

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 155**

51 Int. Cl.:

C07F 17/02 (2006.01)

A61K 31/295 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61K 31/7135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2014 PCT/EP2014/073308**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15063201**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2014 E 14792468 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 3063158**

54 Título: **Derivados de metalloceno con actividad anticancerosa**

30 Prioridad:

30.10.2013 EP 13306480

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2018

73 Titular/es:

**PARIS SCIENCES ET LETTRES - QUARTIER
LATIN (100.0%)
62bis, rue Gay-Lussac
75005 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**JAOUEN, GÉRARD;
PIGEON, PASCAL y
TOP, SIDEN**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 671 155 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

Derivados de metaloceno con actividad anticancerosa.

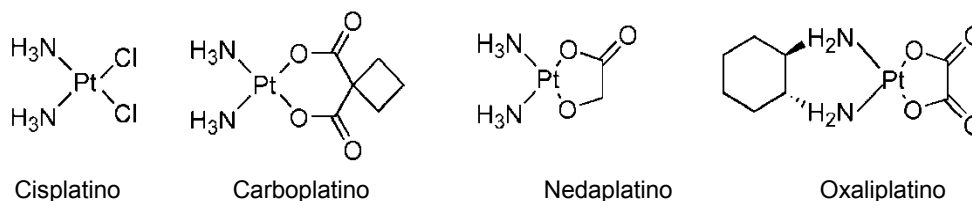
5 La presente invención se refiere a derivados de metaloceno útiles para el tratamiento de cáncer, así como a los procedimientos para prepararlos, y a sus utilizaciones como un medicamento, principalmente en el tratamiento de cáncer.

10 Debido a la mayor esperanza de vida, el cáncer, la principal causa de mortalidad en Francia, está afectando a cada vez más personas.

15 Sin embargo, aproximadamente 1/3 de los cánceres todavía siguen siendo incurables (más de 90% de mortalidad dentro del año de diagnóstico) debido al hecho de que tienen resistencia intrínseca a estímulos proapoptóticos, y a que más del 85% de los tratamientos de cáncer actualmente disponibles son compuestos proapoptóticos, tales como agentes alquilantes del ADN. Tales cánceres incurables incluyen, por ejemplo, gliomas, melanomas, cánceres de pulmón no microcíticos, cánceres ováricos, cánceres esofágicos, cánceres pancreáticos, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de próstata, y cáncer de mama no dependiente de hormonas, y afectan a alrededor de 13,5 millones de pacientes.

20 De este modo, existe la necesidad de nuevos tratamientos que induzcan la muerte celular vía una ruta no apoptótica, para combatir estos cánceres actualmente incurables.

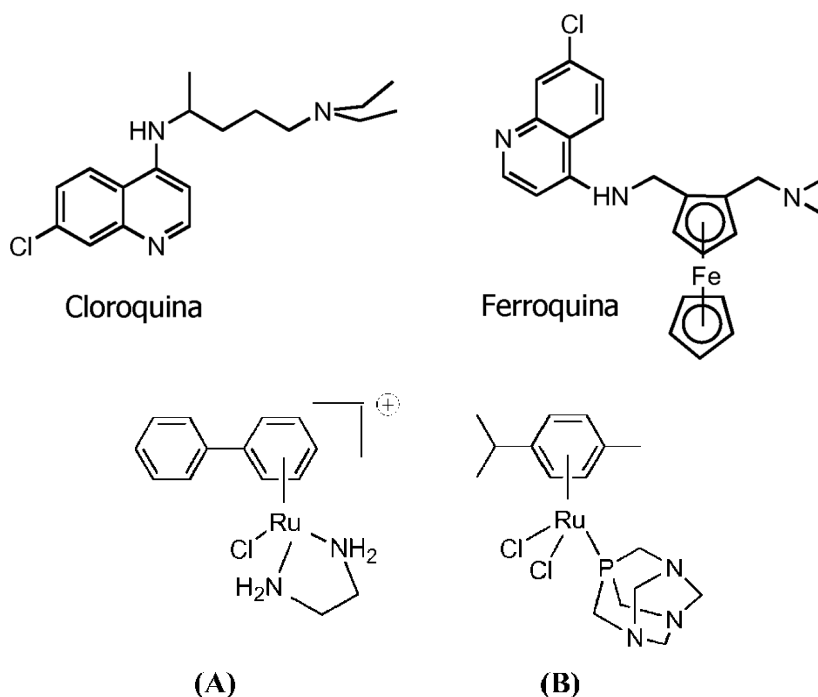
25 Tras el descubrimiento de Rosenberg de los efectos anticancerosos de cisplatino (Rosenberg, B. et al. Nature 1969, 222, 385-386; Rosenberg, B. et al. Nature 1965, 205, 698-699; Wong, E. et al. Chem. Rev. 1999, 99, 2451-2466), se ha desarrollado el uso de derivados coordinados con metales en medicina. Actualmente hay comercialmente disponibles cuatro clases de estos tipos de representantes de complejos de coordinación. Estos son los siguientes:



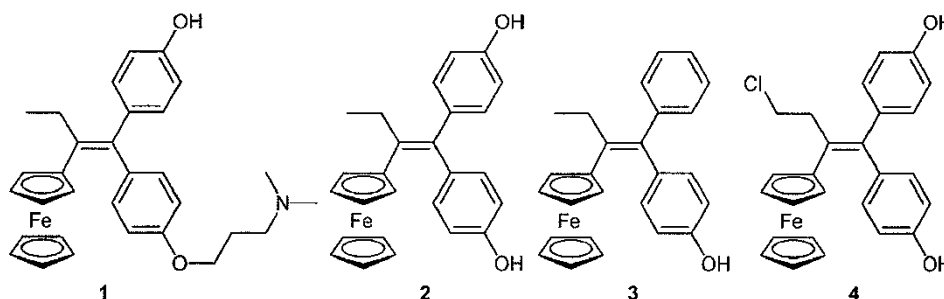
30 Con la hidrólisis, inicialmente actúan combinándose directamente con ADN para prevenir la replicación celular (Lippert, B. Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug. John Wiley and Sons: New York, 1999). Sin embargo, a pesar de su valor terapéutico, estos complejos sufren varias deficiencias, tales como una grave toxicidad sistémica, comienzo rápido de resistencia, baja selectividad, daño renal, e intervalo relativamente estrecho de eficacia terapéutica. Además, son ineficaces en la resistencia del cáncer a la apoptosis.

35 Sin embargo, es posible introducir nuevos paradigmas en el campo de los metalofármacos aprovechando la versatilidad de la química organometálica que proporcionó la apertura de una nueva interfaz (Vessières, A. et al. Dalton Trans. 2006, 4, 529-541; Jaouen, G. et al. Organometallics targeted to specific biological sites: The development of new therapies. En Bioorganometallics, Jaouen, G., Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2005; p. 65-95).

40 De este modo, los compuestos ferrocénicos, que son análogos estructurales de la cloroquina, un fármaco que es desafortunadamente resistente a nuevas cepas de malaria, mostraron una actividad antimalárica a la vez que fueron capaces de superar esta resistencia, dando así como resultado que la ferroquina, es decir, uno de estos compuestos ferrocénicos, esté en fase clínica IIb en Sanofi-Aventis. Igualmente, dos complejos arénicos de rutenio (A) y (B) han entrado en ensayos clínicos como antimetastásicos (Wand, F. et al. Inorg. Chem. 2002, 41, 4509-4523; Allardyce, C. S. et al. Chem. Commun. 2001, 1396-1397).



5 Igualmente, las moléculas 1, 2, 3 y 4, a continuación, se han ensayado *in vitro* (Top, S. et al. Chem. Eur. J. 2003, 9, 5223-5236; Vessières, A. et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 3937-3940; Top, S. et al. J. Organomet. Chem. 2001, 637, 500-506; Hillard et al. J. Organomet. Chem. 2007, 692, 1315-1326; Hillard et al. Angewandte Chemie, International Edition 2006, 45(2), 285-290; Hillard et al. Dalton Transactions 2007, 43, 5073-5081; documento
 10 WO 2006/005856) e *in vivo* (Lainé, A.-L. et al. Biomaterials 2013, 34, 28, 6949-6956; Huynh, N. T. et al. Pharm. Res. 2011, 28, 3189-3198).



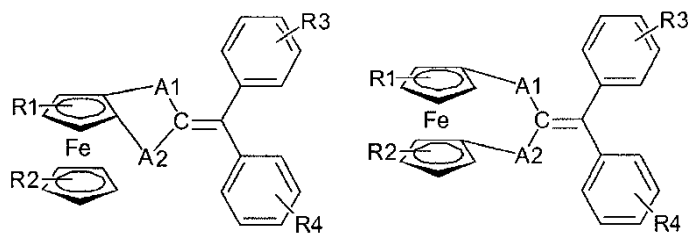
15 De este modo, la molécula 1 es parcialmente similar en sus efectos al tamoxifeno, puesto que tiene el mismo tipo de actividad antiestrogénica sobre tumores de mama dependientes de hormonas (tipo ER+), pero es diferente de aquél en su comportamiento antiproliferativo sobre tumores no dependientes de hormonas (ER-).

20 Las moléculas 2 y 3 presentan actividad antiproliferativa sobre estirpes de cánceres de mama (MCF-7, MDA-MB-231) y cánceres de próstata (PC-3, DU-145).

La molécula 4 presenta también actividad antiproliferativa en las mismas estirpes de cánceres de mama (MCF-7, MDA-MB-231), pero su actividad es menor que la de la molécula 2 (análogo no sustituido).

25 Desafortunadamente, las moléculas abiertas mencionadas anteriormente 1, 2, 3 y 4 todavía no son óptimas como tales para un probable desarrollo.

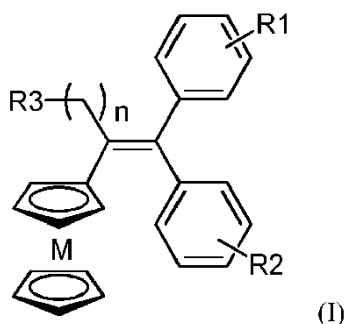
De este modo, en el documento WO 2010/000793 se han desarrollado y descrito otros derivados ferrocénicos. Estos derivados tienen las siguientes fórmulas:



y

5 En el contexto de la presente invención se ha descubierto sorprendentemente una nueva familia de derivados metalocénicos, y en particular derivados ferrocénicos, que presentan una actividad anticancerosa mayor que la de las moléculas 1, 2, 3, o 4, principalmente sobre cánceres incurables.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I):



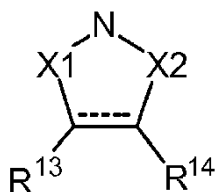
10 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros en cualquier relación, en particular una mezcla de enantiómeros, y más particularmente una mezcla racémica, o un derivado soluble en agua,

15 en la que:

- M es Fe (hierro), Ru (rutenio) u Os (osmio), preferentemente Fe,
- n es un número entero comprendido entre 1 y 8,
- R¹ y R² son, independientemente entre sí, H, CF₃, CN, OR⁴ o NR⁵R⁶, y
- R³ es CO₂R⁷, OR⁸ o NR⁹R¹⁰,

25 en los que:

- R⁴ es H, alquilo (C₁-C₆), -CO-alquilo (C₁-C₆) o -(CH₂)_mNR¹¹R¹²,
- R⁵, R⁶, R¹¹ y R¹² son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), o -CO-alquilo (C₁-C₆),
- R⁷ es H o alquilo (C₁-C₆),
- R⁸ es H, alquilo (C₁-C₆) o -CO-alquilo (C₁-C₆),
- R⁹ y R¹⁰ son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆) o -CO-alquilo (C₁-C₆), o
- R⁹ y R¹⁰ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un ciclo de la siguiente fórmula:



en la que:

- 5 ◦ ---- representa un enlace sencillo o un doble enlace,
- X1 y X2 son, independientemente entre sí, C=O, SO₂, CH-OR¹⁹, CH-SR²⁰, CH-NR²¹R²² o CH-NHC(O)R²³,
- R¹³ y R¹⁴ son, independientemente entre sí, H o alquilo (C₁-C₆), o
- 10 R¹³ y R¹⁴ forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un ciclo hidrocarbonado de 5 o 6 miembros,
- R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son, independientemente entre sí, H o alquilo (C₁-C₆), y
- 15 ◦ R²³ es un alquilo (C₁-C₆), y
- m es un número entero comprendido entre 1 y 8.

20 En la presente invención, "farmacéuticamente aceptable" se debería entender que designa lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, lo que es generalmente seguro, no tóxico y ni biológicamente indeseado ni indeseado de otro modo, y lo que es aceptable tanto para uso veterinario como para sustancias farmacéuticas humanas.

25 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable o solvato" pretende significar, en el marco de la presente invención, una sal o solvato de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente, y que posee la actividad farmacológica del compuesto correspondiente.

Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden:

- 30 (1) sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como acético, bencenosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroxinaftoico, 2-hidroxietanosulfónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucónico, 2-naftalenosulfónico, propiónico, succínico, dibenzoil-L-tartárico, tartárico, p-toluenosulfónico, trimetilacético, y trifluoroacético, y similares, y
- 35 (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto es sustituido por un ion metálico, tal como un ion de metal alcalino, un ión de metal alcalino-térreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables comprenden dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables comprenden hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.
- 40

45 Los solvatos aceptables para el uso terapéutico de los compuestos de la presente invención incluyen solvatos convencionales tales como los formados durante la última etapa de la preparación de los compuestos de la invención debido a la presencia de disolventes. Como ejemplo, se puede hacer mención de solvatos debido a la presencia de agua (estos solvatos también se denominan hidratos) o de etanol.

50 El término "estereoisómero", dentro del significado de la presente invención, se debería entender que designa diastereoisómeros o enantiómeros. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan de este modo "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí, pero que no se pueden superponer, se denominan enantiómeros.

55 Un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral". Se afirma que una molécula que tiene un centro quiral es quiral, y tiene dos formas enantiómeras. Una molécula que tiene varios centros quirales tiene así varias formas diastereoisómeras y enantiómeras.

Una mezcla equimolar de dos enantiómeros se denomina mezcla racémica.

60 La expresión "derivado soluble en agua" debería entenderse que designa, dentro del significado de la presente invención, compuestos de fórmula (I) según la invención con una mayor solubilidad en agua, y de este modo con una mayor biodisponibilidad. Tales compuestos serán, en particular, compuestos de fórmula (I) en los que al menos uno de R1, R2 y R3 representa un grupo hidroxilo esterificado o acoplado a una especie soluble en agua, tal como un sacárico o un polímero soluble en agua. De este modo, en este caso, al menos uno de R1, R2 y R3 representa un éster (-CO-alquilo (C₁-C₆)), un resto sacarídico, o un resto de polímero soluble en agua unido al

65 resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno (por ejemplo, -OCOCH₂A¹CH₂COA²(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₂A³, como se describe más abajo).

El término “sacárido” debe entenderse que incluye en particular, dentro del significado de la presente invención, eritrosa, treosa, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, eritrolosa, ribulosa, xilulosa, psicosa, fructosa, sorbosa, o también tagatosa, ya sea en forma D o L. Ventajosamente, es glucosa o ramnosa.

La expresión “resto sacarídico”, como se usa en la presente invención, se refiere a un sacárido como se define anteriormente unido al resto de la molécula por medio de su átomo de oxígeno presente en la posición anomérica.

La expresión “polímero soluble en agua” debería entenderse que incluye en particular, dentro del significado de la presente invención, un dendrímero o un derivado de polietilenglicol (PEG). Un dendrímero puede ser en particular un dendrímero de tipo poliamidoamida (PAMAM).

Un resto de polímero soluble en agua puede ser principalmente una cadena derivada de PEG de la fórmula -COCH₂A¹CH₂COA²(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₂A³, en la que:

- A¹ representa un enlace directo, O, CH₂ o CH₂-CH₂,
- A² representa O o NH,
- A³ representa OR¹⁵ o NR¹⁶R¹⁷,
- R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son, independientemente entre sí, H o alquilo (C₁-C₆), y
- p es un número entero comprendido entre 1 y 20.

La expresión “alquilo (C₁-C₆)” debería entenderse que designa, dentro del significado de la presente invención, un grupo hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y ventajosamente de 1 a 4 átomos de carbono, en particular grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

La expresión “ciclohidrocarbonado de 5 o 6 miembros” debería entenderse que designa, dentro del significado de la presente invención, un ciclo de hidrocarburo saturado, insaturado o aromático, de 5 o 6 miembros. En particular, puede ser un anillo fenílico.

El término “arilo”, como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático que comprende preferentemente 6 a 19 átomos de carbono, y que comprende uno o más anillos condensados, tal como, por ejemplo, un grupo fenilo o naftilo. Ventajosamente, será un grupo fenilo.

El término “aril-alquilo (C₁-C₆)”, como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo arilo como se define anteriormente unido a la molécula vía un grupo alquilo (C₁-C₆) como se define anteriormente. En particular, es un grupo bencilo.

El término “alquil (C₁-C₆)-arilo”, como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo (C₁-C₆) como se define anteriormente unido a la molécula vía un grupo arilo como se define anteriormente. En particular, puede ser un grupo toliilo (CH₃Ph).

El término “halógeno” debería entenderse, dentro del significado de la presente invención, que es un átomo de flúor, bromo, cloro o yodo.

Según una forma de realización preferida, M representa un átomo de hierro Fe.

Según una forma de realización particular, n está comprendido entre 2 y 6, principalmente entre 2 y 5.

Según una forma de realización particular, R1 y R2 son, independientemente entre sí, H, OR⁴ o NR⁵R⁶.

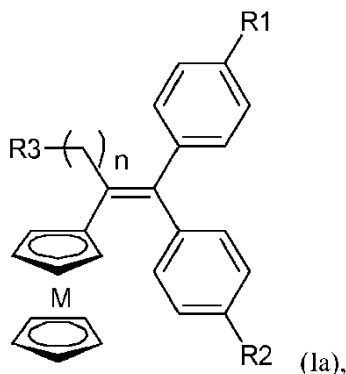
Ventajosamente, al menos uno de R1 y R2 no es hidrógeno; incluso más ventajosamente, R1 no es hidrógeno; y principalmente, tanto R1 como R2 no son hidrógeno.

En particular, al menos uno de R1 y R2 es OR⁴ o NR⁵R⁶, y el otro es principalmente H, OR⁴ o NR⁵R⁶, preferentemente OR⁴ o NR⁵R⁶.

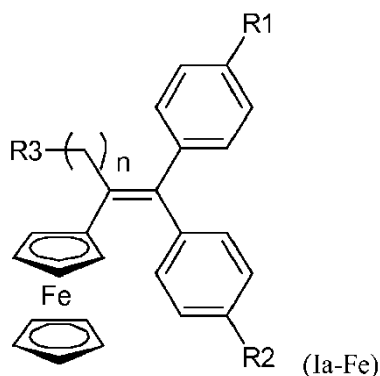
En una forma de realización preferida, al menos uno de R1 y R2 es OR⁴, y el otro es principalmente H u OR⁴, preferentemente OR⁴, con R⁴ como se define anteriormente, y principalmente con R⁴ = H.

En una forma de realización adicional, R1 y/o R2 está/están situados en la posición para en el anillo fenílico, en particular R1 está situado en la posición para en el anillo fenílico. Ventajosamente, R1 y R2 están situados en la posición para en el anillo fenílico, y entonces los compuestos de la presente invención tienen la siguiente fórmula (Ia) o preferentemente (Ia-Fe):

5



preferentemente



10

en las que n, R1, R2 y R3 son como se definen anteriormente, y principalmente siendo al menos uno de R1 y R2, y preferentemente R1 y R2, OR⁴ o NR⁵R⁶, ventajosamente OR⁴, y preferentemente OH.

15 Según una forma de realización particular, R1 y R2 son idénticos.

R3 es CO₂R⁷, OR⁸ o NR⁹R¹⁰.

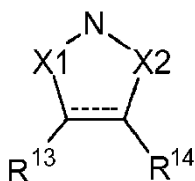
R⁷ puede ser en particular alquilo (C₁-C₆).

20

R⁸ puede ser en particular H.

Al menos uno de R⁹ y R¹⁰ pueden ser en particular, independientemente entre sí, -CO-alquilo (C₁-C₆), o R⁹ y R¹⁰ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un ciclo de la siguiente fórmula:

25

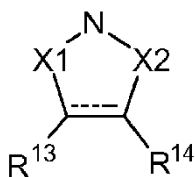


en la que -----, X1, X2, R¹³ y R¹⁴ are son como se definen anteriormente, y preferentemente al menos uno de X1 y X2 es C=O. Principalmente, X1 y X2 son, independientemente entre sí, C=O o CH-OR¹⁹, y preferentemente al menos uno de X1 y X2 es C=O, siendo el otro C=O o CH-OR¹⁹.

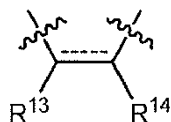
30

Según una forma de realización particular, R3 es CO₂-alquilo (C₁-C₆), OH o NR⁹R¹⁰ siendo al menos uno de R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, -CO-alquilo (C₁-C₆), o formando R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un ciclo de la siguiente fórmula:

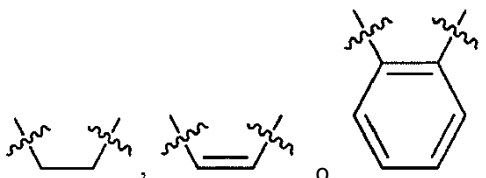
35



5 en la que ----, X1, X2, R¹³ y R¹⁴ son como se definen anteriormente, y preferentemente al menos uno de X1 y X2 es C=O. Principalmente, X1 y X2 son, independientemente entre sí, C=O o CH-OR¹⁹, y preferentemente al menos uno de X1 y X2 es C=O, siendo el otro C=O o CH-OR¹⁹.



10 puede ser en particular



15 El compuesto de la presente invención se puede seleccionar en particular a partir de los compuestos P64, P49, P189, P188, P504, P680, P632, P110, P53, P536, P537, P681, P651, P54, P697, P686, P720, P722, P723, P710, P721, P727, W2 y W3 descritos en la parte experimental más abajo, así como sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

20 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente para uso como un medicamento, en particular en el tratamiento de cáncer.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente para la fabricación de un medicamento, destinado especialmente para el tratamiento de cáncer.

25 El cáncer se puede escoger entre gliomas, melanomas (principalmente melanomas malignos uveales), retinoblastomas, cánceres de mama (principalmente cánceres de mama no dependientes de hormonas), cánceres de próstata, cánceres de pulmón (principalmente cánceres de pulmón no microcítico), cánceres ováricos, cánceres esofágicos, cánceres hepáticos, cánceres pancreáticos, cánceres de cabeza y cuello, cánceres de colon y cánceres de riñón.

30 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Esta composición farmacéutica puede incluir al menos un principio activo adicional, que puede ser en particular un agente contra el cáncer seleccionado ventajosamente de 6-mercaptapurina, fludarabina, cladribina, pentostatina, citarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, raltitrexed, irinotecán, topotecán, etopósido, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, pirarrubicina, mitoxantrona, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, busulfán, carmustina, fotemustina, estreptozocina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, procarbazona, dacarbazina, bleomicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginasa, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, triptorelina, leuprorelina, goserelina, buserelina, formestano, aminoglutetimida, anastrozol, letrozol, tamoxifeno, octreotida y lanreotida.

45 Los compuestos según la invención se pueden administrar oralmente, sublingualmente, parenteralmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intravenosamente, transdérmicamente, tópicamente o rectalmente.

50 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención a administrar oralmente, sublingualmente, parenteralmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intravenosamente, transdérmicamente, tópicamente o rectalmente, el principio activo se puede administrar en formas de dosificación unitarias, como una mezcla con vehículos farmacéuticos convencionales, a animales o a seres humanos. Las formas de dosificación unitarias adecuadas incluyen formas orales tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, y disoluciones o suspensiones orales, formas de dosificación sublinguales y bucales, formas de dosificación parenterales, subcutáneas, intramusculares, intravenosas, intranasales o intraoculares, y formas de dosificación rectales.

5 Para preparar una composición sólida en forma de un comprimido, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábiga, o similar. Los comprimidos se pueden revestir con sacarosa u otros materiales adecuados, o también se pueden procesar a fin de que tengan una actividad sostenida o retrasada y para suministrar continuamente una cantidad predeterminada de principio activo.

10 Una preparación en forma de cápsulas se obtiene mezclando el principio activo con un diluyente, e introduciendo la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blandas o duras.

Una preparación en forma de jarabes o elixires puede contener el principio activo junto con un edulcorante, un agente antiséptico, así como un agente saborizante y un colorante adecuado.

15 Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden contener el principio activo en una mezcla con agentes dispersantes o agentes humectantes, o agentes de suspensión, así como modificadores del sabor o edulcorantes.

20 Para la administración rectal, se emplean supositorios que se preparan con aglutinantes que se funden a la temperatura del recto, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para la administración parenteral, intranasal o intraocular, se usan suspensiones acuosas, disoluciones salinas isotónicas, o disoluciones estériles para inyección que contienen agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacológicamente compatibles.

25 El principio activo se puede formular además en forma de microcápsulas o nanocápsulas, opcionalmente con uno o más vehículos adecuados.

30 Los compuestos de la invención se pueden usar en dosis diarias en el intervalo de entre 0,01 mg y 1000 mg, tomadas en una única dosis una vez al día, o divididas en varias dosis individuales dadas en intervalos durante el día, por ejemplo dos veces al día en dosis iguales. La dosis diaria está ventajosamente en el intervalo de entre 5 mg y 500 mg, incluso más ventajosamente entre 10 mg y 200 mg. Puede ser necesario usar dosis fuera de estos intervalos, de una manera conocida por un experto en la materia.

35 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende:

- (i) al menos un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, y
- (ii) al menos un principio activo adicional,

40 como productos de combinación para ser administrados simultáneamente, separadamente o secuencialmente.

De hecho, para tratar el cáncer, se usan convencionalmente terapias duales o triples. El principio activo usado es ventajosamente un compuesto contra el cáncer.

45 Los ejemplos de principios activos que se pueden combinar con un compuesto de fórmula (I) en una composición según la invención incluyen, pero no se limitan a, 6-mercaptopurina, fludarabina, cladribina, pentostatina, citarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, raltitrexed, irinotecán, topotecán, etopósido, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, pirarrubicina, mitoxantrona, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, busulfán, carmustina, fotemustina, estreptozocina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, procarbazona, dacarbazina, bleomicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginasa, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, triptorelina, leuporelina, goserelina, buserelina, formestano, aminoglutetimida, anastrozol, letrozol, tamoxifeno, octreotida y lanreotida.

55 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica como se define anteriormente para uso en el tratamiento de cáncer.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente para uso como un medicamento, en particular en el tratamiento de cáncer, solo o en combinación, simultánea, separada o secuencialmente, con radiaciones ionizantes o no ionizantes, o con al menos un principio activo adicional.

60 La presente invención también se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, para la fabricación de un medicamento a administrar solo o en combinación, simultánea, separada o secuencialmente, con radiaciones ionizantes o no ionizantes, o con al menos un principio activo adicional, en particular para el tratamiento de cáncer.

65 Las radiaciones usadas pueden ser en particular rayos X o rayos gamma, radiaciones las cuales se usan

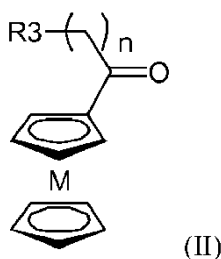
normalmente en radioterapia para el tratamiento de cáncer.

El al menos un principio activo adicional puede ser en particular un compuesto contra el cáncer seleccionado ventajosamente de 6-mercaptopurina, fludarabina, cladribina, pentostatina, citarabina, 5-fluorouracilo, gencitabina, metotrexato, raltitrexed, irinotecán, topotecán, etopósido, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, pirarrubicina, mitoxantrona, clometina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, busulfán, carmustina, fotemustina, estreptozocina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, procarbazona, dacarbazina, bleomicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginasa, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, triptorelina, leuprorelina, goserelina, buserelina, formestano, aminoglutetimida, anastrozol, letrozol, tamoxifeno, octreotida y lanreotida.

El cáncer se puede seleccionar de entre gliomas, melanomas (principalmente melanomas malignos uveales), retinoblastomas, cánceres de mama (principalmente cánceres de mama no dependientes de hormonas), cánceres de próstata, cánceres de pulmón (principalmente cánceres de pulmón no microcítico), cánceres ováricos, cánceres esofágicos, cánceres hepáticos, cánceres pancreáticos, cánceres de cabeza y cuello, cánceres de colon y cánceres de riñón.

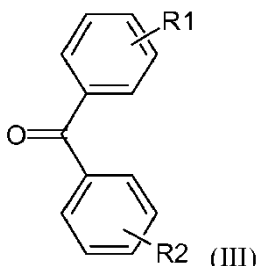
La presente invención también proporciona un primer método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, en la que R^3 es CO_2 -alquilo (C_1 - C_6) u OR^8 , con $R^8 \neq H$, que comprende las siguientes etapas:

(i) el acoplamiento de McMurry entre un compuesto de la siguiente fórmula (II):



en la que M, n y R^3 son como se definen anteriormente,

y un compuesto de la siguiente fórmula (III):



en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente,

para proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, y

(ii) opcionalmente salificar o solvatar el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (i) para dar una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Etapas (i):

El acoplamiento de McMurry se describe en particular en las siguientes publicaciones: Nakayama J. et al. Chem. Com. 1986, 12, 974-975; Top S. et al. Chem. Eur. J. 2003, 9, 5223-5236; Vessières A. et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 3937-3940; o Hillard E.A. et al. Dalton Transactions 2007, 43, 5073-5081.

El acoplamiento de McMurry emplea como reactivo un complejo de titanio que tiene un número de valencia bajo, tal como $TiCl_4$ o $TiCl_3$, en presencia de un agente reductor, tal como litio, sodio, magnesio, cinc, $LiAlH_4$, o amalgama de Zn-Cu.

Preferiblemente, la reacción de acoplamiento de McMurry se lleva a cabo en presencia de $TiCl_4$ y cinc,

preferentemente en forma de un polvo, y particularmente en presencia de piridina.

Dicho acoplamiento de McMurry puede ser seguido opcionalmente de una reacción de desprotección y/o modificación y/o funcionalización de R1, R2 y R3 mediante métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, y más particularmente descritos en los siguientes artículos: Top, S. et al. Journal of Organometallic Chemistry 1997, 541(1-2), 355-361; Hillard, E. A. et al. Dalton Transactions 2007, 43, 5073-5081; Metay, E. et al. European Journal of Organic Chemistry 2008, 25, 4304-4312; Kumar, J. et al. Chemical Communications (Cambridge, Reino Unido) 2008, 22, 2526-2528; Ferreira, A. et al. Organometallics 2009, 28, 18, 5412-5423; M. Aslam Siddiqi et al. Materials 2010, 3, 1172-1185.

Los compuestos de fórmula (III) pueden estar comercialmente disponibles, o se pueden preparar mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. En particular, 4,4'-dihidroxibenzofenona es vendida por Alfa Aesar.

Etapa (ii):

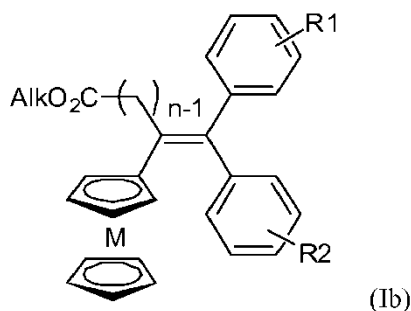
La etapa de salificación o de solvatación se puede llevar a cabo mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia, en particular mediante reacción del compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (i) con un ácido (ácido orgánico o inorgánico), base (ácido orgánico o inorgánico), o disolvente, farmacéuticamente aceptable, como se define previamente.

El disolvente puede ser principalmente el disolvente usado en la última etapa de la preparación del compuesto según la invención, en particular el disolvente usado en la etapa (i).

De este modo, las etapas (i) y (ii) se pueden llevar a cabo en una única etapa, sin aislar compuestos intermedios.

La presente invención también proporciona un segundo método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, en la que R3 es OR⁸, que comprende las siguientes etapas:

(a) reducir un compuesto de la siguiente fórmula (Ib):



en la que M, n, R1 y R2 son como se definen anteriormente, y Alk es alquilo (C₁-C₆),

para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en la que R3 es OH,

(b) opcionalmente sustituir el compuesto obtenido en la etapa (a) para dar un compuesto de fórmula (I) en la que R3 es OR⁸, con R⁸ ≠ H, y

(c) opcionalmente salificar o solvatar el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (a) o (b) para dar una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Etapa (a):

Esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor en condiciones bien conocidas para el experto en la materia. El agente reductor puede ser LiAlH₄. La reacción se puede llevar a cabo en éter dietílico como disolvente, principalmente a reflujo.

El compuesto de fórmula (Ib) se puede preparar principalmente mediante el primer método descrito anteriormente.

Etapa (b):

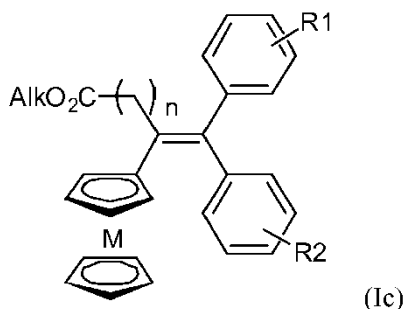
Esta etapa de sustitución se puede llevar a cabo en condiciones bien conocidas para el experto en la materia. Principalmente, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la que R³ = OH, con un compuesto de fórmula R⁸-LG, con R⁸ ≠ H y representando LG un grupo saliente, principalmente en presencia de una base.

La expresión "grupo saliente", como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo químico que se puede sustituir fácilmente por un nucleófilo durante una reacción de sustitución nucleofílica, siendo el nucleófilo en el presente caso un alcohol, es decir, una molécula que tiene un grupo OH. Tal grupo saliente puede ser en particular un átomo de halógeno o un sulfonato. El sulfonato es en particular un grupo -OSO₂-R₁₈, representando R₁₈ un grupo alquilo (C₁-C₆), arilo, aril-alquilo (C₁-C₆) o alquil (C₁-C₆)-arilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, tales como átomos de flúor. El sulfonato puede ser principalmente un mesilato (CH₃-S(O)₂O-), un triflato (CF₃-S(O)₂O-) o un tosilato (p-Me-C₆H₄-S(O)₂O-).

Etapa (c): ver la etapa (ii).

La presente invención también proporciona un tercer método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, en la que R³ es COOH, que comprende las siguientes etapas:

(1) saponificar un compuesto de la siguiente fórmula (Ic):



en la que M, n, R₁ y R₂ son como se definen anteriormente, y Alk es alquilo (C₁-C₆),

para dar un compuesto de fórmula (I) en la que R³ es COOH, y

(2) opcionalmente salificar o solvatar el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (1) para dar una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Etapa (1):

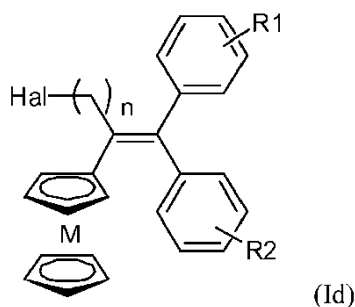
Esta etapa se puede llevar a cabo en condiciones bien conocidas por el experto en la materia. Principalmente, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de K₂CO₃.

El compuesto de fórmula (Ib) se puede preparar principalmente mediante el primer método descrito anteriormente.

Etapa (2): ver la etapa (ii).

La presente invención también proporciona un tercer método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, en la que R³ es NR⁹R¹⁰, que comprende las siguientes etapas:

(A) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula (Id):



en la que M, n, R1 y R2 son como se definen anteriormente, y Hal es un átomo de halógeno,

5 con un compuesto de fórmula $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$,

para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en la que R3 es NR^9R^{10} , y

10 (B) opcionalmente salificar o solvatar el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (A) para dar una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Etapa (A):

15 Esta etapa se puede llevar a cabo en condiciones bien conocidas por el experto en la materia, principalmente en presencia de una base tal como K_2CO_3 .

El compuesto de fórmula (Id) se puede preparar principalmente mediante una reacción de acoplamiento de McMurry como se describe anteriormente o como se describe en el siguiente artículo: Hillard et al. J. Organomet. Chem. 2007, 692, 1315-1326.

20 Etapa (B): ver la etapa (ii).

Se pueden llevar a cabo etapas de funcionalización/protección/desprotección adicionales en los procedimientos descritos anteriormente, siendo tales etapas y sus condiciones de reacción bien conocidas por el experto en la materia.

El compuesto de la invención se puede recuperar del medio de reacción mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, especialmente mediante filtración o evaporación del disolvente, especialmente a vacío. Las etapas de lavado de la capa orgánica que contiene el compuesto de la invención, y las etapas de extracción, se pueden llevar a cabo previamente.

El producto obtenido se puede purificar, si es necesario, mediante métodos de purificación convencionales bien conocidos por los expertos en la materia, tales como mediante recristalización, cromatografía de capa fina preparativa, cromatografía de líquidos de altas prestaciones (conocida normalmente como HPLC), o cromatografía en columna con gel de sílice. Ventajosamente, el método preferido es recristalización cuando el producto es cristalino, y/o cromatografía en columna con gel de sílice.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar más claramente la presente invención, pero no se han de interpretar como limitativos de su alcance.

Ejemplos

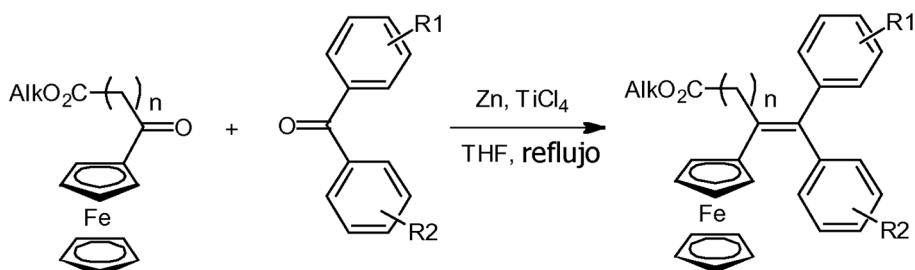
Abreviaturas usadas:

| | | |
|----|------|--|
| 45 | CI | Ionización química |
| | DCM | Diclorometano |
| | DMF | Dimetilformamida |
| | DMSO | Dimetilsulfóxido |
| | EI | Ionización electrónica |
| 50 | ESI | Ionización por electropulverización |
| | Et | Etilo |
| | HRMS | Espectrometría de masas de alta resolución |
| | IR | Infrarrojo |
| | Me | Metilo |
| 55 | MS | Espectrometría de masas |
| | RMN | Resonancia magnética nuclear |

PE Éter de petróleo
 THF Tetrahidrofurano
 TLC Cromatografía de capa fina

5 Ejemplo 1: Preparación de compuestos de la invención

1.1. Preparación de derivados de éster



10

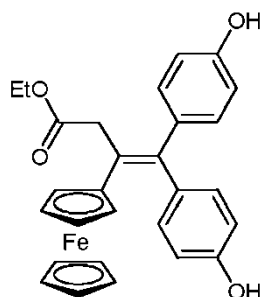
con Alk = alquilo (C₁-C₆) y n, R1 y R2 como se definen anteriormente.

Protocolo General (reacción de McMurry):

15 Se añadió gota a gota cloruro de titanio a una suspensión de polvo de cinc en THF seco a 10°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se preparó una segunda disolución disolviendo la cetona correspondiente (equimolar) en THF seco. Esta última disolución se añadió gota a gota a la primera disolución, y después se continuó el reflujo durante 2 horas o más. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se agitó con agua y diclorometano. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico diluido hasta que desapareció el color oscuro,
 20 y se decantó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y la combinación de las capas orgánicas se secó sobre sulfato de magnesio. Tras concentrar a presión reducida, el producto bruto se cromatografió en una columna de gel de sílice con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo como el eluyente.

25

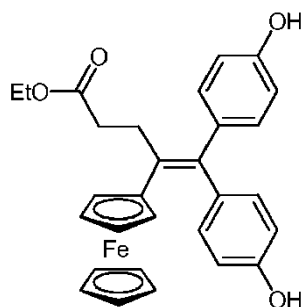
3-Eno-3-ferrocenil-4,4-bis-(4-hidroxifenil)-butanoato de etilo, P64.



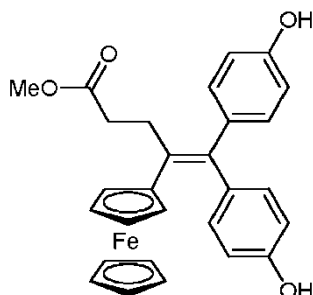
30

Rendimiento: 40%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₃), 3,65 (s, 2 H, CH₂), 3,93 (t, J = 2,0 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂O) 4,11 (t, J = 2,0 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,17 (s, 5 H, Cp), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 8,31 (s, 1 H, OH), 8,33 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 15,3 (CH₃), 44,1 (CH₂), 61,5 (CH₂), 69,5 (2CH C₅H₄), 70,6 (5 CH Cp), 70,7 (2 CH C₅H₄), 88,8 (C C₅H₄), 116,5 (2 CH C₆H₄), 116,6 (2 CH C₆H₄), 128,9 (C), 131,8 (2 CH C₆H₄), 132,4 (2 CH C₆H₄), 137,2 (C), 137,3 (C), 142,8 (C), 157,7 (2 C), 173,2 (CO). IR (KBr, v cm⁻¹): 3361 (OH), 2933, 2986, 3035 (CH₂, CH₃), 1682 (CO). MS (CI, NH₃) m/z: 483 [M+H]⁺, 500 [M+NH₄]⁺. HRMS (CI, NH₃, C₂₈H₂₇FeO₄: [M+H]⁺) calc.: 483,1259, encontrado: 483,1265. Anal. Calc. para C₂₈H₂₆FeO₄: C, 69,72; H, 5,43. Encontrado: C, 69,63; H, 5,45.

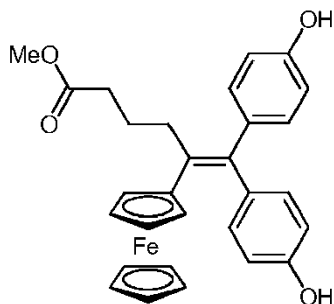
35

4-Eno-4-ferrocenil-5,5-bis-(4-hidroxifenil)-pentanoato de etilo, P49

5 Rendimiento: 51%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₃), 2,44 (t, J = 8,2 Hz, 2 H, CH₂), 2,98 (t, J = 8,2 Hz, 2 H, CH₂), 3,99 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2 H, CH₂O), 4,12 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,18 (s, 5 H, Cp), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 8,26 (s, 1 H, OH), 8,32 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 14,6 (CH₃), 30,9 (CH₂), 35,4 (CH₂), 60,6 (CH₂), 68,8 (2 CH C₅H₄), 69,9 (5 CH Cp), 70,0 (2 CH C₅H₄), 88,1 (C C₅H₄), 115,8 (2 CH C₆H₄), 116,0 (2 CH C₆H₄), 131,2 (2 CH C₆H₄), 131,8 (2 CH C₆H₄), 133,5 (C), 136,7 (C), 137,2 (C), 140,2 (C), 156,8 (2 C), 173,3 (CO). IR (KBr, v cm⁻¹): 3330, 3396 (OH), 2986, 3026, 3058, 3094 (CH₂, CH₃), 1690 (CO). MS (EI, 70 eV) m/z: 496 [M]⁺, 451 [M-OEt]⁺, 431 [M-Cp]⁺, 121 [FeCp]⁺. HRMS (EI, 70 eV, C₂₉H₂₈FeO₄: [M]⁺) calc.: 496,1337, encontrado: 496,1331. Anal. Calc. para C₂₉H₂₈FeO₄: C, 70,17; H, 5,68. Encontrado: C, 69,89; H, 5,66.

15 4-Eno-4-ferrocenil-5,5-bis-(4-hidroxifenil)-pentanoato de metilo, P189.

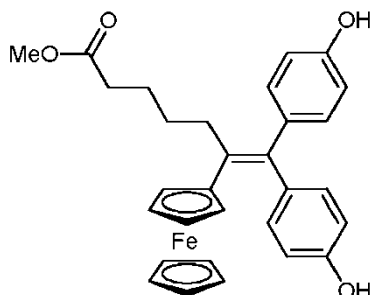
20 Rendimiento: 94%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 2,46 (t, J = 8,2 Hz, 2 H, CH₂), 2,98 (t, J = 8,2 Hz, 2 H, CH₂), 3,43 (s, 3 H, CH₃), 3,98 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,12 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,18 (s, 5 H, Cp), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 8,29 (s, 1 H, OH), 8,35 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 31,7 (CH₂), 35,9 (CH₂), 52,3 (CH₃), 68,6 (2 CH C₅H₄), 70,6 (5 CH Cp), 70,7 (2 CH C₅H₄), 88,8 (C C₅H₄), 116,6 (2 CH C₆H₄), 116,8 (2 CH C₆H₄), 131,9 (2 CH C₆H₄), 132,5 (2 CH C₆H₄), 134,2 (C), 137,4 (C), 137,9 (C), 141,1 (C), 157,6 (2 C), 174,4 (CO). IR (KBr, v cm⁻¹): 3393 (OH), 3098, 3031, 2953 (CH₂, CH₃), 1698 (CO). MS (EI, 70 eV) m/z: 482 [M]⁺, 451 [M-OMe]⁺, 121 [CpFe]⁺. HRMS (FAB, C₂₈H₂₆FeO₄: [M]⁺) calc.: 482,1181, encontrado: 482,1196. Anal. Calc. para C₂₈H₂₆FeO₄: C, 69,72; H, 5,43. Encontrado: C, 69,79; H, 5,56.

30 5-Eno-5-ferrocenil-6,6-bis-(4-hidroxifenil)-hexanoato de metilo, P188.

35 Rendimiento: 12%. RMN ¹H (DMSO D₆): δ 1,63-1,78 (m, 2 H, CH₂), 2,23 (t, J = 8,2 Hz, 2 H, CH₂), 3,31-3,39 (m, 2 H, CH₂), 3,57 (s, 3 H, CH₃), 3,89 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,11 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,13 (s, 5 H, Cp), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, C₆H₄), 9,30 (s, 1 H, OH), 9,34 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (DMSO D₆): δ 26,4 (CH₂), 34,2 (CH₂), 34,3 (CH₂), 52,1

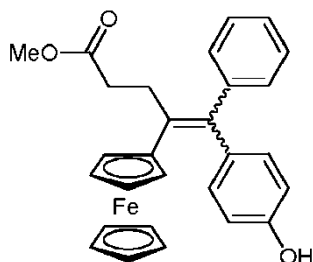
(CH₃), 68,7 (2 CH C₅H₄), 69,6 (2 CH C₅H₄), 69,9 (5 CH Cp), 87,6 (C C₅H₄), 115,9 (2 x 2 CH C₆H₄), 130,8 (2 CH C₆H₄), 131,3 (2 CH C₆H₄), 133,9 (C), 136,1 (C), 136,5 (C), 139,3 (C), 156,5 (C), 156,6 (C), 174,1 (CO). IR (KBr, v cm⁻¹): 3420 (OH), 3028, 2948 (CH₂, CH₃), 1706, 1693 (CO). MS (Cl, NH₃) m/z: 497 [M+H]⁺, 514 [M+NH₄]⁺. HRMS (Cl, NH₃, C₂₉H₂₉FeO₄: [M+H]⁺) calc.: 497,1416, encontrado: 497,1430. Anal. Calc. para C₂₉H₂₈FeO₄: C, 70,17; H, 5,68. Encontrado: C, 69,96; H, 5,71.

6-Eno-6-ferrocenil-7,7-bis-(4-hidroxifenil)-heptanoato de metilo, P504.

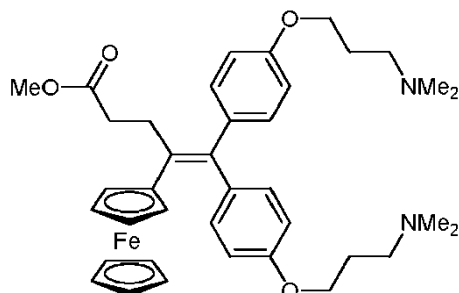


Rendimiento: 39%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,49-1,60 (m, 4 H, CH₂), 2,21 (t, J = 6,8 Hz, 2 H, CH₂), 2,67 (t, J = 7,4 Hz, 2 H, CH₂), 3,63 (s, 3 H, CH₃), 3,97 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,11 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,17 (s, 5 H, Cp), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 8,24 (s, 1 H, OH), 8,28 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 26,5 (CH₂), 31,6 (CH₂), 34,8 (CH₂), 35,8 (CH₂), 52,2 (CH₃), 69,4 (2 CH C₅H₄), 70,7 (5 CH Cp), 70,8 (2 CH C₅H₄), 89,2 (C C₅H₄), 116,5 (2 CH C₆H₄), 116,6 (2 CH C₆H₄), 132,1 (2 CH C₆H₄), 132,5 (2 CH C₆H₄), 133,1 (C), 135,8 (C), 137,9 (C), 138,2 (C), 156,5 (C), 157,5 (C), 180,5 (CO). MS (ESI) m/z: 510 [M]⁺, 271, 143, 83. HRMS (ESI, C₃₀H₃₀FeO₄: [M]⁺) calc.: 510,1493, encontrado: 510,1509.

4-Eno-4-ferrocenil-5-(4-hidroxifenil)-5-fenil-pentanoato de metilo, P680.

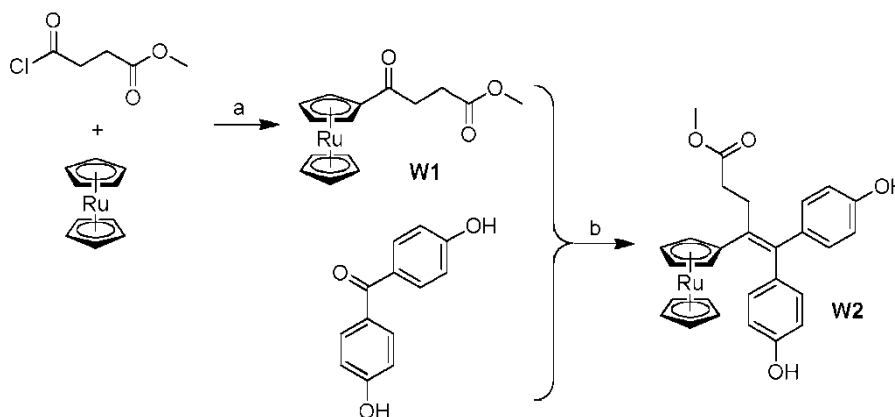


Los isómeros Z y E se separaron mediante HPLC preparativa (fase inversa con acetonitrilo/agua 90/10 como el eluyente), pero se convirtieron totalmente en la mezcla 50/50 en menos de 12 horas. Se usó como una mezcla 50/50 de isómeros Z y E para los ensayos. Rendimiento: 36%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 2,43-2,536 (m, 2 H, CH₂), 2,87-3,05 (m, 2 H, CH₂), 3,60 y 3,61 (s, 3 H, CH₃), 3,92 y 3,99 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,11 y 4,15 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,18 y 4,19 (s, 5 H, Cp), 6,76 y 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,90-7,44 (m, 7 H, C₆H₄), 8,34 y 8,39 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 31,1 (CH₂), 35,8 y 35,9 (CH₂), 52,3 (CH₃), 69,7 (2 CH C₅H₄), 70,7 (5 CH Cp + 2 CH C₅H₄), 88,1 y 88,2 (C C₅H₄), 116,7 y 116,9 (2 CH C₆H₄), 127,8 y 127,9 (CH C₆H₅), 129,7 y 130,0 (2 CH_{arom}), 130,7 y 131,3 (2 CH_{arom}), 131,9 y 132,4 (2 CH_{arom}), 134,9 y 135,3 (C), 136,8 y 137,0 (C), 141,0 (C), 146,3 y 146,7 (C), 157,7 (C), 174,3 y 174,4 (CO). MS (Cl, NH₃) m/z: 467 [M+H]⁺, 484 [M+NH₄]⁺. HRMS (ESI, C₂₈H₂₆FeO₃: [M]⁺) calc.: 466,1231, encontrado: 466,1235.

5,5-Bis-[4-(3-dimetilaminopropoxi)fenil]-4-eno-4-ferrocenil-pentanoato de metilo, P632.5 Protocolos para la preparación de diaminas de tipo P632:

Se disolvió P189 (2,23 g) en 50 ml de DMF, y se añadió en porciones hidruro de sodio (0,74 g). La mezcla se agitó y después se añadió hidrocloreto de cloruro de 3-dimetilamino-1-propilo (1,10 g). La mezcla se puso a reflujo toda la noche, se enfrió, y, tras la adición de 3 ml de etanol se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con una mezcla de éter dietílico y agua, y después se decantó. La capa orgánica se lavó dos veces con una disolución acuosa diluida de hidróxido de sodio, después con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetona/trietilamina 10/1 como el eluyente para dar P632 como un aceite, con un 67% de rendimiento.

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,99-2,13 (m, 4 H, 2 CH₂), 2,36 (s, 6 H, NMe₂), 2,38 (s, 6 H, NMe₂), 2,44-2,65 (m, 6 H, 2 CH₂N + CH₂), 2,95-3,04 (m, 2 H, CH₂), 3,72 (s, 3 H, OCH₃), 4,00 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 4,05 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, 2 CH₂O) 4,10 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, 2 CH₂O), 4,17 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 4,21 (s, 5 H, Cp), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄).
 20 RMN ¹³C (acetona D₆): δ 29,0 (2 CH₂), 31,7 (CH₂), 35,8 (CH₂), 46,5 (2 NMe₂), 52,3 (OCH₃), 57,6 (2 CH₂N), 67,4 (2 CH₂O) 69,7 (2 CH C₅H₄), 70,7 (5 CH Cp + 2 CH C₅H₄), 88,5 (C C₅H₄), 115,6 (2 CH C₆H₄), 115,9 (2 CH C₆H₄), 131,9 (2 CH C₆H₄), 132,4 (2 CH C₆H₄), 134,7 (C), 138,3 (C), 138,7 (C), 140,5 (C), 159,5 (2 C). IR (KBr, ν cm⁻¹): 3091, 3031, 2953, 2857, 2811, 2761 (CH₂, CH₃), 1737 (CO). MS (EI, 70 eV) m/z: 652 [M]⁺, 86 [CH₂CH₂CH₂NMe₂]⁺, 58 [CH₂NMe₂]⁺. HRMS (ESI, C₃₈H₄₈FeN₂O₄: [M]⁺) calc.: 652,2963, encontrado: 652,2952.



25 Síntesis de 4-oxo-4-rutenocetilbutanoato de metilo (W1). (Preparado según M. Aslam Siddiqi et al. Materials 2010, 3, 1172-1185). Se añadió lentamente AlCl₃ (0,8 g, 6 mmoles) a la disolución de rutenoceno (1,3 g, 6 mmoles) en 15 ml de DCM. Se añadió gota a gota 0,34 ml de 4-cloro-4-oxobutanoato de metilo (6 mmoles) a la primera disolución, y la mezcla resultante se agitó durante 12 h. Después, la reacción se paralizó mediante agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc (6:1) para dar 4-oxo-4-rutenocetil-butanoato de metilo como un sólido amarillo claro 0,9 g, rendimiento 43%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,64 (t, J = 6,7 Hz, 2H, CH₂), 2,98 (t, J = 6,7 Hz, 2H, CH₂), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 4,62 (s, 5H, C₅H₅), 4,78 (t, J = 3,0 Hz, 2H, C₅H₄), 5,13 (t, J = 3,0 Hz, 2H, C₅H₄).

40 Síntesis de 4-eno-5,5-bis-(4-hidroxifenil)-4-rutenocetil-pentanoato de metilo (W2). Se añadió gota a gota TiCl₄ (0,6 ml, 5,5 mmoles) a una suspensión de polvo de cinc (0,6 g, 9,2 mmoles) en 8 ml de THF a 0°C. La mezcla gris oscura obtenida se calentó a reflujo durante 2 h. Una disolución de THF (8 ml) que contiene 4,4'-dihidroxibenzofenona (0,65 g, 3 mmoles) y 4-oxo-4-rutenocetilbutanoato de metilo (0,47 g, 1,36 mmoles) se añadió gota a gota a la primera disolución, y la mezcla resultante se calentó durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se acidificó mediante adición de HCl diluido. La capa acuosa se extrajo con

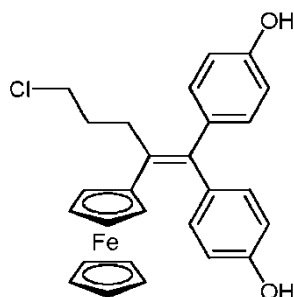
EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc (2:1) para dar 4-eno-5,5-bis-(4-hidroxifenil)-4-rutenocetil-pentanoato de metilo como un sólido amarillo claro 613 mg, rendimiento 85%. RMN ¹H (300 MHz, acetona-*d*₆) δ 2,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂), 2,66 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂), 3,56 (s, 3H, OCH₃), 4,34 (t, *J* = 3,0 Hz, 2H, C₅H₄), 4,39 (t, *J* = 3,0 Hz, 2H, C₅H₄), 4,54 (s, 5H, C₅H₅), 6,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C₆H₄), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C₆H₄), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C₆H₄), 6,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, C₆H₄), 8,21 (s, 1H, OH), 8,28 (s, 1H, OH); RMN ¹³C (75 MHz, acetona-*d*₆) δ 32,4 (CH₂), 35,1 (CH₂), 51,5 (OCH₃), 70,4 (2 CH C₅H₄), 71,8 (5 CH C₅H₅), 72,8 (2 CH C₅H₄), 93,4 (C C₅H₄), 115,9 (2 CH C₆H₄), 115,5 (2 CH C₆H₄), 131,9 (2 CH, C₆H₄), 131,1 (2 CH, C₆H₄), 132,3 (2 C C=C), 136,8 (C C₆H₄), 140,7 (C C₆H₄), 156,9 (C C₆H₄), 156,7 (C C₆H₄), 173,8 (C CO).

1.2. Preparación de derivados halogenados (ejemplos comparativos)

Protocolo:

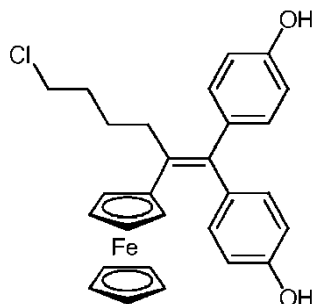
Los compuestos clorados y bromados se han preparado basándose en el protocolo de McMurry como se describe anteriormente para los derivados de éster, partiendo de las cetonas cloradas y bromadas correspondientes.

5-Cloro-2-ferrocenil-1,1-bis-(4-hidroxifenil)-pent-1-eno, P687.

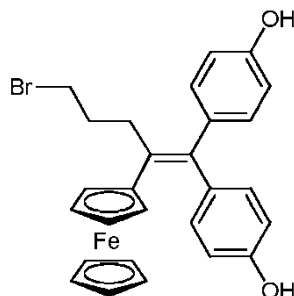


Rendimiento: 68%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,89-2,02 (m, 2 H, CH₂), 2,84 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H, CH₂), 3,54 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H, CH₂), 4,00 (t, *J* = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 4,12 (t, *J* = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 4,17 (s, 5 H, Cp), 6,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 7,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 8,29 (s, 1 H, OH), 8,34 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 33,8 (CH₂), 35,1 (CH₂), 46,7 (CH₂Cl), 69,5 (2 CH C₅H₄), 70,6 (5CH Cp), 70,7 (2 CH C₅H₄), 89,1 (C C₅H₄), 116,5 (2 CH C₆H₄), 116,7 (2 CH C₆H₄), 132,0 (2 CH C₆H₄), 132,5 (2 CH C₆H₄), 134,7 (C), 137,6 (C), 138,0 (C), 140,7 (C), 157,5 (C). IR (KBr, v cm⁻¹): 3433 (OH), 3085, 2951, 2868 (CH, CH₂). MS (Cl, NH₃) *m/z*: 473 [M+H]⁺. HRMS (ESI, C₂₇H₂₅ClFeO₂: [M]⁺) calc.: 472,0892, encontrado: 472,0887.

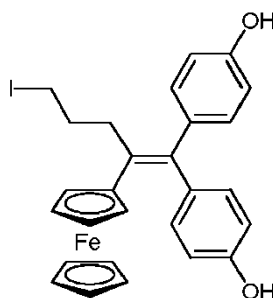
6-Cloro-2-ferrocenil-1,1-bis-(4-hidroxifenil)-hex-1-eno, P719.



Rendimiento: 60%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,61-1,74 (m, 4 H, CH₂-CH₂); 2,69 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H, CH₂-C=C); 3,50 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H, CH₂Cl); 3,96 (t, *J* = 1,9 Hz, 2 H, H C₅H₄); 4,09 (t, *J* = 1,9 Hz, 2 H, H C₅H₄); 4,15 (s, 5 H, HCp); 6,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄); 6,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄); 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄); 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄); 8,28 (s, 1 H, OH); 8,32 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 28,4 (CH₂); 33,0 (CH₂); 34,2 (CH₂); 45,3(CH₂Cl); 68,4 (2 CH C₅H₄); 69,6 (5 CH Cp); 69,7 (2 CH C₅H₄); 87,9 (C C₅H₄); 115,5 (2 CH C₆H₄); 115,6 (2 CH C₆H₄); 131,0 (2 CH C₆H₄); 131,5 (2 CH C₆H₄); 134,5 (C); 136,7 (C); 137,0 (C); 139,2 (C); 156,4 (C), 156,5 (C). IR (KBr, v cm⁻¹): 3419 (OH), 2987, 2952, 2863 (CH, CH₂). MS (EI, 70 eV) *m/z*: 486 [M]⁺, 421, 343, 286, 186. HRMS (ESI, C₂₈H₂₇ClFeO₂: [M]⁺) calc.: 486,1049, encontrado: 486,1058.

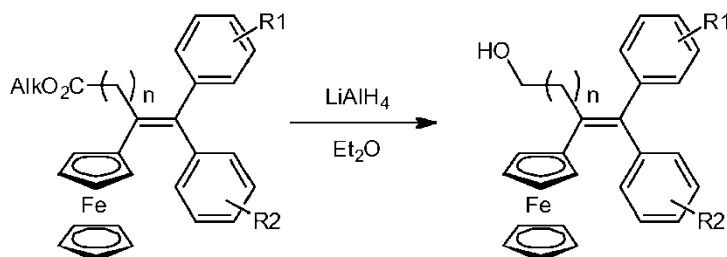
5-Bromo-2-ferrocenil-1,1-bis-(4-hidroxifenil)-pent-1-eno, P528.

- 5 Rendimiento: 71%. RMN ^1H (acetona D_6): δ 1,96-2,10 (m, 2 H, CH_2), 2,83 (t, $J = 7,9$ Hz, 2 H, CH_2), 3,38-3,49 (m, 2 H, CH_2Br), 3,99 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H, CH C_5H_4), 4,11 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H, CH C_5H_4), 4,17 (s, 5 H, Cp), 6,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 8,73 (s, 1 H, OH), 8,77 (s, 1 H, OH). RMN ^{13}C (acetona D_6): δ 35,1 (CH_2), 35,3 (CH_2), 35,8 (CH_2), 69,5 (2 CH C_5H_4), 70,6 (5CH Cp), 70,7 (2 CH C_5H_4), 89,2 (C C_5H_4), 116,5 (2 CH C_6H_4), 116,8 (2 CH C_6H_4), 132,0 (2 CH C_6H_4), 132,5 (2 CH C_6H_4), 134,6 (C), 137,6 (C), 138,0 (C), 140,8 (C), 157,6 (2 C). MS (EI, 70 eV) m/z : 516 $[\text{M}]^+$, 437, 371, 343, 286. HRMS (ESI, $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{BrFeO}_2$: $[\text{M}]^+$ calc.: 516,0387, encontrado: 516,0405.

2-Ferrocenil-1,1-bis-(4-hidroxifenil)-5-yodo-pent-1-eno, P615.

- 15 El compuesto bromado P528 se calentó a reflujo durante tres horas en acetona de grado técnico en presencia de 23 equivalentes de yoduro de potasio. Tras concentrar a presión reducida, se añadieron éter dietílico y agua, y la mezcla se decantó. La capa acuosa se extrajo, y la combinación de las capas orgánicas se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para producir P615 con rendimiento cuantitativo.

- 20 RMN ^1H (acetona D_6): δ 1,95-2,06 (m, 2 H, CH_2), 2,81 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H, CH_2), 3,21 (m, 3 H, CH_2), 4,01 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H, CH C_5H_4), 4,11 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H, CH C_5H_4), 4,18 (s, 5 H, Cp), 6,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 7,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 8,30 (s, 1 H, OH), 8,35 (s, 1 H, OH). RMN ^{13}C (acetona D_6): δ 30,9 (CH_2), 36,0 (CH_2), 37,4 (CH_2), 69,4 (2 CH C_5H_4), 70,5 (5CH Cp), 70,6 (2 CH C_5H_4), 89,2 (C C_5H_4), 116,5 (2 CH C_6H_4), 116,8 (2 CH C_6H_4), 131,9 (2 CH C_6H_4), 132,5 (2 CH C_6H_4), 134,3 (C), 137,5 (C), 137,9 (C), 140,8 (C), 157,5 (C). MS (EI, 70 eV) m/z : 564 $[\text{M}]^+$, 436 $[\text{M}-\text{HI}]^+$. HRMS (ESI, $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FeIO}_2$: $[\text{M}]^+$ calc.: 564,0249, encontrado: 564,0236.

30 1.3. Preparación de derivados de alcohol

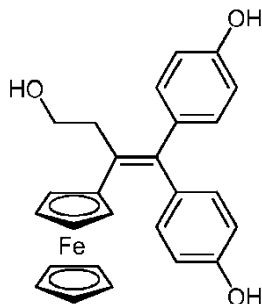
- 35 con Alk = alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y n, R1 y R2 como se definen anteriormente.

Protocolo general (reducción del derivado de éster):

En un matraz que contiene éter dietílico se añadió lentamente en porciones, con agitación, hidruro de litio y

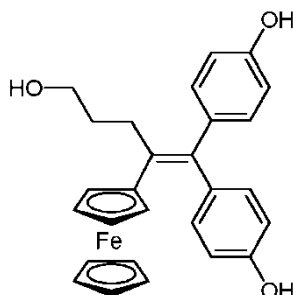
aluminio. Se añadió lentamente el éster correspondiente, disuelto en THF seco, y después la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. La agitación se continuó a temperatura ambiente toda la noche, después se añadió gota a gota acetato de etilo, después etanol, después agua. La mezcla se vertió en una disolución de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó bajo sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida.

2-Ferrocenil-1,1-bis-(4-hidroxifenil)-4-hidroxi-but-1-eno, P110.



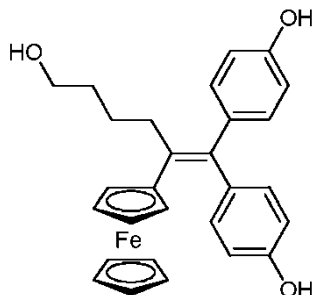
Rendimiento: 71%. RMN ^1H (acetona D_6): δ 2,98-3,08 (m, 2 H, CH_2), 3,62-3,74 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{O} + \text{OH}$), 4,08 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H, CH C_5H_4), 4,18 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H, CH C_5H_4), 4,25 (s, 5 H, Cp), 6,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, H_{arom}), 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, H_{arom}), 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, H_{arom}), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, H_{arom}), 8,33 (s, 1 H, OH), 8,39 (s, 1 H, OH). RMN ^{13}C (acetona D_6): δ 39,5 (CH_2), 62,9 (CH_2O), 68,6 (2 CH C_5H_4), 69,8 (5CH Cp), 70,1 (2 CH C_5H_4), 88,8 (C C_5H_4), 115,7 (2 CH_{arom}), 115,9 (2 CH_{arom}), 131,2 (2 CH_{arom}), 131,8 (2 CH_{arom}), 137,0 (C), 137,3 (C), 140,6 (C), 145,8 (C), 156,7 (C), 156,8 (C). MS (EI, 70 eV) m/z : 440 [M] $^+$, 375 [M-Cp] $^+$, 121 [CpFe] $^+$. Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FeO}_3$: C, 70,92; H, 5,49. Encontrado: C, 70,64; H, 5,55.

2-Ferrocenil-1,1-bis-(4-hidroxifenil)-5-hidroxi-pent-1-eno, P53.



Rendimiento: 82%. RMN ^1H (acetona D_6): δ 1,72-1,85 (m, 2 H, CH_2), 2,82 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H, CH_2), 3,51-3,60 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{O} + \text{OH}$), 4,10 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H, CH C_5H_4), 4,17 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H, CH C_5H_4), 4,23 (s, 5 H, Cp), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 8,32 (s, 1 H, OH), 8,35 (s, 1 H, OH). RMN ^{13}C (acetona D_6): δ 32,7 (CH_2), 35,6 (CH_2), 63,3 (CH_2O), 69,4 (2 CH C_5H_4), 70,6 (5CH Cp), 70,8 (2 CH C_5H_4), 89,3 (C C_5H_4), 116,5 (2 CH C_6H_4), 116,6 (2 CH C_6H_4), 132,0 (2 CH C_6H_4), 132,5 (2 CH C_6H_4), 136,0 (C), 138,0 (C), 138,3 (C), 139,9 (C), 157,3 (C), 157,4 (C). IR (KBr, v cm^{-1}): 3433, 3519, 3560 (OH), 2887, 2955, 3222 (CH_2). MS (EI, 70 eV) m/z : 454 [M] $^+$, 389 [M-Cp] $^+$, 121 [FeCp] $^+$. HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeO}_3$: [M] $^+$) calc.: 454,1232, encontrado: 454,1237.

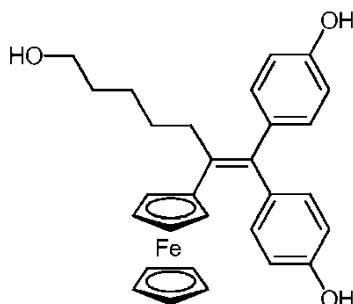
2-Ferrocenil-1,1-bis-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-hex-1-eno, P536.



Rendimiento: 100%. RMN ^1H (acetona D_6): δ 1,24-1,36 (m, 2 H, CH_2), 1,36-1,50 (m, 2 H, CH_2), 2,52 (t, $J = 7,9$

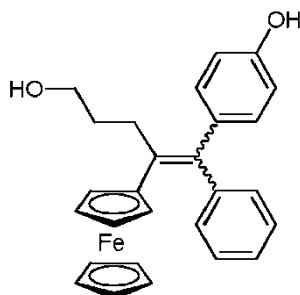
Hz, 2 H, CH₂), 3,20-3,37 (m, 2 H, CH₂O) 3,80 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 3,92 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 3,98 (s, 5 H, Cp), 6,57 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H_{arom}), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, H_{arom}), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H_{arom}), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, H_{arom}), 8,09 (s, 1 H, OH), 8,12 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 27,9 (CH₂), 33,8 (CH₂), 35,3 (CH₂), 62,3 (CH₂O) 68,6 (2 CH C₅H₄), 69,9 (5CH Cp), 70,1 (2 CH C₅H₄), 88,5 (C C₅H₄), 115,8 (2 CH_{arom}), 115,8 (2 CH_{arom}), 131,3 (2 CH_{arom}), 131,8 (2 CH_{arom}), 135,4 (C), 137,2 (C), 137,5 (C), 139,1 (C), 156,6 (C), 156,7 (CMS (Cl, NH₃) m/z: 469 [M+H]⁺.

2-Ferrocenil-1,1-bis-(4-hidroxifenil)-7-hidroxi-hept-1-eno, P537.



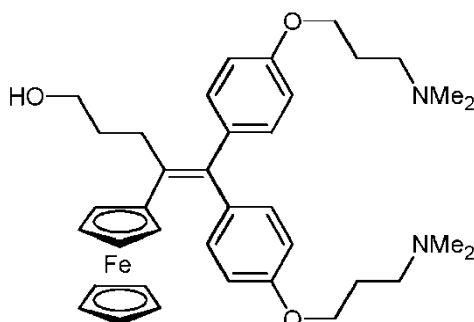
Rendimiento: 100%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,09-1,22 (m, 2 H, CH₂), 1,22-1,49 (m, 4 H, 2CH₂), 2,50 (t, J = 8,0 Hz, 2 H, CH₂), 3,30-3,39 (m, 2 H, CH₂), 3,78 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 3,92 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 3,98 (s, 5 H, Cp), 6,57 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, CH_{arom}), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, CH_{arom}), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, CH_{arom}), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, CH_{arom}), 8,08 (s, 1 H, OH), 8,11 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 26,9 (CH₂), 31,4 (CH₂), 33,6 (CH₂), 35,6 (CH₂), 62,5 (OCH₂), 68,6 (2CH C₅H₄), 69,9 (5CH Cp), 70,0 (2CH C₅H₄), 88,6 (C C₅H₄), 115,8 (2 CH_{arom}), 115,8 (2 CH_{arom}), 131,3 (2 CH_{arom}), 131,8 (2 CH_{arom}), 135,4 (C), 137,2 (C), 137,5 (C), 139,0 (C), 156,6 (C), 156,7 (C). MS (Cl, NH₃) m/z: 483 [M+H]⁺, 500 [M+NH₄]⁺.

2-Ferrocenil-1-(4-hidroxifenil)-5-hidroxi-1-fenil-pent-1-eno, P681.

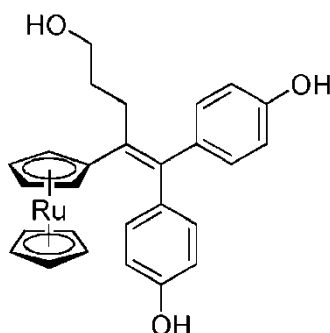


La reacción se realizó partiendo de la mezcla 50/50 de los isómeros Z y E de P680. Los isómeros se separaron mediante HPLC preparativa (fase inversa con acetonitrilo/agua 80/20 como el eluyente) pero se convirtió lentamente en la mezcla 50/50.

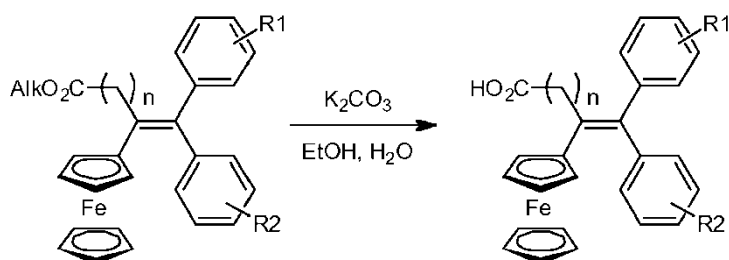
Rendimiento: 86%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,65-1,80 (m, 2 H, CH₂), 2,65-2,80 (m, 2 H, CH₂), 3,41-3,54 (m, 3 H, CH₂O + OH), 3,97 y 4,05 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 4,08 y 4,12 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 4,16 y 4,17 (s, 5 H, Cp), 6,77 y 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,89-7,42 (m, 7 H, H_{arom}), 8,32 y 8,34 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 32,6 (CH₂), 35,6 (CH₂), 63,2 (CH₂O) 69,5 (2 CH C₅H₄), 70,7 (5 CH Cp), 70,9 (2 CH C₅H₄), 88,7 (C C₅H₄), 116,7 (2 CH C₆H₄), 127,6 (CH C₆H₅), 129,7 y 129,8 (2 CH_{arom}), 130,9 y 131,4 (2 CH_{arom}), 132,0 y 132,4 (2 CH_{arom}), 136,7 y 137,0 (C), 137,5 y 137,8 (C), 139,4 y 139,8 (C), 146,8 (C), 157,5 y 157,6 (C). MS (Cl, N₃) m/z: 439 [M+H]⁺. HRMS (ESI, C₂₇H₂₆FeO₂: [M]⁺) calc.: 438,1282, encontrado: 438,1288.

1,1-Bis[4-(3-dimetilaminopropoxi)fenil]-2-ferrocenil-5-hidroxipent-1-eno, P651.

5 Rendimiento: 96%. RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,61-1,75 (m, 2 H, CH_2), 1,85-2,00 (m, 4 H, 2 CH_2), 2,23 (s, 6 H, NMe_2), 2,24 (s, 6 H, NMe_2), 2,39-2,50 (m, 4 H, 2 CH_2N), 2,69 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, CH_2), 3,48 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H, CH_2O) 3,92 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H, $\text{CH C}_5\text{H}_4$), 3,93-4,02 (m, 4 H, 2 CH_2O) 4,05 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H, $\text{CH C}_5\text{H}_4$), 4,10 (s, 5 H, Cp), 6,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 6,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4), 7,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, C_6H_4). RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 27,8 (2 CH_2), 31,1 (CH_2), 34,0 (CH_2), 45,8 (2 NMe_2), 56,7 (2 CH_2N), 62,7 (10 (CH_2OH), 66,3 (CH_2O) 66,4 (CH_2O) 68,4 (2 $\text{CH C}_5\text{H}_4$), 69,4 (5 CH Cp), 69,3 (2 $\text{CH C}_5\text{H}_4$), 87,7 (C C_5H_4), 114,4 (2 $\text{CH C}_6\text{H}_4$), 114,6 (2 $\text{CH C}_6\text{H}_4$), 130,9 (2 $\text{CH C}_6\text{H}_4$), 131,3 (2 $\text{CH C}_6\text{H}_4$), 134,6 (C), 137,3 (C), 137,6 (C), 138,3 (C), 157,6 (C), 157,7 (C). MS (EI, 70 eV) m/z : 624 $[\text{M}]^+$, 86 $[(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2]^+$, 58 $[\text{CH}_2\text{NMe}_2]^+$. HRMS (ESI, $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{FeN}_2\text{O}_3$: $[\text{M}]^+$ calc.: 624,3014, encontrado: 624,3004.

15 1,1-bis-(4-hidroxifenil)-5-hidroxi-2-rutenoceni-pent-1-eno, W3.

20 Se añadió lentamente LiAlH_4 (0,12 g, 3,2 mmoles) a una disolución de 4-eno-5,5-bis-(4-hidroxifenil)-4-rutenoceni-pentanoato de metilo (W2) (0,3 g, 0,6 mmoles) en 10 ml de THF. La mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 12 h, y después la reacción se paralizó mediante agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1) para dar 1,1-bis-(4-hidroxifenil)-5-hidroxi-2-rutenoceni-pent-1-eno como un sólido amarillo claro 0,2 g, rendimiento 70%. RMN ^1H (300 MHz, acetona- d_6) δ 1,75 (m, 2H, CH_2), 2,53 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H, CH_2), 3,50 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H, OCH_2), 3,58 (t, $J = 6$ Hz, 1H, OH), 4,45 (s, 4H, C_5H_4), 4,61 (s, 5H, C_5H_5), 6,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, C_6H_4), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, C_6H_4), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, C_6H_4), 7,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, C_6H_4), 8,36 (s, 1H, OH), 8,40 (s, 1H, OH); RMN ^{13}C (75 MHz, acetona- d_6) δ 33,4 (CH_2), 34,7 (CH_2), 62,6 (CH_2), 70,3 (2 $\text{CH C}_5\text{H}_4$), 71,8 (5 $\text{CH C}_5\text{H}_5$), 72,8 (2 $\text{CH C}_5\text{H}_4$), 93,9 (C C_5H_4), 115,6 (2 $\text{CH C}_6\text{H}_4$), 115,79 (2 $\text{CH C}_6\text{H}_4$), 131,2 (2 $\text{CH C}_6\text{H}_4$), 131,9 (2 $\text{CH C}_6\text{H}_4$), 134,1 (C C=C), 136,8 (C C=C), 137,2 (C C_6H_4), 139,3 (C C_6H_4), 156,6 (2 C C_6H_4); MS-EI m/z : 500 (M) $^+$.

1.4. Preparación de derivados de ácido

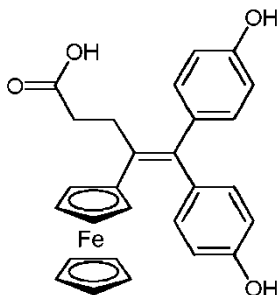
35

con Alk = alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y n, R1 y R2 como se definen anteriormente.

Protocolo general (saponificación del derivado de éster):

5 El compuesto de éster como P189 se calentó durante 1,5 horas en una disolución de etanol y agua (35 ml y 10 ml para 1 mmol de P189 respectivamente) con 2 equivalentes de carbonato de potasio. Tras enfriar, se añadieron agua y diclorometano y, tras agitar, la capa orgánica se desechó. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico, y el P54 precipitado se extrajo dos veces con diclorometano. La combinación de las capas orgánicas se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida para producir ácido de tipo P54.

10 Ácido 4-eno-4-ferrocenil-5,5-bis-(4-hidroxifenil)-pentanoico, P54.



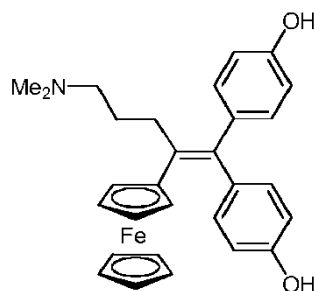
15 Rendimiento: 96%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 2,46 (t, J = 8,2 Hz, 2 H, CH₂), 2,97 (t, J = 8,2 Hz, 2 H, CH₂), 3,03 (s broad, 1 H, OH), 4,00 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,13 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, C₅H₄), 4,18 (s, 5 H, Cp), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 8,30 (s, 1 H, OH), 8,35 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 31,7 (CH₂), 35,8 (CH₂), 69,6 (2 CH C₅H₄), 70,6 (5 CH Cp), 70,7 (2 CH C₅H₄), 88,9 (C C₅H₄), 116,5 (2 CH C₆H₄), 116,8 (2 CH C₆H₄), 131,9 (2 CH C₆H₄), 132,5 (2 CH C₆H₄), 134,4 (C), 137,4 (C), 137,9 (C), 140,9 (C), 157,6 (2 C), 175,1 (CO). MS (CI, NH₃) m/z: 469 [M+H]⁺, 485 [M+NH₄]⁺.

20

1.5. Preparación de derivados de amina, amida e imidaProtocolo de preparación de compuestos amínicos:

25 Se colocó compuesto halogenado como P687 en un tubo de presión, y se añadió una disolución de amina como dimetilamina en metanol (2 equivalentes de amina). El tubo de presión se calentó a 60°C durante 24 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió en una columna de gel de sílice con acetona, después acetona/trietilamina 10/1 como los eluyentes. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se cristalizó en diclorometano.

30

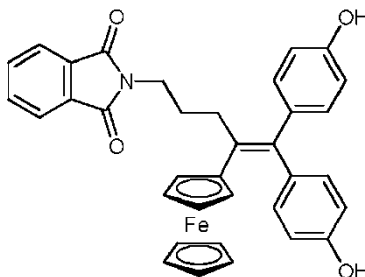
2-Ferrocenil-1,1-bis-(4-hidroxifenil)-5-dimetilamino-pent-1-eno, P697.

35 Rendimiento: 36%. RMN ¹H (DMSO D₆): δ 1,46-1,61 (m, 2 H, CH₂), 2,02 (s, 6 H, NMe₂), 2,12 (t, J = 8,0 Hz, 2 H, CH₂), 3,46-3,54 (m, 2 H, CH₂N), 3,85 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 4,11 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 4,14 (s, 5 H, Cp), 6,65 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, C₆H₄), 9,33 (s broad, 2 H, OH). RMN ¹³C (DMSO D₆): δ 29,1 (CH₂), 32,9 (CH₂), 45,9 (NMe₂), 60,1 (CH₂N), 68,7 (2 CH C₅H₄), 69,6 (2 CH C₅H₄), 69,9 (5CH Cp), 87,9 (C C₅H₄), 116,0 (2 X 2 CH C₆H₄), 130,9 (2 CH C₆H₄), 131,3 (2 CH C₆H₄), 134,7 (C), 136,3 (C), 136,6 (C), 138,8 (C), 156,5 (C), 156,6 (C). MS (CI, NH₃) m/z: 482 [M+H]⁺. HRMS (ESI, C₂₉H₃₁FeNO₂: [M]⁺ calc.: 481,1704, encontrado: 481,1689.

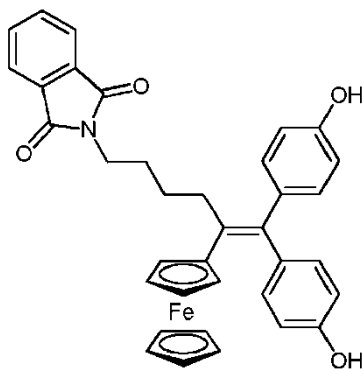
40

Protocolo de preparación de los compuestos imídicos:

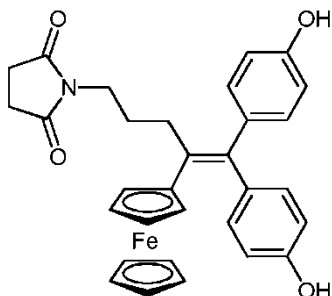
Se calentó toda la noche un compuesto clorado como P687 con una mezcla de carbonato de potasio (2 equivalentes), ftalimida (2 equivalentes) y DMF (10 ml/mmol de P687). Tras enfriar, la mezcla se vertió en agua que contiene 2 equivalentes de hidróxido de sodio, y éter dietílico. Después, la mezcla se agitó y se decantó. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico. La combinación de las capas orgánicas se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se cromatografió en una columna de gel de sílice con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo como el eluyente, para producir la imida.

10 N-{4-ferrocenil-5,5-bis-(4-hidroxifenil)-pent-4-enil}ftalimida, P686.

Rendimiento: 83%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,83-1,97 (m, 2 H, CH₂), 2,71 (t, J = 8,3 Hz, 2 H, CH₂), 3,62 (t, J = 6,8 Hz, 2 H, CH₂N), 3,92 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 4,07 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, CH C₅H₄), 4,10 (s, 5 H, Cp), 6,70 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, H_{arom}), 6,72 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, H_{arom}), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, H_{arom}), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, H_{arom}), 7,88 (s, 4 H, ftalimida), 8,14 (s, 1 H, OH), 8,26 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 30,6 (CH₂), 33,8 (CH₂), 39,2 (CH₂), 69,4 (2 CH C₅H₄), 70,6 (5CH Cp), 70,7 (2 CH C₅H₄), 89,1 (C C₅H₄), 116,4 (2 CH C₆H₄), 116,5 (2 CH C₆H₄), 124,4 (2 CH ftalimida), 131,8 (2 CH C₆H₄), 132,5 (2 CH C₆H₄), 133,8 (2 C ftalimida), 135,0 (C), 135,7 (2 CH ftalimida), 137,4 (C), 138,0 (C), 138,3 (C), 140,5 (C), 157,4 (C), 157,5 (C), 169,6 (2 CO). IR (KBr, ν cm⁻¹): 3429 (OH), 3085, 2944, 2874 (CH, CH₂), 1700 (CO). MS (CI, NH₃) m/z: 584 [M+H]⁺, 601 [M+NH₄]⁺. HRMS (ESI, C₃₅H₂₉FeNO₄: [M]⁺) calc.: 583,1446, encontrado: 583,1466.

25 N-{5-ferrocenil-6,6-bis-(4-hidroxifenil)-hex-5-enil}ftalimida, P720.

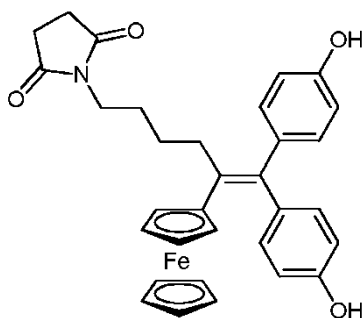
Rendimiento: 94%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,50-1,73 (m, 4 H, CH₂-CH₂), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2 H, CH₂-C=C), 3,60 (t, J = 6,9 Hz, 2 H, CH₂N), 3,94 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, H C₅H₄), 4,07 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, H C₅H₄), 4,15 (s, 5 H, H Cp), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, H C₆H₄), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, H C₆H₄), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, H C₆H₄), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, H C₆H₄), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, H C₆H₄), 7,88 (s, 4 H, Hft), 8,27 (s, 1 H, OH), 8,28 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 28,2 (CH₂), 28,9 (CH₂), 34,6 (CH₂), 38,0 (CH₂), 68,3 (2 CH C₅H₄), 69,5 (5 CH Cp), 69,7 (2 CH C₅H₄), 88,2 (C C₅H₄), 115,4 (2 CH C₆H₄), 115,5 (2 CH C₆H₄), 123,3 (2 CHft), 130,9 (2 CH C₆H₄), 131,4 (2 CH C₆H₄), 132,8 (2 C), 134,6 (2 CHft + C), 136,7 (C), 137,1 (C), 139,1 (C), 156,3 (C), 156,4 (C), 168,4 (2 CO). IR (KBr, ν cm⁻¹): 3431 (OH), 3096, 3028, 2939 (CH, CH₂), 1700 (CO). MS (EI, 70 eV) m/z: 597 [M]⁺, 532 [M-Cp]⁺, 382, 343. HRMS (ESI, C₃₆H₃₁FeNO₄: [M]⁺) calc.: 597,1602, encontrado: 597,1617.

N-{4-ferrocenil-5,5-bis-(4-hidroxifenil)-pent-4-enil}succinimida, P722.

5 Rendimiento: 54%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,70-1,81 (m, 2 H, CH₂), 2,56-2,64 (m, 6 H, 2 CH₂ succ + CH₂-C=C), 3,38 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, CH₂N), 3,95 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, H C₅H₄), 4,10 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, H C₅H₄), 4,16 (s, 5 H, H Cp), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄), 8,25 (s, 1 H, OH), 8,36 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 29,4 (2 CH₂ succ), 30,8 (CH₂), 33,8 (CH₂), 39,7 (CH₂), 69,5 (2 CH C₅H₄), 70,7 (5 CH Cp + 2 CH C₅H₄), 88,8 (C C₅H₄), 116,5 (2 CH C₆H₄), 116,6 (2 CH C₆H₄), 132,0 (2 CH C₆H₄), 132,4 (2 CH C₆H₄), 135,3 (C), 137,7 (C), 137,9 (C), 140,2 (C), 157,3 (C), 157,5 (C), 178,6 (2 CO). IR (KBr, v cm⁻¹): 3421 (OH), 3096, 2967, 2936 (CH, CH₂), 1697 (CO). MS (ESI) m/z: 535 [M]⁺, 342, 279, 224, 143, 83. HRMS (ESI, C₃₁H₂₉FeNO₄: [M]⁺) calc.: 535,1446, encontrado: 535,1460.

N-{5-ferrocenil-6,6-bis-(4-hidroxifenil)-hex-5-enil}succinimida, P723.

15



20 Rendimiento: 58%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,42-1,54 (m, 4 H, CH₂-CH₂), 2,66-2,71 (m, 6 H, 2 CH₂ succ + CH₂-C=C), 3,35 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, CH₂N), 3,95 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, H C₅H₄), 4,10 (t, J = 1,9 Hz, 2 H, H C₅H₄), 4,17 (s, 5 H, HCp), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄), 8,25 (s, 1 H, OH), 8,30 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 28,1 (2 CH₂), 28,3 (2 CH₂), 34,6 (CH₂), 38,4 (CH₂), 68,3 (2 CH C₅H₄), 69,5 (5 CH Cp), 69,7 (2 CH C₅H₄), 88,2 (C C₅H₄), 115,4 (2 CH C₆H₄), 115,5 (2 CH C₆H₄), 130,9 (2 CH C₆H₄), 131,4 (2 CH C₆H₄), 134,6 (C), 136,7 (C), 137,0 (C), 139,0 (C), 156,3 (C), 156,4 (C), 177,7 (2 CO). IR (KBr, v cm⁻¹): 3393 (OH), 3096, 3023, 2940, 2879 (CH, CH₂), 1681 (CO). MS (EI, 70 eV) m/z: 549 [M]⁺, 484 [M-Cp]⁺, 442, 382, 343, 286, 186.

25

1.6. Preparación de derivados de hidroxiamida y alcoxiamidaProtocolo:

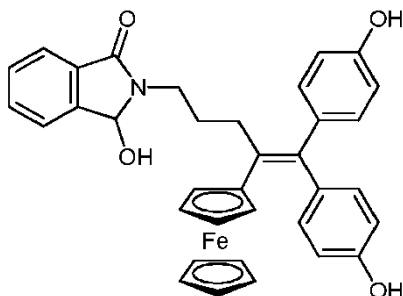
30

Se disolvió una imida como P686 en metanol a 5-15°C, después se añadió en porciones borohidruro de sodio hasta que toda la imida había desaparecido (controlado mediante TLC). La mezcla se vertió en una disolución de hidrogenocarbonato de sodio en agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano dos veces. La combinación de las capas orgánicas se secó sobre sulfato de magnesio, después se concentró a presión reducida para producir la hidroxiamida.

35

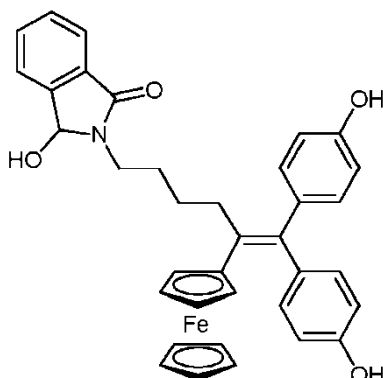
Si se añadió ácido clorhídrico a la mezcla que contiene P721, y la mezcla se vertió en agua, en lugar de verter la mezcla directamente en una disolución de hidrogenocarbonato de sodio en agua, solo se obtuvo el metoxi compuesto P727.

40

2,3-Dihidro-3-hidroxi-2-[4-ferrocenil-5,5-bis-(4-hidroxifenil)-pent-4-enil]-1H-isoindol-1-ona, P710.

- 5 Rendimiento: 92%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,85-1,98 (m, 2 H, CH₂), 2,62-2,83 (m, 2 H, CH₂-C=C), 3,29-3,38 (m, 1 H, CH₂N), 3,67-3,81 (m, 1 H, CH₂N), 3,82-3,86 (m, 1 H, H C₅H₄), 4,03-4,06 (m, 1 H, H C₅H₄), 4,06-4,15 (m, 7 H, H Cp + H C₅H₄), 5,35 (d, J = 4,7 Hz, 1 H, OH), 5,53 (d, J = 4,7 Hz, 1 H, CH), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, H C₆H₄), 7,53-7,71 (m, 4 H, H ft), 8,28 (s, 1 H, OH), 8,29 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 29,3 (CH₂), 32,9 (CH₂), 39,1 (CH₂), 68,3 (CH C₅H₄), 68,4 (CH C₅H₄), 69,6 (5 CH Cp + 1 CH C₅H₄), 69,8 (CH C₅H₄), 81,2 (CH-OH), 88,2 (C C₅H₄), 115,5 (2 CH C₆H₄), 115,6 (2 CH C₆H₄), 122,9 (CH ft), 124,0 (CH ft), 129,8 (CH ft), 131,0 (2 CH C₆H₄), 131,5 (2 CH C₆H₄), 132,2 (CH ft), 134,4 (C), 136,6 (C), 137,0 (C), 139,0 (2 C), 145,6 (C), 156,7 (C), 156,8 (C), 167,2 (CO). IR (KBr, cm⁻¹): 3406 (OH), 2956, 2927, 2868 (CH, CH₂), 1665 (CO). MS (EI, 70 eV) m/z: 585 [M]⁺, 520 [M-Cp]⁺, 502 [M-Cp-H₂O]⁺, 474, 369, 341, 146. HRMS (ESI, C₃₅H₃₁FeNO₄: [M]⁺) calc.: 585,1602, encontrado: 585,1623.

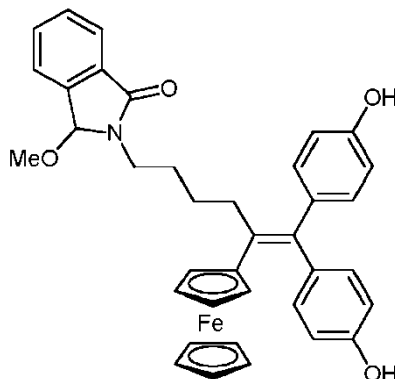
15

2,3-Dihidro-3-hidroxi-2-[5-ferrocenil-6,6-bis-(4-hidroxifenil)-hex-5-enil]-1H-isoindol-1-ona, P721.

- 20 Rendimiento: 72%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,52-1,75 (m, 4 H, CH₂-CH₂), 2,74 (t, J = 7,6 Hz, 2 H, CH₂-C=C), 3,31-3,40 (m, 1 H, CH₂N), 3,64-3,65 (m, 1 H, CH₂N), 3,90-3,95 (m, 1 H, H C₅H₄), 3,95-4,00 (m, 1 H, H C₅H₄), 4,03-4,09 (m, 2 H, H C₅H₄), 4,16 (s, 5 H, H Cp), 5,47 (d, J = 4,7 Hz, 1 H, OH), 5,87 (d, J = 4,7 Hz, 1 H, CH), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, H C₆H₄), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, H C₆H₄), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, H C₆H₄), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, H C₆H₄), 7,53-7,72 (m, 4 H, H ft), 8,31 (s, 1H, OH), 8,34 (s, 1H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 28,8 (CH₂), 29,0 (CH₂), 34,9 (CH₂), 39,1 (CH₂), 68,3 (2 CH C₅H₄), 69,5 (5 CH Cp), 69,7 (2 CH C₅H₄), 81,6 (CH-OH), 88,1 (C C₅H₄), 115,4 (2 CH C₆H₄), 115,5 (2 CH C₆H₄), 122,9 (CH ft), 123,9 (CH ft), 129,8 (CH ft), 130,9 (2 CH C₆H₄), 131,4 (2 CH C₆H₄), 132,2 (CH ft), 132,9 (C), 134,8 (C), 136,8 (C), 137,1 (C), 138,9 (C), 145,5 (C), 156,3 (C), 156,4 (C), 166,8 (CO). IR (KBr, v cm⁻¹): 3434 (OH), 3023, 2933, 2858 (CH, CH₂), 1672 (CO). MS (EI, 70 eV) m/z: 599 [M]⁺, 534 [M-Cp]⁺, 516 [M-Cp-H₂O]⁺, 490, 383, 343. HRMS (ESI, C₃₆H₃₃FeNO₄: [M]⁺) calc.: 599,1759, encontrado: 599,1775.

30

2,3-Dihidro-3-metoxi-2-[5-ferrocenil-6,6-bis-(4-hidroxifenil)-hex-5-enil]-1H-isoindol-1-ona, P727.



5 Rendimiento: 67%. RMN ¹H (acetona D₆): δ 1,52-1,68 (m, 4 H, 2 CH₂); 2,74 (t, J = 7,6 Hz, 2 H, CH₂C=C); 2,91 (s, 3 H, CH₃), 3,09-3,23 (m, 1 H, CH₂N); 3,61-3,74 (m, 1 H, CH₂N); 3,91-3,95 (m, 1 H, Hcp); 3,95-3,99 (m, 1 H, Hcp); 4,04-4,10 (m, 2 H, Hcp); 4,16 (s, 5 H, H Cp); 5,87 (s, 1 H, CH); 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, C₆H₄); 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, C₆H₄); 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, C₆H₄); 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2 H, C₆H₄); 7,59-7,78 (m, 4H, Hft); 8,23 (s, 1 H, OH); 8,26 (s, 1 H, OH). RMN ¹³C (acetona D₆): δ 27,2 (CH₂); 28,5 (CH₂); 34,8 (CH₂); 39,6 (CH₂); 49,4 (OCH₃); 68,3 (2 CH C₅H₄); 69,5 (5 CH Cp); 69,7 (2 CH C₅H₄); 86,7 (CH-O); 88,1 (C C₅H₄); 115,4 (2 CH C₆H₄); 115,5 (2 CH C₆H₄); 123,2 (CHft); 124,1 (CHft); 130,3 (CHft); 130,9 (2 CH C₆H₄); 131,4 (2 CH C₆H₄); 132,4 (CHft); 133,8 (C), 134,8 (C); 136,7 (C); 137,0 (C); 138,9 (C); 141,5 (C); 156,2 (C), 156,3 (C); 167,2 (CO). IR (KBr, v cm⁻¹): 3419 (OH), 3091, 3019, 2934, 2868 (CH, CH₂), 1680 (CO). MS (EI, 70 eV) m/z: 613 [M]⁺, 548 [M-Cp]⁺, 516 [M-Cp-MeOH]⁺, 343. HRMS (ESI, C₃₇H₃₅FeNO₄: [M]⁺) calc.: 613,1915, encontrado: 613,1943.

Ejemplo 2: Efectos antiproliferativos de compuestos de la invención sobre diversas estirpes de células cancerosas

Se evaluaron los efectos antiproliferativos de los compuestos de la invención sobre células MDA-MB-231 (células de cáncer de mama no dependiente de hormonas), sobre células PC3 (células de cáncer de próstata no dependiente de hormonas), sobre células Mia-PaCa (células de cáncer pancreático), y sobre células HepG2 (células de carcinoma de hígado hepatocelular), como se describe a continuación.

Cultivo celular y ensayo de proliferación celular. Las estirpes celulares MDA-MB-231 y PC3 se obtuvieron de ATCC, y las estirpes celulares Mia-PaCa y HepG2 se obtuvieron de ACACC. Las células se hicieron crecer en medio RPMI suplementado con 10% de suero fetal de ternera, en presencia de penicilina, estreptomocina, y fungizona, en un matraz de 75 cm² bajo 5% de CO₂. Las células se sembraron en placas de cultivo celular de 96 pocillos en 200 μl de medio, y se trataron 24 h más tarde con 2 μl de disoluciones madre de compuestos disueltos en DMSO, usando un instrumento Biomek 3000 (Beckman-Coulter). Los controles recibieron el mismo volumen de DMSO (volumen final 1%). Tras 72 h de exposición, se añadió reactivo de MTS (Promega) y se incubó durante 3 h a 37°C: la absorbancia se monitorizó a 490 nm, y los resultados se expresaron como la inhibición de la proliferación celular calculada como la relación (1 - (OD490 tratadas/OD490 control)) × 100, en experimentos por triplicado. Para la determinación de IC₅₀ (inhibición del 50% de la proliferación celular), las células se incubaron durante 72 h siguiendo el mismo protocolo con concentraciones de compuesto que oscilan desde 5 nM hasta 100 μM en experimentos duplicados distintos.

Resultados. Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 1 y 2 a continuación, y demuestran las propiedades antiproliferativas de los compuestos de la invención sobre diversas estirpes de células cancerosas.

Tabla 1

| Compuestos ensayados | IC ₅₀ (μM) MDA-MB-231 |
|----------------------|----------------------------------|
| P110 | 0,36 |
| P53 | 0,065 |
| P536 | 0,17 |
| P537 | 0,28 |
| P681 | 1,22 |
| P64 | 1,16 |
| P189 | 0,36 |
| P49 | 0,58 |
| P188 | 0,24 |
| P504 | 0,62 |

| | |
|------|-------|
| P686 | 0,20 |
| P697 | 2,53 |
| P720 | 0,33 |
| P722 | 0,86 |
| P710 | 0,59 |
| P721 | 0,12 |
| P727 | 1,63 |
| W3 | 12,45 |

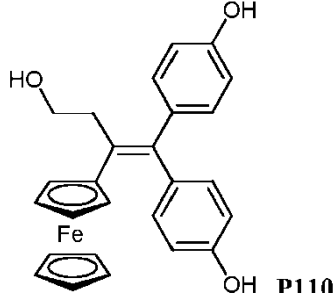
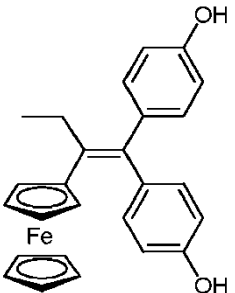
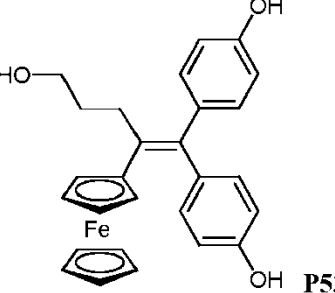
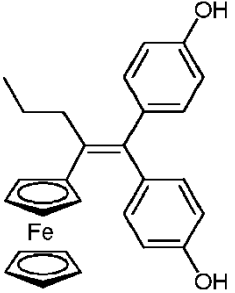
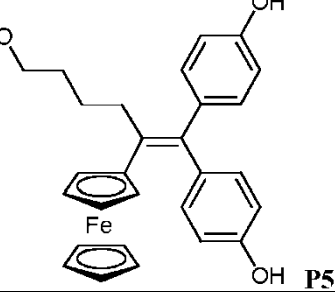
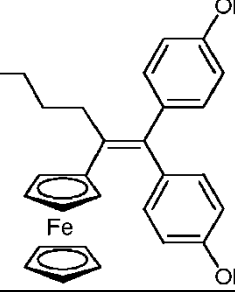
Tabla 2

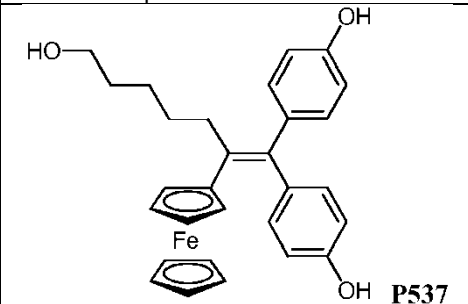
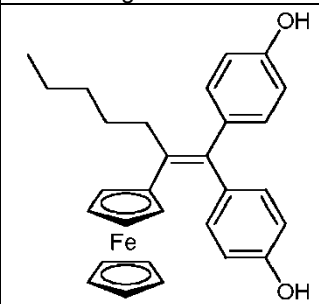
| Estirpe de célula cancerosa | IC ₅₀ (μM) de P53 |
|-----------------------------|------------------------------|
| MDA-MB-231 | 0,065 |
| PC3 | 4,43 |
| Mia-PaCa | 1,23 |
| HepG2 | 0,07 |

- 5 Un estudio comparativo sobre la estirpe celular MDA-MB-231, que compara los compuestos de la invención y los análogos no sustituidos, mostró que los compuestos de la invención presentan una actividad citotóxica mayor que los análogos no sustituidos, como se muestra en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

10

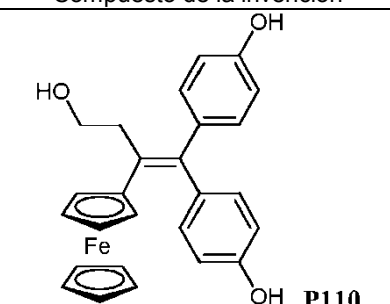
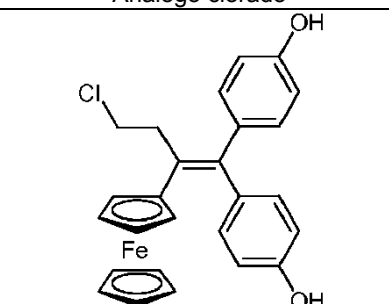
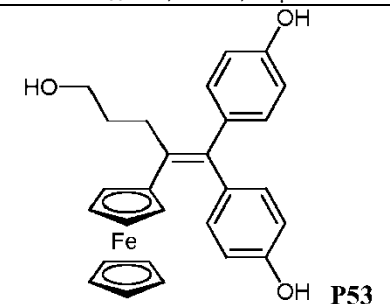
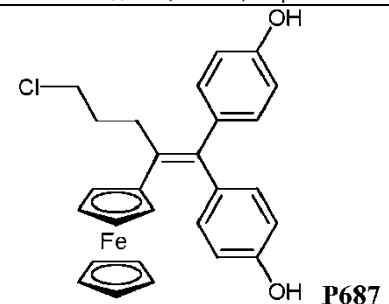
| Compuesto de la invención | Análogo sin sustituir |
|--|--|
|  <p>P110 IC₅₀ = 0,36 ± 0,06 μM</p> |  <p>IC₅₀ = 0,64 ± 0,06 μM</p> |
|  <p>P53 IC₅₀ = 0,065 ± 0,005 μM</p> |  <p>IC₅₀ = 2,06 ± 0,14 μM</p> |
|  <p>P536 IC₅₀ = 0,17 ± 0,05 μM</p> |  <p>IC₅₀ = 3,23 ± 0,17 μM</p> |

| Compuesto de la invención | Análogo sin sustituir |
|--|--|
|  <p>P537</p> |  |
| $IC_{50} = 0,28 \pm 0,12 \mu M$ | $IC_{50} = 3,75 \pm 0,21 \mu M$ |

Un estudio comparativo sobre la estirpe celular MDA-MB-231, que compara compuestos de la invención y análogos clorados, mostró que los compuestos de la invención presentan una actividad citotóxica mayor que los análogos clorados, como se muestra en la Tabla 4 a continuación.

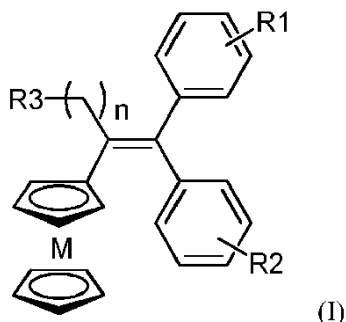
5

Tabla 4

| Compuesto de la invención | Análogo clorado |
|---|---|
|  <p>P110</p> |  |
| $IC_{50} = 0,36 \pm 0,06 \mu M$ | $IC_{50} = 1,00 \pm 0,10 \mu M$ |
|  <p>P53</p> |  <p>P687</p> |
| $IC_{50} = 0,065 \pm 0,005 \mu M$ | $IC_{50} = 4,63 \pm 0,44 \mu M$ |

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I) siguiente:



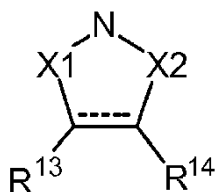
o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros en cualquier relación, en particular mezcla de enantiómeros, y más particularmente mezcla racémica, o derivado soluble en agua,

en el que:

- M es Fe, Ru u Os,
- n es un número entero comprendido entre 1 y 8, particularmente entre 2 y 6,
- R¹ y R² son, independientemente entre sí, H, CF₃, CN, OR⁴ o NR⁵R⁶, y
- R³ es CO₂R⁷, OR⁸ o NR⁹R¹⁰,

en el que:

- R⁴ es H, alquilo (C₁-C₆), -CO-alquilo (C₁-C₆) o -(CH₂)_mNR¹¹R¹²,
- R⁵, R⁶, R¹¹ y R¹² son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), o -CO-alquilo (C₁-C₆),
- R⁷ es H o alquilo (C₁-C₆),
- R⁸ es H, alquilo (C₁-C₆) o -CO-alquilo (C₁-C₆),
- R⁹ y R¹⁰ son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆) o -CO-alquilo (C₁-C₆), o
- R⁹ y R¹⁰ forman junto con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo de la fórmula siguiente:



en la que:

- ---- representa un enlace sencillo o doble,
- X₁ y X₂ son, independientemente entre sí, C=O, SO₂, CH-OR¹⁹, CH-SR²⁰, CH-NR²¹R²² o CH-NHC(O)R²³,
- R¹³ y R¹⁴ son, independientemente entre sí, H o alquilo (C₁-C₆), o
- R¹³ y R¹⁴ forman junto con los átomos de carbono que los portan un ciclo hidrocarbonado de 5 o 6 miembros,
- R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son, independientemente entre sí, H o alquilo (C₁-C₆), y

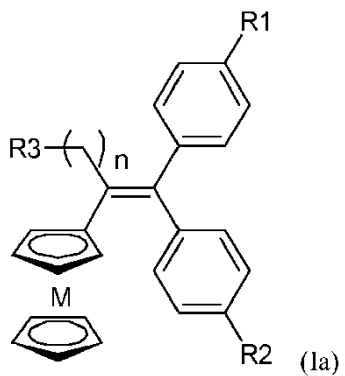
◦ R^{23} es un grupo alquilo (C_1-C_6), y

- m es un número entero comprendido entre 1 y 8,

5 en el que un derivado soluble en agua de un compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I) en el que por lo menos uno de entre R_1 , R_2 y R_3 representa un éster, una porción sacarídica, o una porción de polímero soluble en agua que se une al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que presenta la fórmula (Ia) siguiente:

10



3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que M es Fe.

15 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_1 y R_2 son, independientemente entre sí, H, OR^4 o NR^5R^6 .

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que uno de entre R_1 y R_2 es OR^4 , y el otro es H u OR^4 .

20

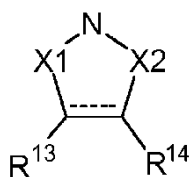
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_3 es CO_2R^7 , OR^8 o NR^9R^{10} , con:

- R^7 que es un grupo -alquilo (C_1-C_6),

25 - R^8 que es H, y

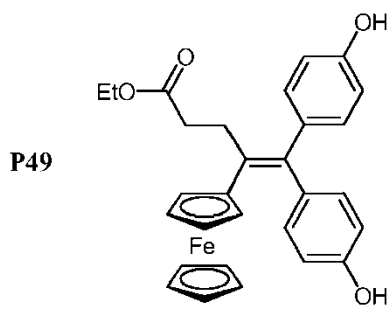
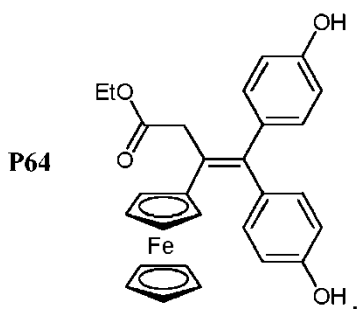
- por lo menos uno de entre R^9 y R^{10} que es, independientemente entre sí, -CO-alquilo (C_1-C_6), o R^9 y R^{10} que forman junto con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo de la fórmula siguiente:

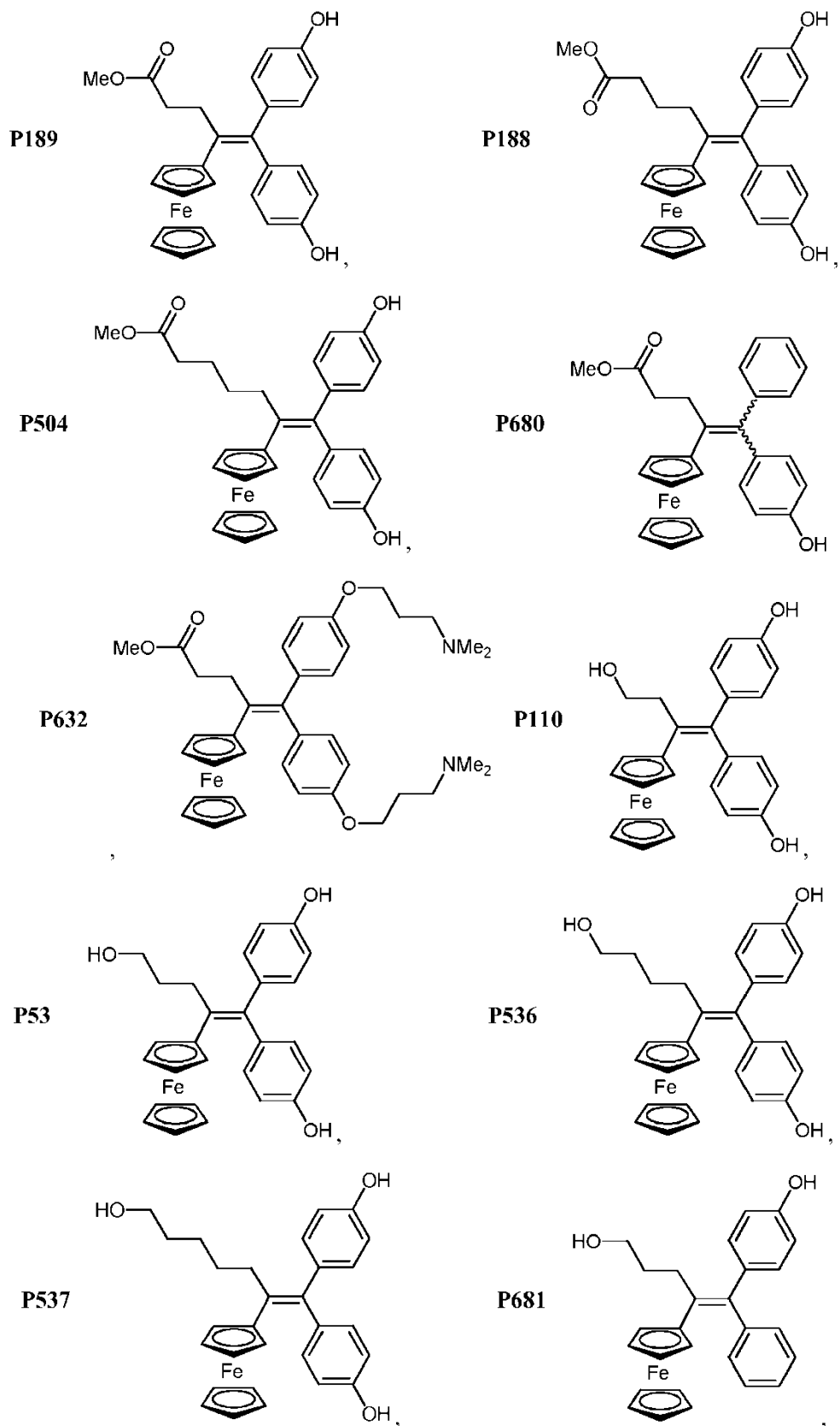
30

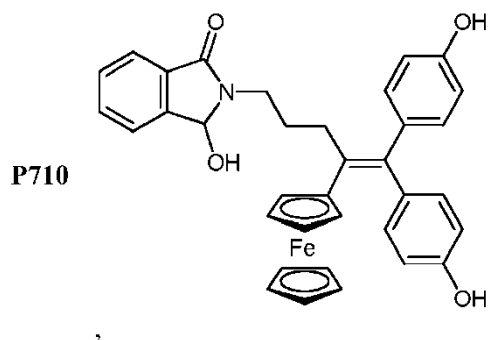
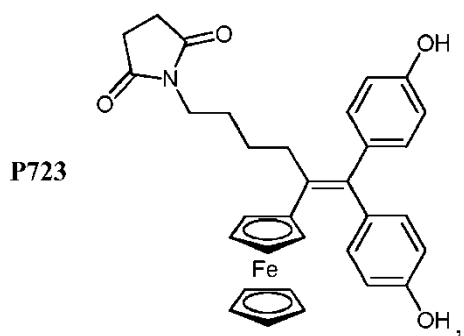
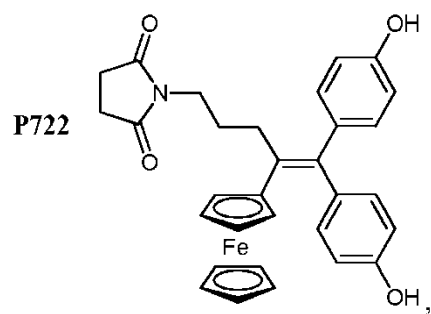
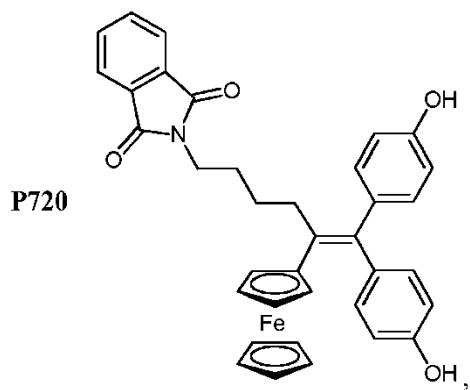
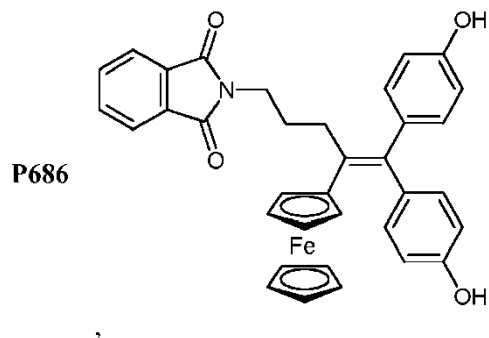
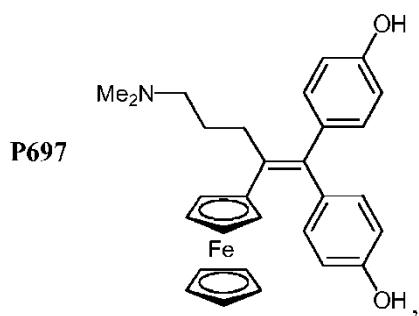
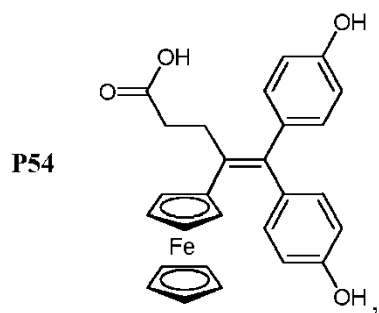
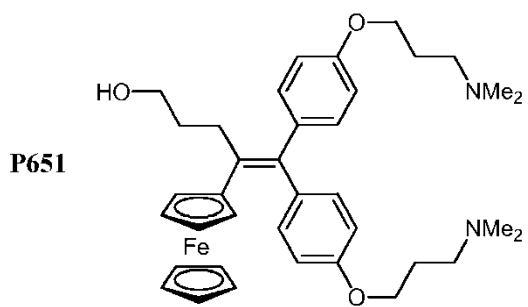


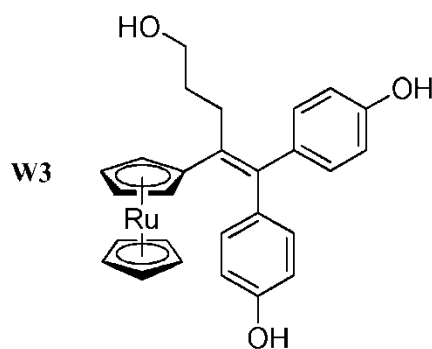
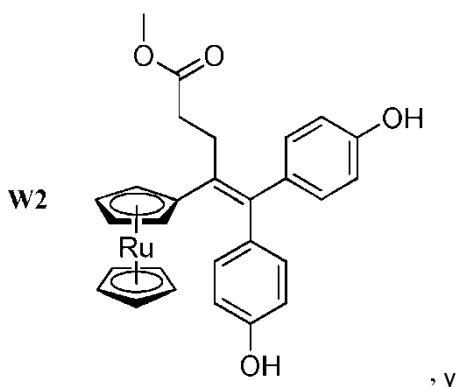
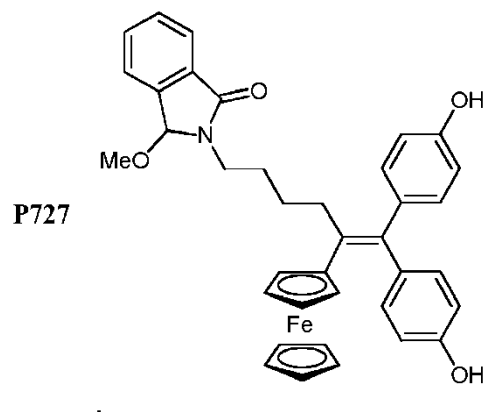
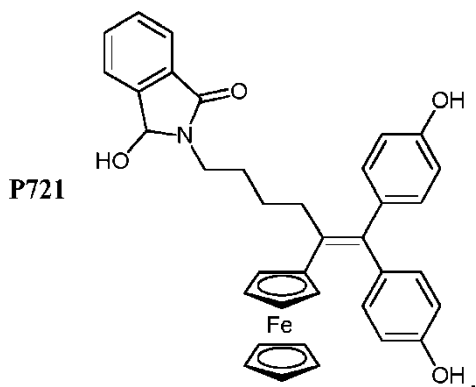
en la que ----, R^{13} y R^{14} son como se definen en la reivindicación 1, y por lo menos uno de entre X_1 y X_2 es C=O.

35 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que se selecciona de entre los compuestos siguientes:









5 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización como un medicamento.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización en el tratamiento del cáncer.

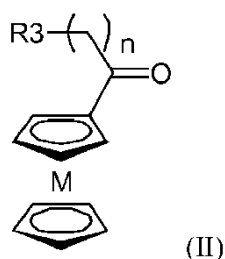
10. Compuesto para su utilización según la reivindicación 8 o 9, en el que se utiliza solo o en combinación, simultánea, separada o secuencialmente, con radiaciones ionizantes o no ionizantes o con por lo menos un principio activo adicional, seleccionado ventajosamente de entre 6-mercaptopurina, fludarabina, cladribina, pentostatina, citarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, raltitrexed, irinotecán, topotecán, etopósido, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, pirarrubicina, mitoxantrona, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, busulfán, carmustina, fotemustina, estreptozocina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, procarbazona, dacarbazina, bleomicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginasa, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, triptorelina, leuprorelina, goserelina, buserelina, formestano, aminoglutetimida, anastrozol, letrozol, tamoxifeno, octreotida y lanreotida.

11. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que comprende además por lo menos un principio activo adicional, seleccionado ventajosamente de entre 6-mercaptopurina, fludarabina, cladribina, pentostatina, citarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, raltitrexed, irinotecán, topotecán, etopósido, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, pirarrubicina, mitoxantrona, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, busulfán, carmustina, fotemustina, estreptozocina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, procarbazona, dacarbazina, bleomicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginasa, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, triptorelina, leuprorelina, goserelina, buserelina, formestano, aminoglutetimida, anastrozol, letrozol, tamoxifeno, octreotida y lanreotida.

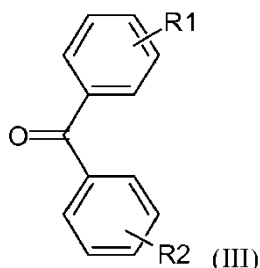
13. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R³ es CO₂-alquilo (C₁-C₆) u OR⁸, con R⁸ ≠ H, que comprende las etapas siguientes:

(i) realizar un acoplamiento de McMurry entre un compuesto de la fórmula (II) siguiente:



en el que M y n son como se definen en la reivindicación 1, y R3 es como se define anteriormente,

5 y un compuesto de la fórmula (III) siguiente:



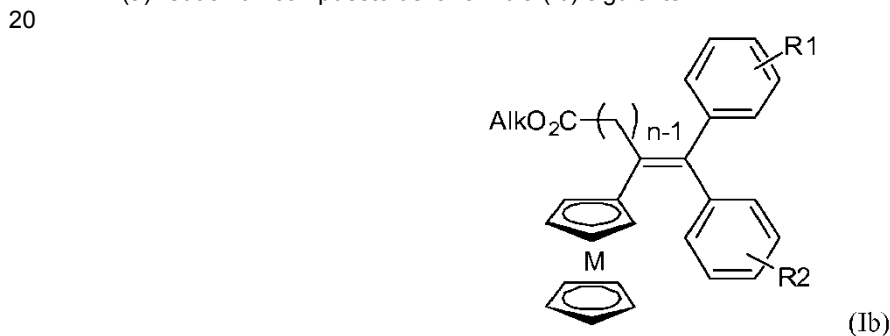
en el que R1 y R2 son como se definen en la reivindicación 1,

10 para proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, y

(ii) opcionalmente salificar o solvatar el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (i) para proporcionar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 14. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R3 es OR⁸, que comprende las etapas siguientes:

(a) reducir un compuesto de la fórmula (Ib) siguiente:



en el que M, n, R1 y R2 son como se definen en la reivindicación 1, y Alk es alquilo (C₁-C₆),

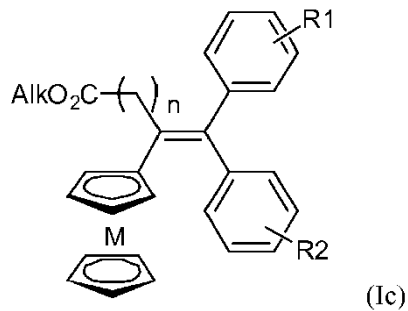
25 para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en la que R3 es OH,

(b) opcionalmente sustituir el compuesto obtenido en la etapa (a) para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en la que R3 es OR⁸, con R⁸ ≠ H, y

30 (c) opcionalmente salificar o solvatar el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (a) o (b) para proporcionar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R3 es COOH, que comprende las etapas siguientes:

35 (1) saponificar un compuesto de la fórmula (Ic) siguiente:



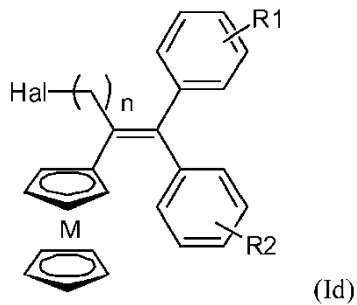
en el que M, n, R1 y R2 son como se definen en la reivindicación 1, y Alk es alquilo (C₁-C₆),

5 para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en la que R3 es COOH, y

(2) opcionalmente salificar o solvatar el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (1) para proporcionar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 16. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R3 es NR⁹R¹⁰, que comprende las etapas siguientes:

(A) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Id) siguiente:



15

en el que M, n, R1 y R2 son como se definen anteriormente, y Hal es un átomo de halógeno,

20

con un compuesto de fórmula HNR⁹R¹⁰,

para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en la que R3 es NR⁹R¹⁰, y

(B) opcionalmente salificar o solvatar el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (A) para proporcionar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.