)

5 donde, en la Fórmula Estructural (1), Me significa un grupo metilo.

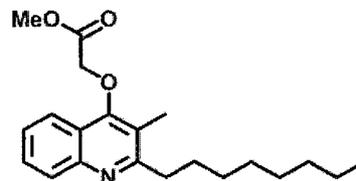
2. Procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) siguiente, comprendiendo el procedimiento:

hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (21) siguiente con una sal de ácido carbónico de un metal alcalino o un hidruro de un metal alcalino o ambos, y bromoacetato de metilo:

10



Fórmula Estructural (21)

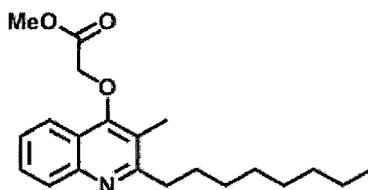


Fórmula Estructural (1)

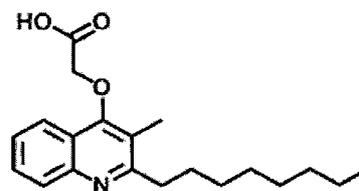
donde, en la Fórmula Estructural (1), Me significa un grupo metilo.

3. Procedimiento para producir un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (2) siguiente, comprendiendo el procedimiento:

15 hacer reaccionar un compuesto expresado por la Fórmula Estructural (1) siguiente con un hidróxido de un metal alcalino o un hidróxido de un metal alcalinotérreo o ambos, para obtener así un producto de reacción, y acidificar el pH del producto de reacción:



Fórmula Estructural (1)



Fórmula Estructural (2)

donde, en la Fórmula Estructural (1), Me significa un grupo metilo.

4. Composición que comprende el compuesto según la reivindicación 1.
5. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.
- 5 6. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad infecciosa causada por *Helicobacter pylori*.
7. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos del estómago y del duodeno causados por *Helicobacter pylori*.

FIG. 1A

crecimiento de tumor MKN-74

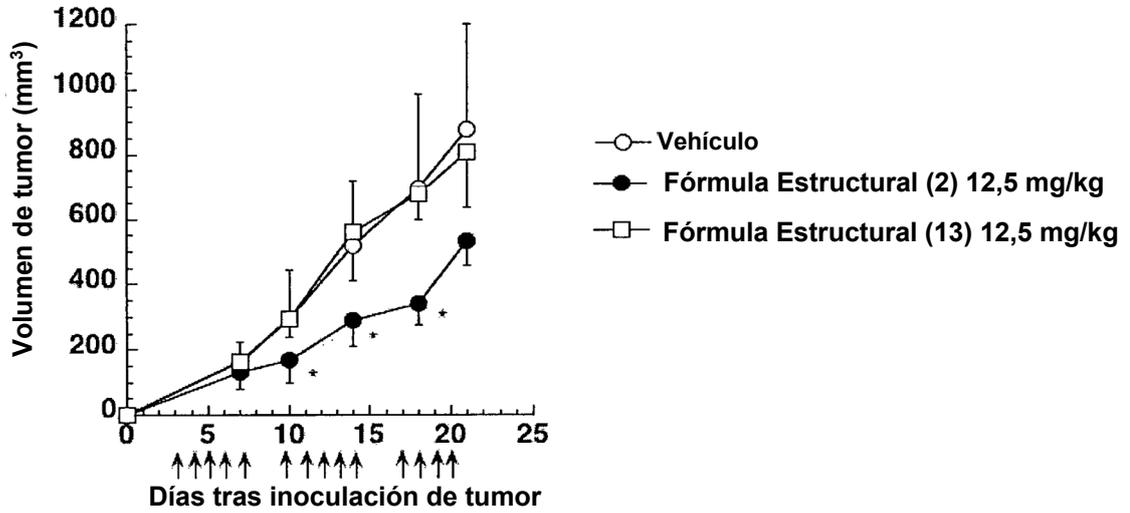


FIG. 1B

peso de tumor MKN-74

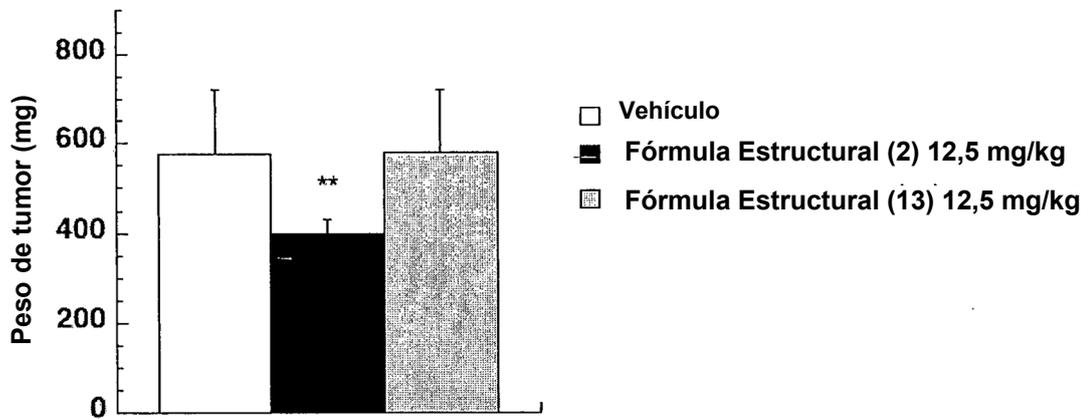


FIG. 1C

crecimiento de tumor MKN-74+Hs738

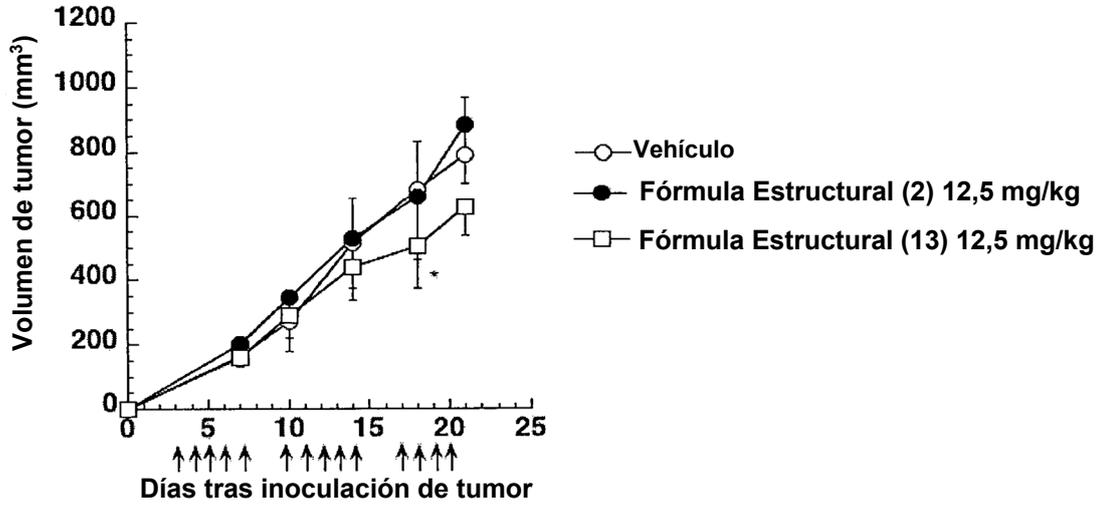


FIG. 1D

peso de tumor MKN-74+Hs738

