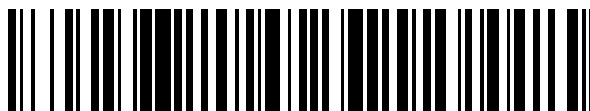


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 306**

51 Int. Cl.:

C07C 305/24 (2006.01)
C07C 307/02 (2006.01)
C07D 311/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/37 (2006.01)
A61K 31/655 (2006.01)
A61K 31/255 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2012 PCT/DE2012/000258**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12122969**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2012 E 12724856 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2686298**

54 Título: **Derivados de difenilo sustituidos**

30 Prioridad:

16.03.2011 DE 102011014087

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

26.09.2018

73 Titular/es:

**CREATIVE THERAPEUTICS GMBH (100.0%)
Am Rohm 86
42113 Wuppertal, DE**

72 Inventor/es:

FÖRSTER, HEINZ

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 683 306 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 difenilo sustituidos

5 La presente invención se refiere a derivados de difenilo sustituidos que contienen (i) al menos un grupo de dialquiltriazenilo, (ii) al menos un grupo sulfooxi y/o al menos un grupo sulfamoiloxi por molécula, sus sales, solvatos y los solvatos de estas sales. La invención se refiere, además, a un procedimiento para preparar estos compuestos y a su uso como medicamentos.

En el contexto de la presente invención, por derivados de difenilo han de entenderse anillos de fenilo enlazados por un enlace sencillo o por un miembro de puente.

10 Se conocen derivados de difenilo sustituidos con triazeno. Así, los documentos DE 17 93 115 A1, DE 21 47 781 A1 y WO 2004/106358 A1 divulgan, entre otros, derivados de difenilo los cuales son sustituidos con grupos triazeno y, por ejemplo, grupos de ácido sulfónico o ácido oxicarboxílico.

15 Los derivados de triazeno en las décadas pasadas han sido examinados detalladamente por su efectividad citostática. Estos citostáticos de triazeno convencionales pertenecen al grupo de compuestos de alquilación y, debido a sus efectos secundarios severos y a su toxicidad, nunca se ha encontrado amplio uso clínico. Una excepción es la dacarbazina (DTIC) la cual es un profármaco de monometiltriazeno-imidazol-carboxamida (MTIC) y se usa principalmente para combatir linfoma de Hodgkin y sarcomas de tejidos blandos (Cancer Treatment Reports 60, 205-211 (1976)). Debido a la sensibilidad a la luz de dacarbazina y en particular a sus efectos secundarios, entre los cuales la leucopenia y trombopenia son particularmente esenciales, se ha examinado una gran cantidad de arilalquiltriazenos con el objetivo de sintetizar triazenos más potentes y mejor tolerables (Cancer Treatment Reports 20 60: 125-134 (1976); J. Med. Chem. 23, 1052-1024 (1980)). A pesar de estos esfuerzos, la dacarbazina y temozolomida son a la fecha los únicos triazenos que han quedado en la aplicación clínica para el tratamiento de glioblastomas, aunque tengan efectos secundarios considerables tales como depresión de médula ósea, neurotoxicidad y toxicidad hepática, emesis, pérdida de cabello y exantemas.

25 Un primer intento por superar los problemas de tolerabilidad de los triazenos seleccionados con vistas al uso selectivo en el caso de carcinoma de mama se describe en los documentos DE 17 93 115 A1 y DE 21 47 781 A1.

Un segundo intento por superar graves efectos secundarios de triazenos seleccionados se describe en el documento WO 2004/106358 A1. Se dice que algunos efectos secundarios graves de triazenos conocidos se atenúan por la introducción de grupos de ácido oxidocarboxílico. Sin embargo, debido a efectos secundarios indeseables en los riñones, no son adecuados para una aplicación de largo plazo.

30 El documento WO 2009/004060 A1 se refiere a compuestos de triazina, así como a procedimientos para su preparación. Además, se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de triazina, así como su uso para el tratamiento de enfermedades cancerosas en el ser humano. Se dice que los compuestos de triazina presentan una eficacia mejorada y, al mismo tiempo, una toxicidad reducida en comparación con otros compuestos de triazina.

35 La misión de la presente invención consiste en proporcionar sustancias activas oncológicas las cuales son adecuadas para terapia a largo plazo prácticamente sin efectos secundarios tóxicos y, al mismo tiempo, con eficacia mejorada.

Se han encontrado nuevos derivados de difenilo que contienen (i) al menos un grupo dialquiltriazenilo y (ii) al menos un grupo sulfooxi y/o al menos un grupo sulfamoiloxi por molécula, y sus sales, solvatos y solvatos de estas sales.

40 Los nuevos derivados de difenilo de acuerdo con la invención tienen sorprendentemente un efecto antitumoral muy mejorado en el caso de tumores de órganos objetivo importantes (por ejemplo, colon, pulmón, hígado, páncreas, riñón), en particular como oncocidas selectivos contra tumores de la piel, mama, próstata y testículos y también de los órganos objetivos dependientes de las hormonas del sexo en comparación con compuestos activos similares conocidos (documentos WO 2004/106358 A1, DE 17 93 115 A1 y DE 21 47 781 A1). En comparación con 45 compuestos activos conocidos similares, prácticamente no tienen efectos secundarios tóxicos y, por lo tanto, son adecuados para una terapia a largo plazo.

Debido a su mejor tolerabilidad, a la vez que una alta efectividad, pueden emplearse prácticamente en la medicina tanto como monoterapia, como también en combinación con otros carcinostáticos, anticuerpos específicos para un tumor, o anticuerpos que se acoplan con los compuestos de acuerdo con la invención por medio de enlazadores.

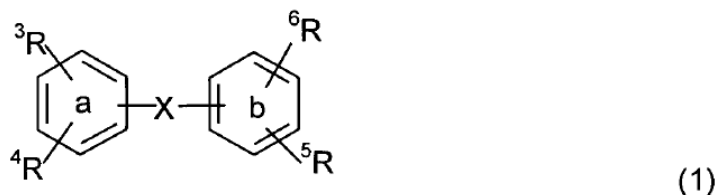
50 A nivel intracelular, liberan un principio activo oncocida/inhibidor de proliferación que puede detener el metabolismo de replicación no controlado de las células tumorales e incluso conducir a una regresión del tumor.

Los nuevos derivados de difenilo pueden emplearse como sustancias activas en medicamentos para seres humanos y animales.

Los difenil-triazenos que tienen grupos de ácido sulfúrico y grupos amida de ácido sulfúrico en la molécula no han

sido descritos y no existe indicación de efectividad particular.

En el contexto de la presente invención, por consiguiente, se emplean derivados de difenilo de la fórmula

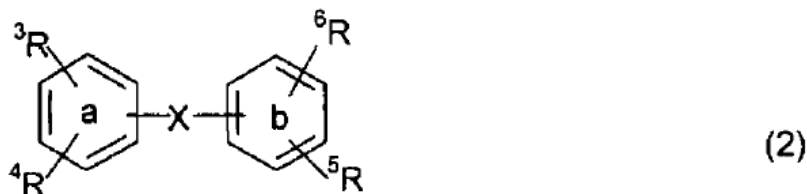


en la cual

- 5 X significa CO o
-CR⁷=CR⁸-
- R³, R⁶ significan, independientemente entre sí hidrógeno, un grupo hidroxilo-, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄-S-, alquilo de C₁-C₄-SO-, alquilo de C₁-C₄-SO₂-, halógeno, nitro, ciano, o un grupo -OSO₂Y,
- 10 R⁴, R⁵, independientemente entre sí, significan un grupo -N=N-N(R²)₂- o un grupo -OSO₂Y,
- R⁷ significa hidrógeno, metilo, etilo o un residuo fenilo sustituido por los residuos R⁹, R¹⁰, que está conectado directamente con el átomo de C que porta R⁷,
- R⁸ significa hidrógeno, etilo, CN, NO₂, -CH₂CH₂-halógeno o CH₂CH₂OH,
- 15 R⁹, R¹⁰ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, halógeno, nitro, ciano, un grupo -N=N-N(R²)₂- o un grupo -OSO₂Y,
- Y significa OH o N(R¹)₂,
- R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo y
- R² significa metilo o etilo,

- 20 con la condición de que por molécula total (1) se encuentren uno a dos grupos -N=N-N(R²)₂ y uno a dos grupos -OSO₂Y en átomos de carbono cualesquiera de anillo de anillos aromáticos, así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

- 25 También se ha encontrado un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados de difenilo que contienen, por molécula, (i) al menos un grupo dialquiltriazenilo y (ii) al menos un grupo sulfoxi y/o al menos un grupo sulfamoiloxi, y sus sales, solvatos y solvatos de estas sales, el cual se caracteriza porque derivados de aminofenilo de la fórmula



en la cual

- X significa CO
o -CR⁷=CR⁸-
- 30 R³, R⁶ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄-S-, alquilo de C₁-C₄-SO-, alquilo de C₁-C₄-SO₂-, en la cual alquilo significa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano o un grupo -OSO₂Y,
- R⁴, R⁵ significan, independientemente entre sí, un grupo -NH₂- o un grupo -OSO₂Y,
- R⁷ significa hidrógeno, metilo, etilo o un residuo fenilo sustituido por los residuos R⁹, R¹⁰ el cual está

conectado directamente con el átomo de C que porta R⁷,

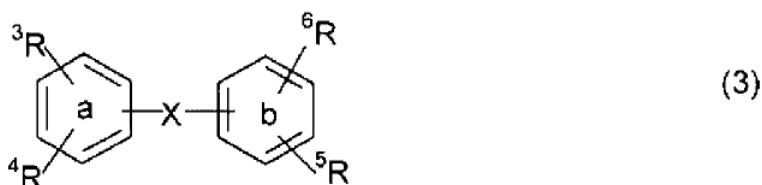
R⁸ significa hidrógeno, etilo, CN, NO₂, -CH₂CH₂-halógeno (F, Cl, Br, I) o CH₂CH₂OH,

R⁹, R¹⁰ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, preferentemente metilo o etilo, alcoxi de C₁-C₄, preferentemente metoxi o etoxi, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano, un grupo -NH₂- o un grupo -OSO₂Y,

Y significa OH o N(R¹)₂ y

R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo

con la condición de que por molécula total (2) se encuentren uno a dos grupos NH₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos, son diazotizados en presencia de ácidos fuertes a baja temperatura, preferentemente 0 a 8, de modo particularmente preferido 0 a 5 y principalmente 0 a 2°C en solución ácida acuosa con un agente de diazotización para formar sales de diazonio de la fórmula



en la cual

X significa CO o -CR⁷=CR⁸-

R³, R⁶ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄-S-, alquilo de C₁-C₄-SO-, alquilo de C₁-C₄-SO₂, donde alquilo significa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano o un grupo -OSO₂Y,

R⁴, R⁵ significan, independientemente entre sí, un grupo -N₂⁺ An⁻ o un grupo -OSO₂Y,

R⁷ significa hidrógeno, metilo, etilo o un residuo de fenilo sustituido con los residuos R⁹, R¹⁰, el cual está conectado directamente con el átomo de C que porta R⁷,

R⁸ significa hidrógeno, etilo, CN, NO₂, -CH₂CH₂-halógeno (F, Cl, Br, I) o CH₂CH₂OH,

R⁹, R¹⁰ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, donde alquilo representa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano, un grupo -N₂⁺An⁻ o un grupo -OSO₂Y,

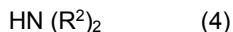
An⁻ significa halógeno (Cl⁻, Br⁻) o 1/2 anión sulfato (SO₄²⁻),

Y significa OH o N(R¹)₂ y

R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo,

con la condición de que por molécula total (3) uno o dos grupos de diazonio y uno o dos grupos -OSO₂Y se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos,

y luego las sales obtenidas de diazonio (3) se hacen reaccionar con dialquilaminas de la fórmula



en la cual R² representa metilo o etilo,

en presencia de agentes de unión ácidos, opcionalmente seguido por la preparación de las sales a partir de los compuestos obtenidos y, opcionalmente seguido por la liberación de los grupos hidroxilo y/o grupos ácidos a partir de estas sales.

Diluyentes adecuados para la reacción de diazotización son todos solventes polares los cuales son inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, además, dimetilformamida y dimetilsulfóxido y en particular agua o mezclas de estos solventes.

Como ácido fuerte en la reacción de diazotización es posible usar ácidos halohídricos, preferiblemente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

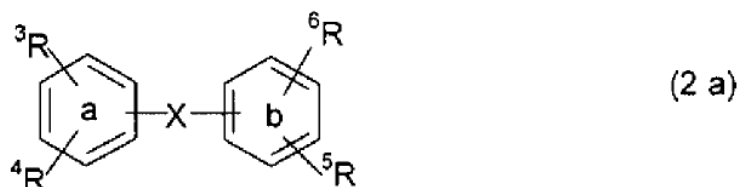
Como agentes de diazotización se mencionan preferentemente nitrito de potasio y nitrito de sodio.

Como aceptores de ácido en la reacción de acoplamiento, es posible usar todos los agentes de unión de ácido habituales. A ellos pertenecen preferiblemente carbonato de sodio y carbonato de potasio.

5 En el contexto de la invención, las sales son preferiblemente sales fisiológicamente inocuas. Comprenden sales de bases habituales como, por ejemplo, sales de metal alcalino (por ejemplo, sales de sodio y sales de potasio), sales de metal alcalino-térreo (por ejemplo, sales de calcio y sales de magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o aminas orgánicas de C₁-C₁₆ tales como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, tris-hidroxiethylamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.

10 En el contexto de la invención se designan solvatos a aquellas formas de los compuestos que en el estado sólido o líquido forman un complejo por coordinación de moléculas de disolventes. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en los cuales se efectúa la coordinación con agua.

15 Como una alternativa, los derivados de difenilo de acuerdo con la invención también pueden ser preparados introduciendo primero los grupos triazenilo y solamente después los grupos sulfooxi y/o sulfamoiloxi. Para este propósito, son sulfatados o sulfoamidados los triazeniifenoles de la fórmula



en la cual

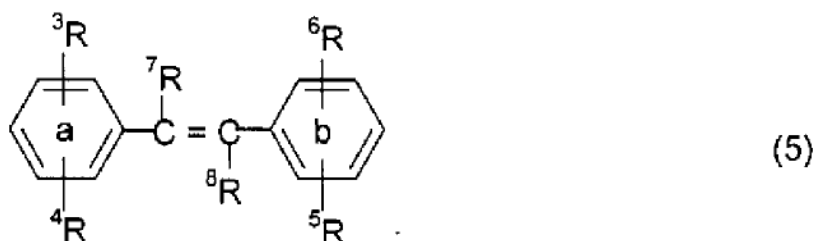
- X significa CO o -CR⁷=CR⁸
- 20 R³, R⁶ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄-S, alquilo de C₁-C₄-SO, alquilo de C₁-C₄-SO₂, donde alquilo significa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano o un grupo OH,
- R⁴, R⁵ significan independientemente entre sí un grupo -N=N-N(R²)₂- o un grupo OH,
- R⁷ significa hidrógeno, metilo, etilo o un residuo fenilo sustituido con los residuos R⁹, R¹⁰, el cual está conectado directamente con el átomo de C que porta R⁷,
- 25 R⁸ significa hidrógeno, etilo, CN, NO₂, -CH₂CH₂-halógeno (F, Cl, Br, I) o CH₂CH₂OH,
- R⁹, R¹⁰ significa, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, donde alquilo representa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano, un grupo -N=N-N(R²)₂- o un grupo OH,
- Y significa OH o N(R¹)₂ y
- 30 R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo,

con la condición de que por molécula total (2) uno a dos grupos -N=N-N(R²)₂- y uno a dos grupos OH se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos.

Los derivados de difenilo según la invención se explican en particular a continuación según la definición de X:

1. Cis- y trans-estilbenos de la fórmula (5)

35 Si en la fórmula (1) X representa -CR⁷=CR⁸, los compuestos según la invención se expresan por medio de la fórmula



en la cual

- R³, R⁶ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄-S, alquilo de C₁-C₄-SO-, alquilo de C₁-C₄-SO₂, en la cual alquilo significa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano o un grupo -OSO₂Y,
- 5 R⁴, R⁵ significa, independientemente entre sí, un grupo -N=N-N(R²)₂- o un grupo -OSO₂Y,
- R⁷ significa hidrógeno, metilo, etilo o un residuo de fenilo sustituido por los residuos R⁹, R¹⁰, el cual se conecta directamente con el átomo de C que porta R⁷,
- R⁸ significa hidrógeno, etilo, CN, NO₂, -CH₂CH₂-halógeno (F, Cl, Br, I) o CH₂CH₂OH,
- 10 R⁹, R¹⁰ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, donde alquilo representa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano, un grupo -N=N-N(R²)₂- o un grupo -OSO₂Y,
- Y significa OH o N(R¹)₂,
- R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo y
- R² significa metilo o etilo

- 15 con la condición de que por molécula total (5) uno a dos grupos -N=N-N(R²)₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y se encuentren en átomos cualesquiera de carbono de anillo de los anillos aromáticos,

así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

Se prefieren compuestos de la fórmula (5), en la cual

- R⁴, R⁵ significan respectivamente un grupo (CH₃)₂N=N=N- en posición 3 y en posición 3',
- 20 R³, R⁶ significan respectivamente un grupo -OSO₂Y en posición 4 y en posición 4',
- R⁷, R⁸ significan respectivamente etilo y
- Y significa OH o NH₂

con la condición de que por molécula total (5) uno a dos grupos -N=N-N(CH₃)₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y- se encuentren en átomos de carbono de anillo cualesquiera de anillos aromáticos,

- 25 así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

Además, se prefieren compuestos de la fórmula (5), en la cual

- R⁴, R⁵ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo (CH₃)₂N=N=N- o un grupo -OSO₂Y, R³, R⁶ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo, metilo, metoxi o un grupo -OSO₂Y,
- R⁷, R⁸ significan respectivamente hidrógeno e
- 30 Y significa OH o NH₂

con la condición de que por molécula total (5) uno a dos grupos -N=N-N(CH₃)₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y se encuentren en átomos cualesquiera de carbono de anillo de los anillos aromáticos,

así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

Particularmente se prefieren compuestos de la fórmula (5), en la cual

- 35 R³ significa hidrógeno, hidroxilo o un grupo -OSO₂Y en posición 4,
- R⁴ significa un grupo -OSO₂Y en posición 2,
- R⁵ significa un grupo (CH₃)₂N=N=N en posición 4',
- R⁶ significan hidrógeno o metilo en posición 2',
- R⁷, R⁸ significan respectivamente hidrógeno e

- 40 Y significa OH o NH₂

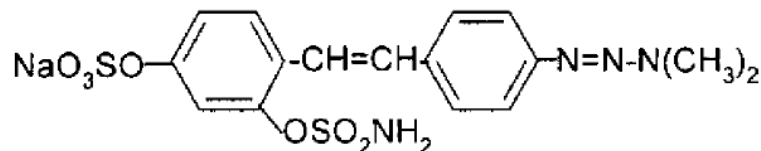
con la condición de que por molécula total (5) uno a dos grupos -N=N-N(CH₃)₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y se

encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de anillos aromáticos,

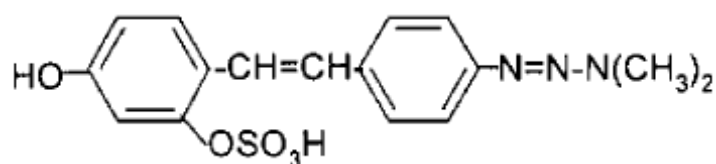
así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

En el contexto de la invención los siguientes compuestos pueden mencionarse como estilbenos (5) particularmente preferidos:

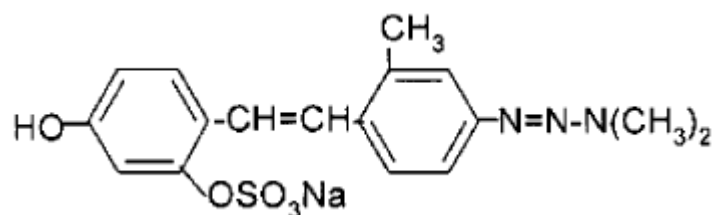
5 (Z+E) 4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-sodiosulfooxi-2'-sulfamoiloxi-estilbeno



(Z+E) 4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-hidroxi-2'-sodiosulfooxi-estilbeno

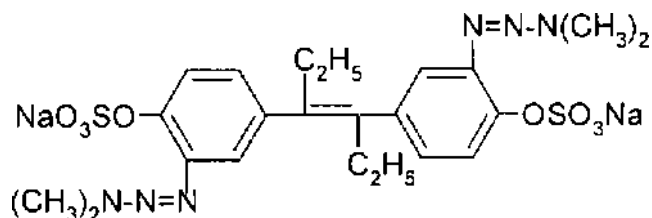


(Z y E) 4-(dimetiltriazenil-1)-2-metil-4'-hidroxi-2'-sodiosulfooxi-estilbeno



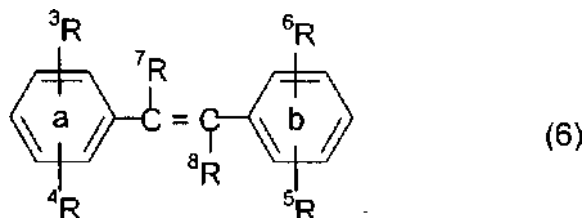
10

3,3'-[di-(3,3'-dimetiltriazenil-1)]-4,4'-(di-sodiosulfooxi)-1,2-dietil-estilbeno



así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

De manera análoga a los compuestos (1), los compuestos (5) pueden prepararse a partir de las aminas aromáticas



15

donde

R^3, R^6 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquilo de C_1-C_4-S , alquilo de C_1-C_4-SO- , alquilo de $C_1-C_4-SO_2$, donde alquilo significa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano o un grupo $-OSO_2Y$,

20 R^4, R^5 significan, independientemente entre sí, un grupo $-NH_2-$ o un grupo $-OSO_2Y$,

R^7 significa hidrógeno, metilo, etilo o un residuo fenilo sustituido con los residuos R^9, R^{10} , el cual está

conectado directamente con el átomo de C que porta R⁷,

R⁸ significan hidrógeno, etilo, CN, NO², -CH₂CH₂-halógeno (F, Cl, Br, I) o CH₂CH₂OH,

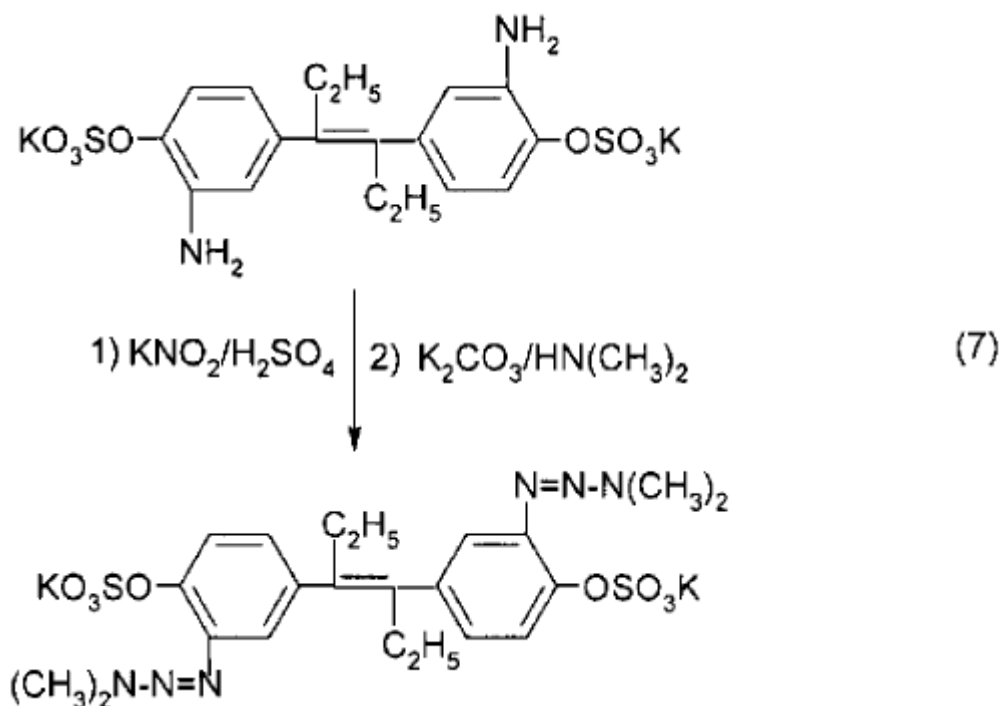
R⁹, R¹⁰ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, donde alquilo significa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano, un grupo -NH₂- o un grupo -OSO₂Y,

Y significa OH o N(R¹)₂ y

R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo

con la condición de que por molécula total (6) uno a dos grupos -NH₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos.

10 Si se usa, por ejemplo, 3, 3' di-amino-4,4'-dipotasioulfooxi-1,2-dietil-estilbena, nitrito de potasio y dimetilamina como materiales de partida, entonces el desarrollo de la reacción puede representarse mediante el esquema de fórmulas



15 El 3,3'-diamino-4,4'-dipotasioulfooxi-1,2-dietil-estilbena mencionado en el esquema de fórmulas (7) con sulfatación y reducción subsiguientes puede convertirse a partir del 3,3'-dinitro-dietil-estilbena conocido (Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 184-195(1978)) en la diamina.

Las aminas aromáticas (6) pueden prepararse a partir de los correspondientes nitro-sulfooxi-aromáticos o -sulfamoiloxiaromáticos de una manera conocida per se, por ejemplo, mediante reducción catalítica con hidrógeno sobre paladio/carbón en etanol o sobre óxido de platino en etanol (Chem. Berichte. 72, 839, [(1939)]) o con níquel de Raney en THF (Chem. Berichte. 91, 1905 (1958)).

20 Los procedimientos de síntesis mencionados aquí también pueden utilizarse para la síntesis de las aminas aromáticas usadas en las secciones 2-4.

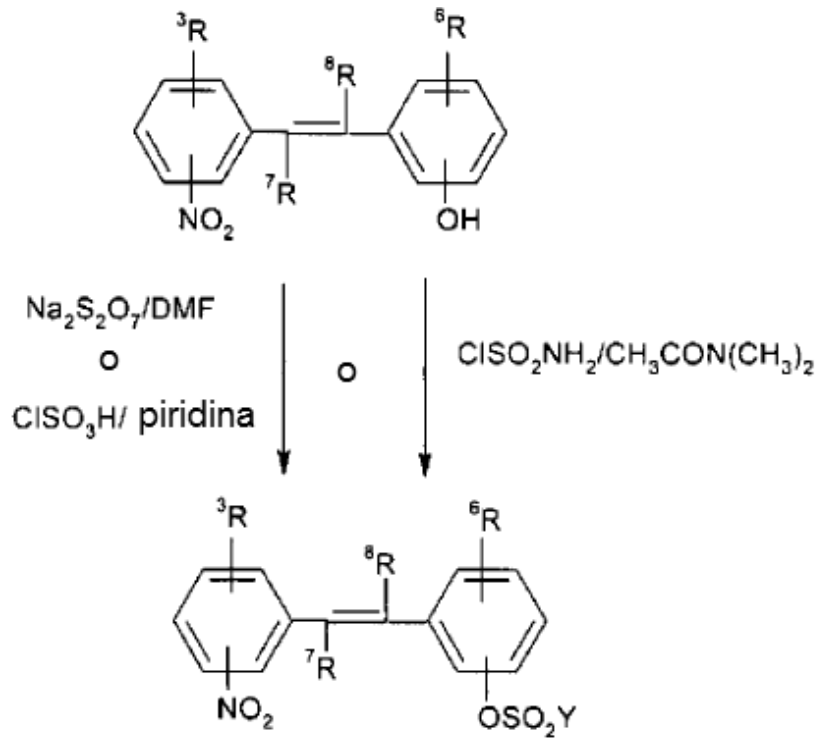
Ejemplos de la conversión de aminas aromáticas en sales de diazonio y su acoplamiento con dialquilaminas para formar (3,3'-dialquiltriazenil-1)-arilos se describen detalladamente en los documentos DE 17 93 115 A1, DE 21 47 781 A1, GB 1 371 969 y WO 2004/106358.

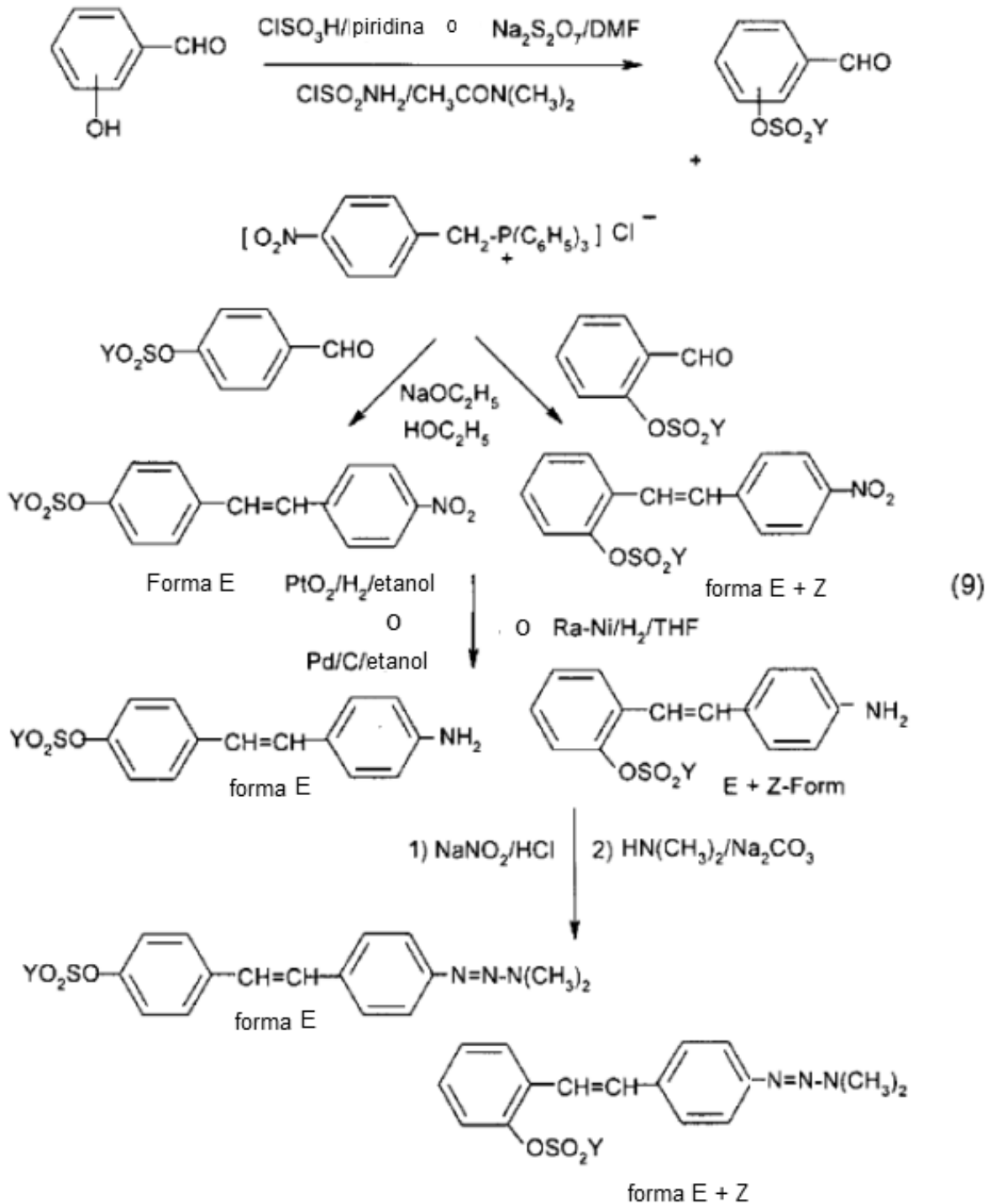
25 La preparación de los nuevos productos de partida que tienen grupos sulfooxi- o sulfamoiloxi pueden efectuarse mediante reacción de los compuestos aromáticos del fenol correspondientes con disulfato de metal alcalino (Na, K) de acuerdo con los documentos EP 0 722 455 A1/US 5,703,261, de modo opcionalmente alternativo también con ácido clorosulfónico/piridina según el documento WO 02/134715 A1 o con cloruros de sulfamoilo en dimetilacetamida de acuerdo con los documentos WO 2008/003378 y US 2003/0225051, página 44.

30 Las síntesis mencionadas aquí también pueden usarse según las secciones 2-4 en la conversión de grupos hidroxilo fenólicos en los productos de partida o bien productos finales según la invención que tienen grupos sulfooxi o

sulfamoiloxi.

La síntesis de los compuestos según la invención puede ilustrarse mediante los esquemas de reacción 8 y 9:

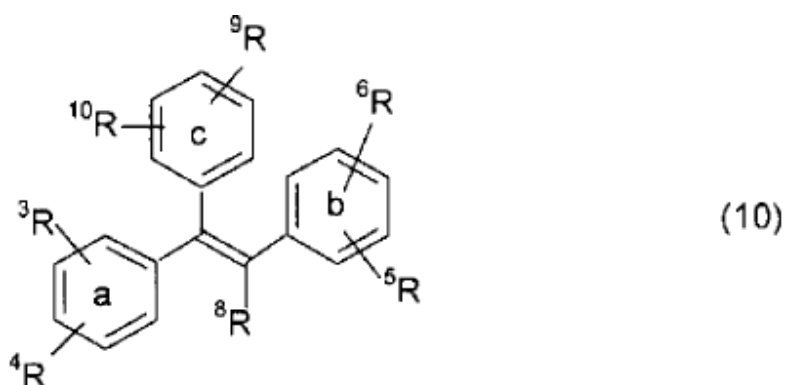




2. Derivados de trifeniletileno de la fórmula (10)

Si en la fórmula (1)

5 X significa $-CR^7=CR^8-$ y R^7 significa un residuo de fenilo sustituido con R^9 , R^{10} el cual está conectado directamente con el átomo de C que porta R^7 , estos compuestos son representados por la fórmula



en la cual

- 5 R^3, R^6 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquilo de C_1-C_4-S- , alquilo de C_1-C_4-SO- , alquilo de $C_1-C_4-SO_2-$, donde alquilo preferentemente significa metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano o un grupo $-OSO_2Y$,
- R^4, R^5 significan, independientemente entre sí, un grupo $-N=N-N(R^2)_2-$ o un grupo $-OSO_2Y$,
- R^8 significa hidrógeno, etilo, CN, NO_2- , $-CH_2-CH_2-$ halógeno (F, Cl, Br, I) o CH_2CH_2OH ,
- 10 R^9, R^{10} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , donde alquilo representa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano, un grupo $-N=N-N(R^2)_2-$ o un grupo $-OSO_2Y$,
- Y significa OH o $N(R^1)_2$,
- R^1 significa hidrógeno, metilo o etilo y
- R^2 significa metilo o etilo

15 con la condición de que por molécula total (10) uno a dos grupos $-N=N-N(R^2)_2-$ y uno a dos grupos $-OSO_2Y$ se encuentren en átomos de carbono de anillo cualesquiera de los anillos aromáticos,

así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

Se prefieren compuestos de la fórmula (10), en los cuales

- 20 R^3 significa hidrógeno, hidroxilo, metoxi, un grupo $-OSO_2Y$, halógeno (F, Cl, Br, I), CHO o CH_2OH en posición 3 o en posición 4,
- R^4 significa hidrógeno o un grupo $-N=N-N(CH_3)_2$ en posición 3,
- R^5 significa hidrógeno o un grupo $-N=N-N(CH_3)_2-$ en posición 3' o en posición 4',
- R^6 significa hidrógeno, hidroxilo, metoxi o un grupo $-OSO_2Y$ en posición 3' o en posición 4',
- R^8 significa hidrógeno, etilo, CH_2CH_2 halógeno (F, Cl) o CH_2CH_2OH ,
- 25 R^9, R^{10} significan, independientemente entre sí, hidroxilo, metoxi o un grupo $-OSO_2Y$ en posición 3" o en posición 4" e
- Y significa OH o NH_2

con la condición de que por molécula total (10) uno a dos grupos $-N=N-N(R^2)_2-$ y uno a dos grupos $-OSO_2Y$ se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos,

así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

30 Particularmente se prefieren compuestos de la fórmula 10, en los cuales

- R^3 significa hidrógeno, hidroxilo, metoxi o un grupo $-OSO_2Y$ en posición 4,
- R^4 significa hidrógeno o un grupo $-N=N-N(CH_3)_2-$ en posición 3,
- R^5 significa hidrógeno o un grupo $-N=N-N(CH_3)_2-$ en posición 3' o en posición 4',

R⁶ significa hidrógeno, hidroxilo, metoxi o un grupo -OSO₂Y-en posición 4',

R⁸ significa hidrógeno o etilo,

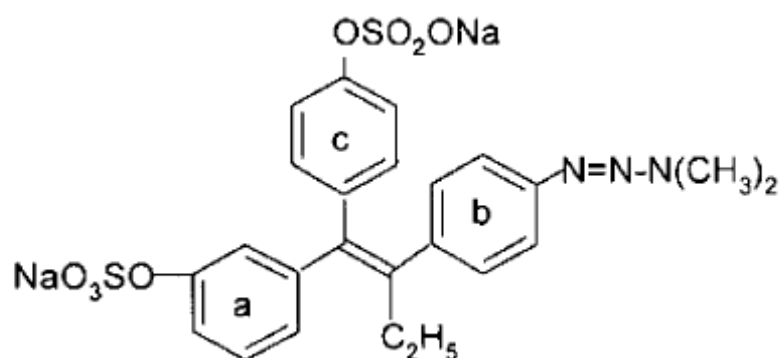
R⁹, R¹⁰ significan, independientemente entre sí, hidroxilo, metoxi o un grupo -OSO₂Y en posición 3" o en posición 4" e

5 Y significa OH o NH₂

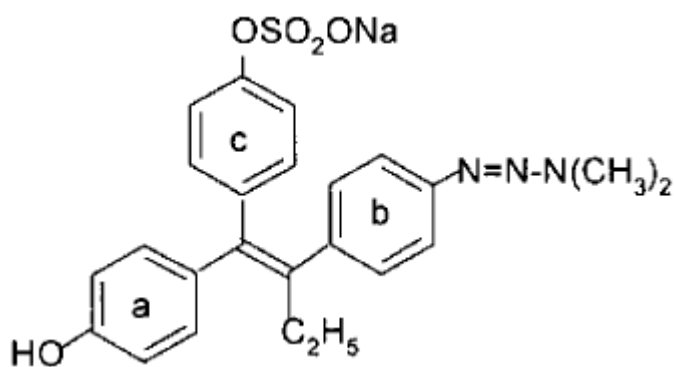
con la condición de que por molécula total (10) uno a dos grupos -N=N-N(CH₃)₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y se encuentran en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos, así como sus sales, ácidos libres, solvatos y solvatos de estas sales y solvatos de estos ácidos libres.

Como derivados de trifeniletileno (10) particularmente preferidos pueden mencionarse los siguientes compuestos:

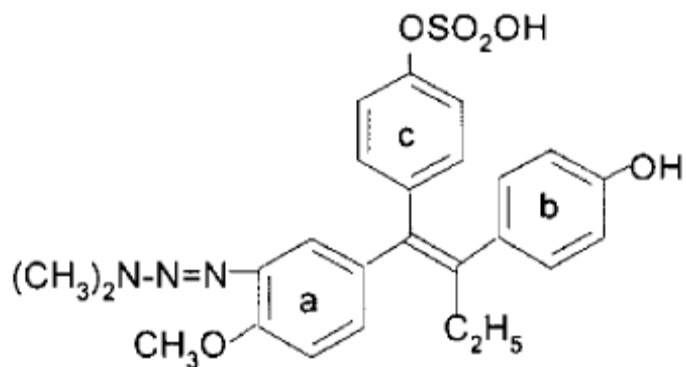
10 1,1-[bis-3,4"--(di-sodiosulfooxi-fenil)]-2-etil-2-[4'-(3,3-dimetiltriazeno-1)-fenil]-eteno



1-(4-hidroxi-fenil)-1-(4"--(sodiosulfooxi-fenil)-2-etil-2-[4'-(3,3-dimetiltriazenil-1)-fenil] eteno

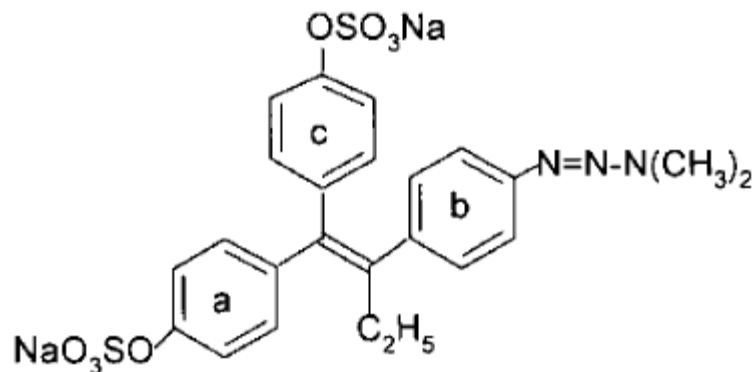


1-[3-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4-metoxi-fenil]-1-(4"--(sodiosulfooxi-fenil)-2-etil-2-[4'-hidroxi-fenil]-eteno



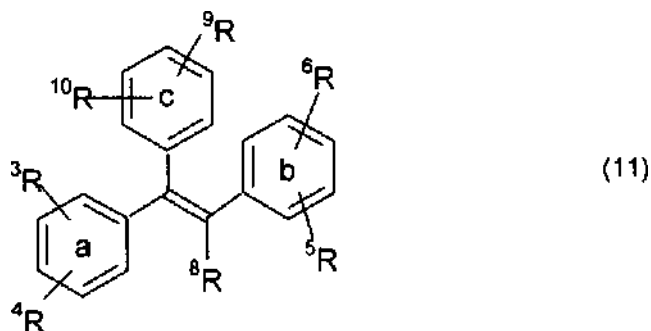
15

1,1-[bis-4-(sodiosulfooxi-fenil)]-2-etil-2-[4'-(3,3-dimetiltriazenil-1)-fenil]-eteno



así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

5 Los compuestos (10) pueden prepararse de manera análoga a los compuestos (1) a partir de las aminas aromáticas correspondientes

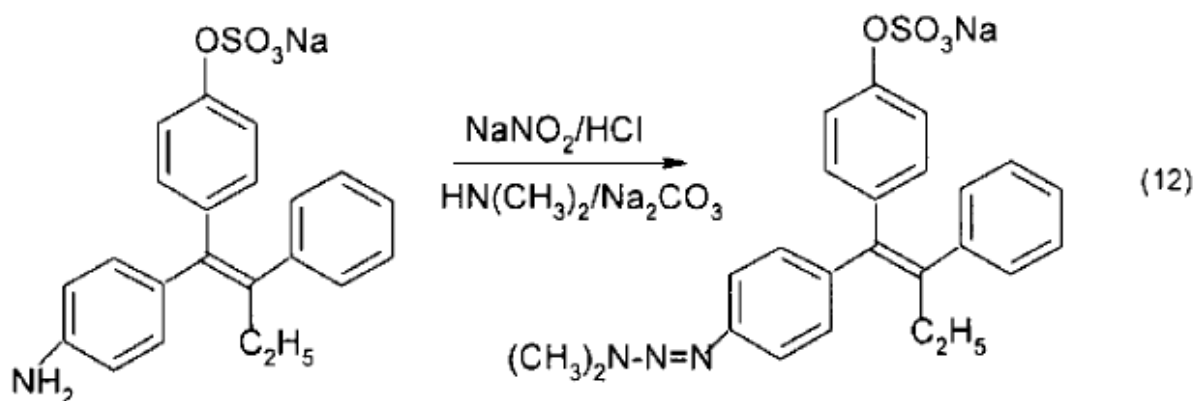


en la cual

- 10 R^3, R^6 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquilo de C_1-C_4-S- , alquilo de C_1-C_4-SO- , alquilo de $C_1-C_4-SO_2-$, donde alquilo significa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano o un grupo $-OSO_2Y$,
- R^4, R^5 significan, independientemente entre sí, un grupo $-NH_2-$ o un grupo $-OSO_2Y$,
- R^8 significa hidrógeno, etilo, CN, NO_2 , $-CH_2CH_2-$ halógeno (F, Cl, Br, I) o CH_2CH_2OH ,
- 15 R^9, R^{10} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , donde alquilo significa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano, un grupo $-NH_2-$ o un grupo $-OSO_2Y$,
- Y significa OH o $N(R^1)_2$ y
- R^1 significa hidrógeno, metilo o etilo

con la condición de que por molécula total (11) uno a dos grupos $-NH_2-$ y uno a dos grupos $-OSO_2Y$ se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos.

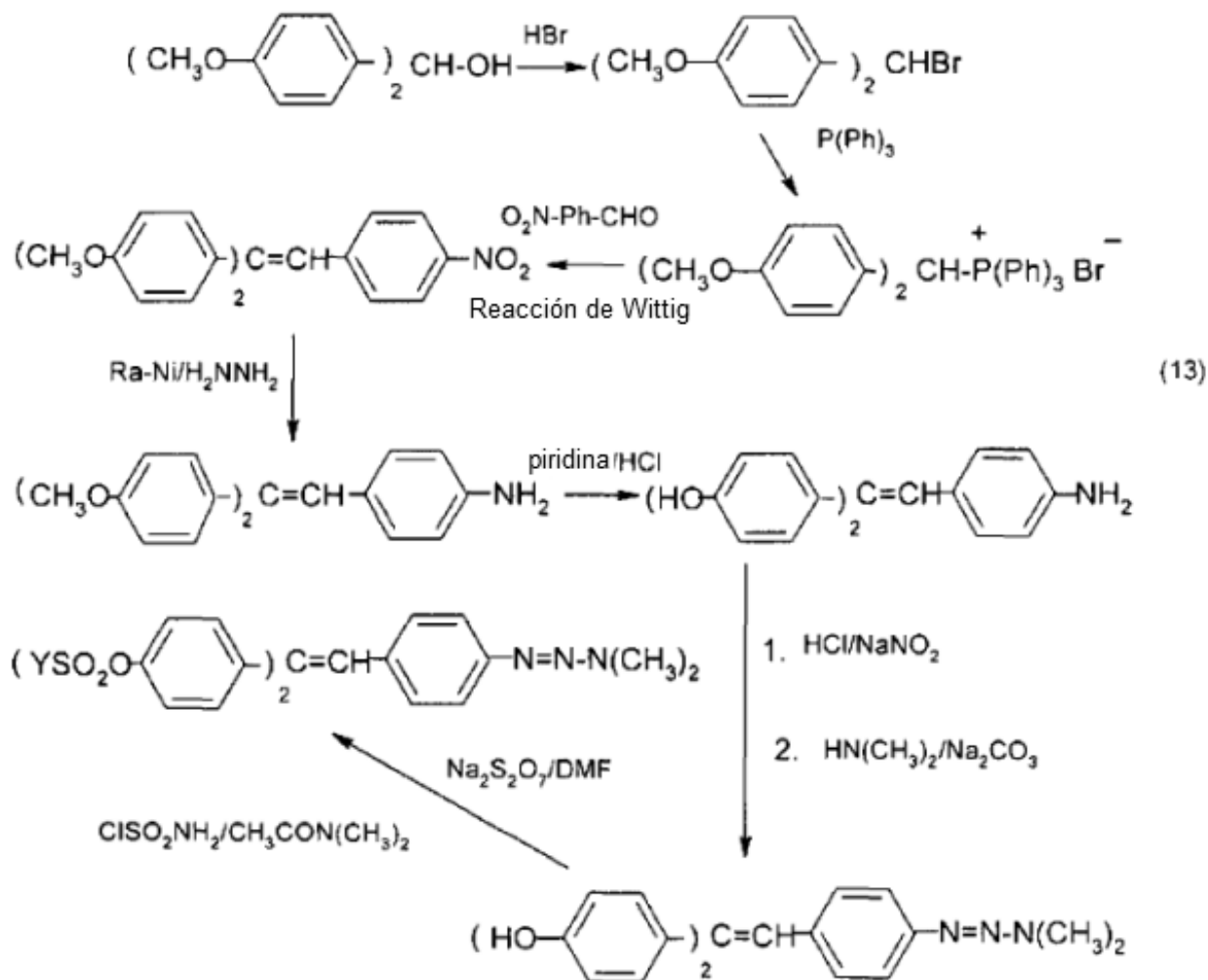
20 Si se usa, por ejemplo, 1-(4-aminofenil)-1-(4"-sodiosulfooxi-fenil)-2-etil-2-fenil-eteno, nitrito de sodio y dimetilamina como sustancias de partida, entonces el desarrollo de la reacción puede representarse mediante el siguiente esquema de fórmulas



Con respecto a esto, en la primera etapa se prepara una sal de diazonio la cual inmediatamente, en una segunda etapa, puede reaccionar con dimetilamina para formar 1-(4-(3,3-dimetiltriazeno-1-fenil)-1-(4"-sodiosulfooxi-fenil)-2-etil-2-fenil-eteno.

- 5 Las aminas aromáticas (11) pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos nitro-sulfooxi- o bien -sulfamoiloxi-aromáticos según procedimientos conocidos en términos generales, por ejemplo, mediante reducción catalítica con hidrógeno sobre paladio/carbón en etanol o con Ra-Ni en THF.

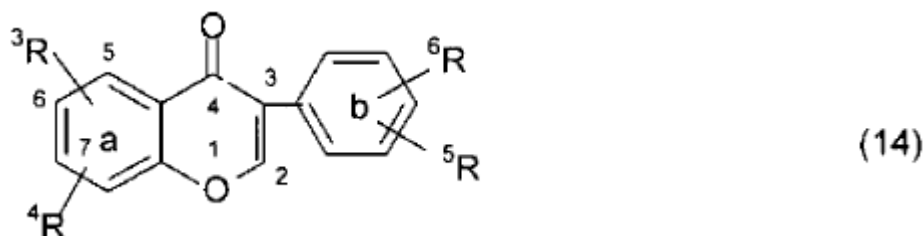
- 10 Los derivados de trifeniletileno de la fórmula (10) pueden prepararse de la manera mostrada en el esquema de fórmulas (13). En tal caso, la síntesis transcurre según procedimientos conocidos como la reacción de Wittig, la reducción del grupo nitro con níquel Raney/hidrazina, la disociación de éter, la preparación del triazenil-fenol y su reacción con disulfato de metal alcalino o cloruro de sulfamoilo. En lugar de disulfato de metal alcalino en DMF, también puede usarse ácido clorosulfónico en piridina.



3. Isoflavonas de la fórmula (14) (no es según la invención)

Si en la fórmula (1)

5 X significa un residuo $-C(O)-C^*=CH-O-$ divalente que, junto con los dos átomos de C adyacentes del anillo a en el cual está localizado, forma un anillo de piranona, en cuyo caso el anillo b se encuentra en el átomo C* de este residuo, y la fórmula (1) adopta la forma de la fórmula



en la cual

10 $R^3, R^6,$ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquilo de C_1-C_4-S- , alquilo de C_1-C_4-SO- , alquilo de $C_1-C_4-SO_2-$, donde alquilo significa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano o un grupo $-OSO_2Y$,

R^4, R^5 significan, independientemente entre sí, un grupo $-N=N-N(R^2)_2-$ o un grupo $-OSO_2Y$,

Y significa OH o $N(R^1)_2$,

R^1 significa hidrógeno, metilo o etilo y

R² significa metilo o etilo,

con la condición de que por molécula total (14) uno a dos grupos -N=N-N(R²)₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y-se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos,

así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

5 Se prefieren compuestos de la fórmula (14), donde

R³, R⁶ significan, independientemente entre sí, hidroxilo, metoxi o un grupo -OSO₂Y,

R⁴, R⁵ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, metoxi o un grupo -N=N-N(CH₃)₂ e

Y significa OH o NH₂

10 con la condición de que por molécula total (14) uno a dos grupos -N=N-N(CH₃)₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de anillos aromáticos,

así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

Particularmente se prefieren compuestos de la fórmula (14), en la cual

R³ significa hidroxilo, metoxi o un grupo -OSO₂Y en posición 5 o 7,

R⁴ significa hidrógeno o un grupo -N=N-N(CH₃)₂ en posición 6,

15 R⁵ significa hidroxilo, metoxi o un grupo -OSO₂Y en posición 4',

R⁶ significa un grupo -N=N-N(CH₃)₂ en posición 2' o en posición 3' e

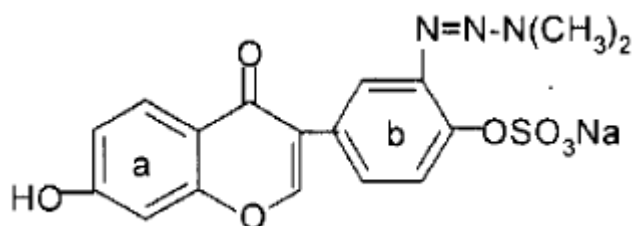
Y significa OH o NH₂,

con la condición de que por molécula total (14) uno a dos grupos -N=N-N(CH₃)₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y-se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de anillos aromáticos,

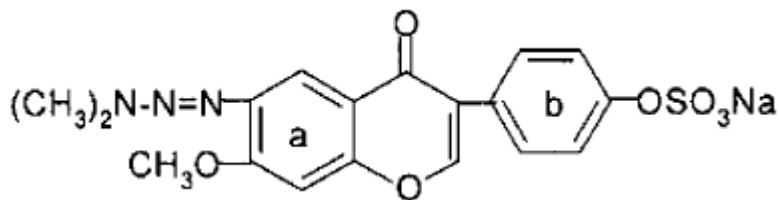
20 así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

Como isoflavonas (14) particularmente preferidas pueden mencionarse los siguientes compuestos:

7-hidroxi-3-[3'-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-sodiosulfooxi]-isoflavona

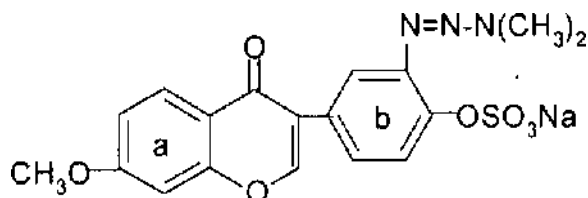


6-(3,3-dimetiltriazenil-1)-7-metoxi-3-(4'-sodiosulfooxi)-isoflavona

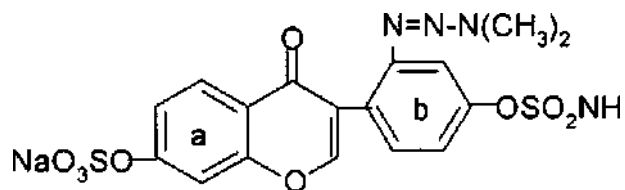


25

7-metoxi-3'-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-sodiosulfooxi-isoflavona

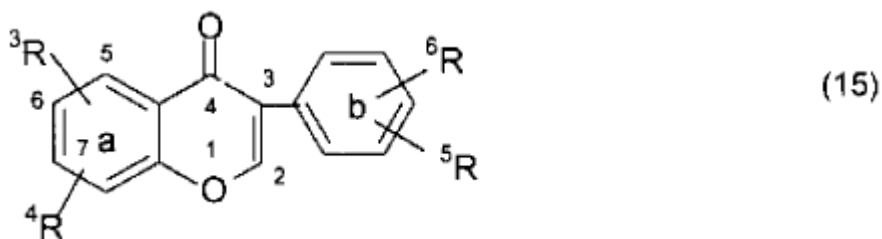


7-sodiosulfooxi-2'-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-sulfamoiloxi-isoflavona



así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

5 Las isoflavonas (3) no según la invención pueden prepararse de manera análoga a los compuestos (1) a partir de las aminas aromáticas correspondientes



en la cual

10 R^3, R^6 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquilo de C_1-C_4-S- , alquilo de C_1-C_4-SO- , alquilo de $C_1-C_4-SO_2-$ donde alquilo significa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano o un grupo $-OSO_2Y$,

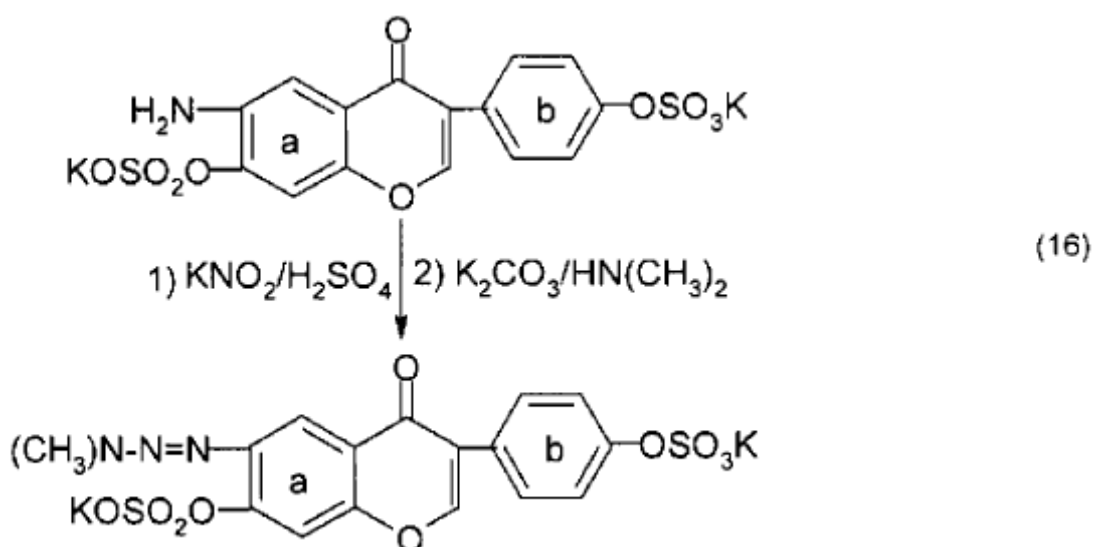
R^4, R^5 significan, independientemente entre sí, un grupo $-NH_2-$ o un grupo $-OSO_2Y-$,

Y significa OH o $N(R^1)_2$ y

R^1 significa hidrógeno, metilo o etilo

15 con la condición de que por molécula total (15) uno a dos grupos $-NH_2-$ y uno a dos grupos $-OSO_2Y-$ se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos.

Si se usan, por ejemplo, 6-amino-7,4'-dipotasio sulfooxi-isoflavona, nitrito de sodio y dimetilamina como sustancias de partida, de modo que el desarrollo de la reacción puede representarse mediante el siguiente esquema de fórmulas.



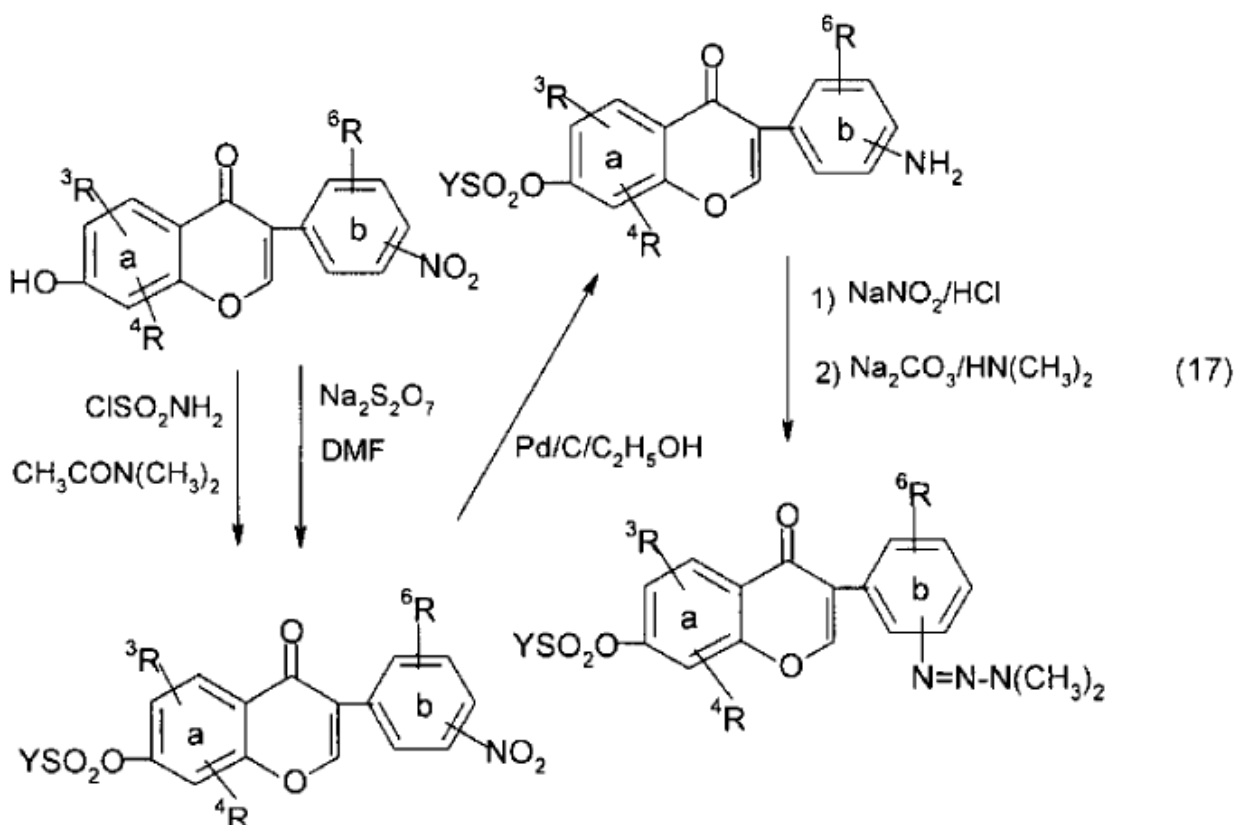
20 A este respecto, en la primera etapa se prepara una sal de diazonio que forma inmediatamente, en una segunda etapa, con dimetilamina la 7,4'-dipotasio-sulfooxi-6-(3,3-dimetiltriazenil-1)-isoflavona según la invención.

Las aminas (15) aromáticas hasta ahora no conocidas pueden prepararse a partir de los correspondientes productos nitro-sulfooxi- o bien -sulfamoiloxiaromáticos según procedimientos conocidos por cualquier experto en la materia,

por ejemplo, mediante reducción catalítica con hidrógeno sobre paladio/carbono en etanol, o Ra-Ni en THF.

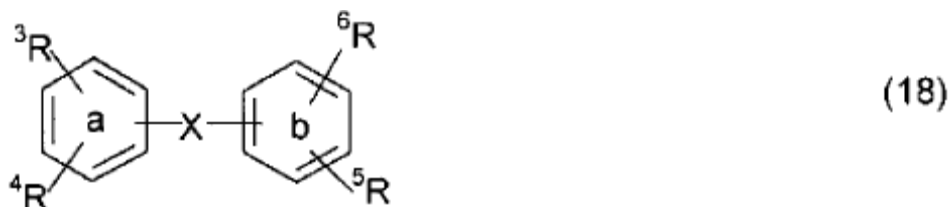
[0] Las nitro-isoflavonas usadas como producto de partida del tipo usado en el siguiente esquema de fórmulas (17) son conocidas y pueden prepararse según procedimientos conocidos (Z. Kristallogr. NCS 222, 293-294 (2007)).

5 La preparación los nuevos productos de partida con grupos sulfooxi o bien sulfamoiloxi puede efectuarse mediante la reacción de los correspondientes productos aromáticos de fenol con ácido clorosulfónico en piridina o con disulfato de metal alcalino en DMF o bien con cloruros de sulfamoilo en dimetilacetamida. Las etapas individuales de reacción se ilustran en el esquema de reacción (17):



10 4. Derivados de difenilo de la fórmula (18) no puenteados o puenteados con átomos o grupos diatómicos (no según la invención, con la excepción de los compuestos en los cuales X significa un grupo CO):

la fórmula (1) también puede adoptar la forma de la fórmula



en la cual

- X significa un enlace directo C-C, CH₂, CHOH, CO, S, SO, SO₂ o -N=N-,
- 15 R³, R⁶ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄-S-, alquilo de C₁-C₄-SO-, alquilo de C₁-C₄-SO₂-, donde alquilo significa preferentemente metilo o etilo, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano o un grupo -OSO₂Y,
- R⁴, R⁵ significan, independientemente entre sí, un grupo -N=N-N(R²)₂- o un grupo -OSO₂Y,
- Y significa OH o N(R¹)₂,
- 20 R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo y

ES 2 683 306 T3

R² significa metilo o etilo,

con la condición de que por molécula total (18) uno a dos grupos -N=N-N(R²)₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos,

así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

5 Se prefieren compuestos de la fórmula (18), en la cual

X significa CH₂, CO, SO o SO₂,

R³, R⁶ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi CH₃S-, CH₃SO-, CH₃SO₂-, halógeno (F, Cl, Br, I), nitro, ciano o el grupo -OSO₂Y,

R⁴, R⁵ significan, independientemente entre sí, un grupo -N=N-N(CH₃)₂- o un grupo -OSO₂Y e

10 Y significa OH o NH₂,

con la condición de que por molécula total (18) uno a dos grupos -N=N-N(CH₃)₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos,

así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

Particularmente se prefieren compuestos de la fórmula (18), en la cual

15 X significa CH₂, CO, SO o SO₂,

R³, R⁶ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, metilo, flúor, cloro, bromo o un grupo -OSO₂Y,

R⁴ significa hidrógeno,

R⁵ significa un grupo (CH₃)₂N-N=N- e

20 Y significa OH o NH₂

con la condición de que por molécula total (18) uno a dos grupos -N=N-N(CH₃)₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos,

así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

Muy particularmente se prefieren compuestos de la fórmula (18), en la cual

25 X significa CH₂, CO, SO o SO₂,

R³ significa hidroxilo, metilo, cloro o bromo en posición 2, 3 o 4,

R⁴ significa el grupo -OSO₂Y en posición 2, 3 o 4,

R⁵ significa un grupo (CH₃)₂N-N=N en posición 4',

R⁶ significa hidrógeno, metilo, flúor, cloro o bromo en posición 2', 3' o 5' e

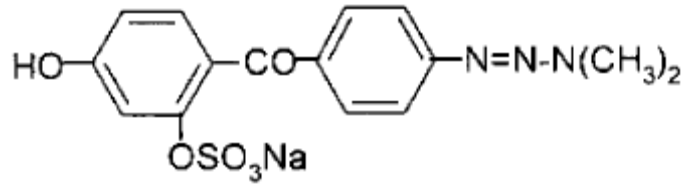
30 Y significa OH o NH₂

con la condición de que por molécula total (18) uno a dos grupos -N=N-N(CH₃)₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y se encuentran en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos,

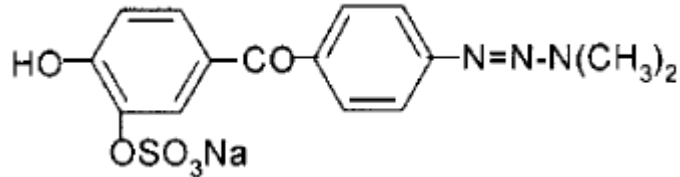
así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

35 Los derivados de difenilo puenteados con grupos diatómicos o triatómicos más preferidos comprenden los siguientes compuestos:

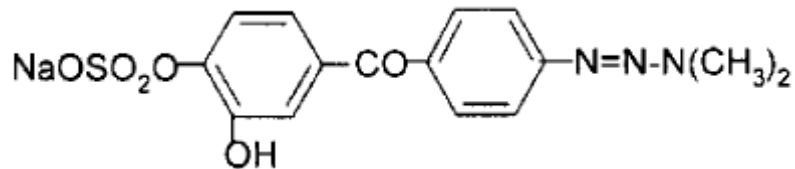
4-(3,3-dimetil-triazenil-1)-4'-hidroxi-2'-sodiosulfooxi-benzofenona



4-(3,3-dimetil-triazenil-1)-4'-hidroxi-3'-sodiosulfooxi-benzofenona

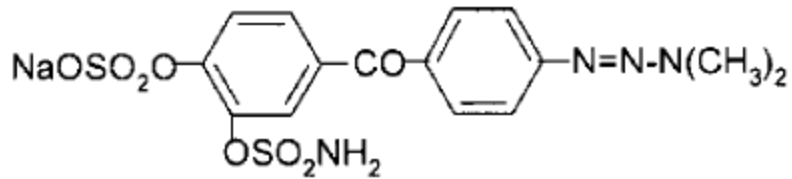


4-(3,3-dimetil-triazenil-1)-3'-hidroxi-4'-sodiosulfooxi-benzofenona

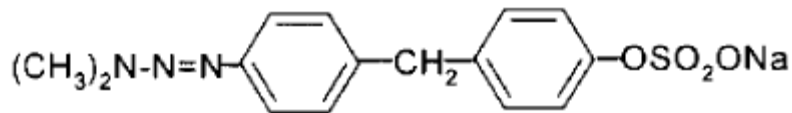


5

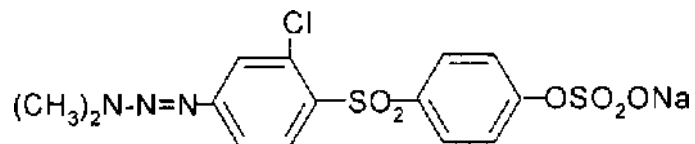
4-(3,3-dimetil-triazenil-1)-4'-sodiosulfoxi-3'-sulfamoiloxi-benzofenona



4-(3,3-dimetil-triazenil-1)-4'-sodiosulfooxi-difenilmetano



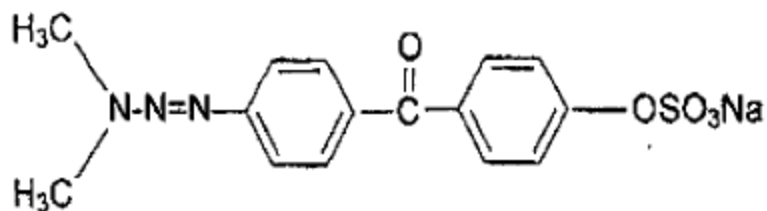
10 2-cloro-4-(3,3-dimetil-triazenil-1)-4'-sodiosulfooxi-difenilsulfona



así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

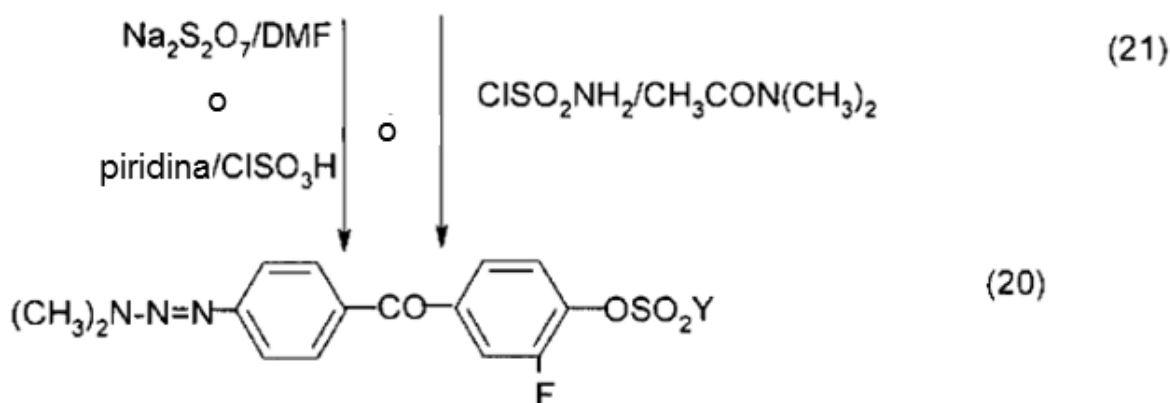
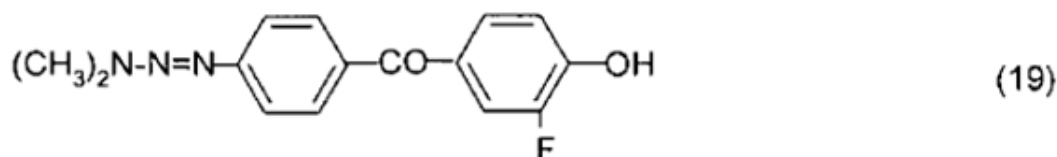
En particular se prefiere

4-(3,3-dimetil-triazenil-1)-4'-sodiosulfooxi-benzofenona



15

Los productos de partida para la síntesis de los compuestos (18) son conocidos y puede prepararse según los procedimientos descritos en el documento GB 1 371 969 y pueden utilizarse para la síntesis de los compuestos (18), haciendo reaccionar los derivados allí descritos de hidroxi-triazeno del tipo (19) para obtener productos finales, por ejemplo, (20), tal como se representa a modo de ejemplo en el esquema de fórmulas (21).



5

donde Y posee el significado indicado en la leyenda de la fórmula (18).

La presente invención se refiere además a derivados de difenilo que contienen por molécula (i) al menos un dialquiltriazenilo y (ii) al menos un grupo sulfooxi- y/o al menos un grupo sulfamoiloxi, y sus sales, solvatos y solvatos de estas sales para el uso como medicamentos, así como al uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos, preferentemente para el tratamiento de enfermedades cancerosas de los tejidos dependientes de estrógenos, como principalmente de tumores negativos al receptor de estrógeno y positivos al receptor de estrógeno de los órganos sexuales y del melanoma.

En una forma preferida de realización de la presente invención, los derivados de difenilo sustituidos según la invención pueden emplearse en combinación con anticuerpos monoclonales.

Según la presente invención, se emplean preferiblemente anticuerpos monoclonales que tienen una alta selectividad en la célula tumoral (Discovery Medicine, Alain Beck, "The next generation of Antibody-drug Conjugates Comes of Age", 16 de octubre de 2010).

Los derivados de difenilo sustituidos según la invención se unen con los anticuerpos monoclonales y se introducen en la célula tumoral.

En términos generales, los derivados de difenilo según la invención y los anticuerpos monoclonales se emplean en la proporción de 0,5 a 1 (derivado de difenilo a anticuerpo) hasta 4 a 1.

Los anticuerpos monoclonales son conocidos per se. Los anticuerpos monoclonales son proteínas inmunológicamente activas que se producen por una línea celular que se remonta a un linfocito B único y se dirigen contra un epítipo único (por ejemplo, una célula tumoral).

Los compuestos de la invención pueden usarse, por ejemplo, para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer: cáncer de mama (carcinoma de mama), cáncer de útero (carcinoma de endometrio, carcinoma de cuerpo), cáncer cervical, cáncer de ovario (carcinoma de ovario), cáncer de vagina, cáncer de próstata, cáncer de piel, melanoma (melanoma maligno).

La invención se refiere, además, al uso de los compuestos de la invención en combinación con al menos otro producto quimioterapéutico para el tratamiento de cáncer. Por consiguiente, los compuestos según la invención también pueden usarse en combinación con otros quimioterapéuticos y/o con medicamentos conocidos en el tratamiento de cáncer o bien de tumores, los cuales se administran en combinación con los agentes quimioterapéuticos durante una quimioterapia.

Ejemplos de tales productos quimioterapéuticos que pueden aplicarse en combinación y de otros medicamentos empleados en la quimioterapia se encuentran, por ejemplo, en el documento WO/2007/061978 bajo la palabra clave "Terapia de combinación" (página 23, línea 1 a página 30, línea 18) o en el documento US 2007/135424 A1 (párrafos 153 a 171).

- 5 Para estas vías de aplicación, el principio activo puede administrarse en formas adecuadas de aplicación. Para la aplicación oral son adecuadas formas de aplicación conocidas que liberan la sustancia activa rápidamente y/o de manera modificada, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos, así como recubiertos, por ejemplo, comprimidos provistos de recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o comprimidos de película), cápsulas, grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, soluciones y aerosoles.
- 10 La aplicación parenteral puede suceder evitando una etapa de resorción (intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbal) o con la intervención de una resorción (intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la aplicación parenteral como formas de aplicación, entre otras, son adecuadas las preparaciones de inyección y de infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.
- 15 Para las otras vías de aplicación son adecuadas, por ejemplo, formas medicamentosas de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas/soluciones para la nariz, atomizadores; comprimidos o cápsulas de aplicación sublingual y lingual, supositorios, preparaciones para los oídos y los ojos, pesarios, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para ser sacudidas), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, leche, pastas, polvos para esparcirse o implantes.
- 20 Las sustancias activas pueden convertirse de una manera conocida en las formas de aplicación descritas. Esto puede suceder usando adyuvantes farmacéuticamente adecuados, inertes, no tóxicos. Estos incluyen, entre otros, materiales de soporte (por ejemplo, celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), dispersantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona) biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como óxidos de hierro) o saborizantes y/o fragancias.
- 25

En términos generales es aconsejable, en la aplicación parenteral, administrar cantidades de aproximadamente 1 a 40 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 2,5 a 15 mg/kg, de peso corporal para lograr resultados eficaces. En el caso de la aplicación oral, la cantidad es de aproximadamente 1 a 70 mg/kg, preferentemente de aproximadamente alrededor de 1 a 50 mg/kg, de peso corporal.

- 30 Sin embargo, opcionalmente puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas, más precisamente en función del peso corporal, la vía de aplicación, el comportamiento individual frente a la sustancia activa, el tipo de preparación y el momento o intervalo en el cual se efectúa la aplicación. De esta manera, en algunos casos puede ser suficiente emplear menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que en otros casos tiene que excederse en el límite superior mencionado. En el caso de la aplicación de cantidades más grandes, puede ser aconsejable dividir las en varias dosis individuales durante el día.
- 35

La presente invención se refiere, además, a composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos según la invención, junto con al menos un soporte, adyuvante o disolvente farmacológicamente tolerables. Estos son soportes, adyuvantes o disolventes farmacéuticos habituales. Las composiciones farmacéuticas según la invención son adecuadas, por ejemplo, para la inhalación o para la aplicación intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intravaginal, intrabucal, percutánea, subcutánea, mucocutánea, oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragástrica o intracutánea y se presentan, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos resistentes a los jugos gástricos, comprimidos de película, comprimidos de capas, formulaciones retardadas para administración oral, subcutánea o cutánea (principalmente como apósitos), formulaciones de depósito, grageas, supositorios, geles, ungüentos, jarabe, polvos de inhalación, granulados, supositorios, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposomales, cápsulas, cápsulas resistentes a los jugos gástricos, polvos, polvos de inhalación, formulaciones microcristalinas, atomizadores para inhalación, polvos, gotas, gotas para la nariz, atomizadores para la nariz, aerosoles, ampollas, soluciones, zumos, suspensiones, emulsiones, soluciones para infusión o soluciones para inyección, etc.

40

45

50 **Ejemplos:**

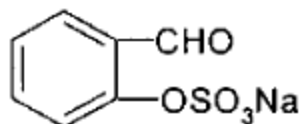
Los porcentajes en los siguientes ejemplos son porcentajes en peso, si no se indica algo diferente; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolvente, las proporciones de diluyente y las indicaciones de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

1. Derivados de estilbeno de la fórmula (5)

- 55 Productos de partida

Ejemplo 1.1: 2-sodiosulfooxi-benzaldehído

La siguiente instrucción puede servir como instrucción de muestra para la sulfatación con disulfatos de metal alcalino



5 12,2 g (0,1 moles) de 2-hidroxibenzaldehído y 33,3 g (0,15 moles) de disulfato de sodio se mezclan con 100 ml de dimetilformamida y 130 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 30 horas a temperatura ambiente. Luego, a la mezcla de reacción se adicionan 200 ml de una solución acuosa de 1 n de carbonato de sodio, se agita la mezcla, se filtra y se concentra el filtrado a presión reducida. El residuo se disuelve en la cantidad precisamente necesaria de agua, se filtra a través de carbón activado y el filtrado se concentra en el evaporador rotatorio.

La sustancia de título puede seguir tratándose como un producto crudo.

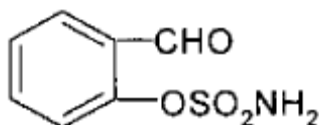
10 Ejemplo 1.2: 4-sodiosulfooxi-benzaldehído

El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.1 y el producto crudo se trata adicionalmente.

De manera análoga a esto, pueden obtenerse los 3-sodiosulfooxi-benzaldehídos.

Ejemplo 1.3: 2-sulfamoiloxi-benzaldehído

La siguiente instrucción sirve como instrucción de muestra para la sulfoamilación con cloruro de sulfamoilo,



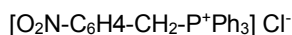
15 A una solución de 12,2 g (0,1 moles) de 2-hidroxibenzaldehído en 200 ml de dimetilacetamida anhidra se agregan gota a gota, a 0 hasta 5°C, 12,46 g (0,11 moles) de cloruro de sulfamoilo. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se extrae con 1000 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de hidrocbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira en el evaporador rotatorio. El residuo se mezcla triturando con una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo, se lleva a cristalización y se filtra con succión.

Ejemplo 1.4: 4-sulfamoiloxi-benzaldehído

Síntesis de manera análoga al ejemplo 1.3

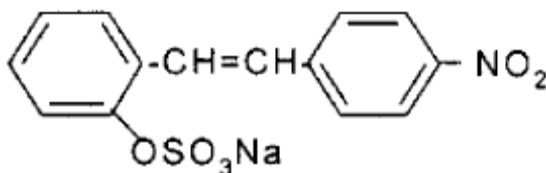
De manera análoga pueden obtenerse los derivados de 3-sulfamoiloxi del 3-hidroxi-benzaldehído.

25 Ejemplo 1.5: cloruro de (4-nitrobenzil)-trifenilfosfonio



Una solución de 263 g (1 mol) de trifenilfosfina y 172 g (1 mol) de cloruro de 4-nitrobenzilo en 2 l de tolueno se agita durante 15 horas a temperatura de ebullición. La mezcla de reacción se enfría, el cristalizado se filtra con succión y se lava con tolueno.

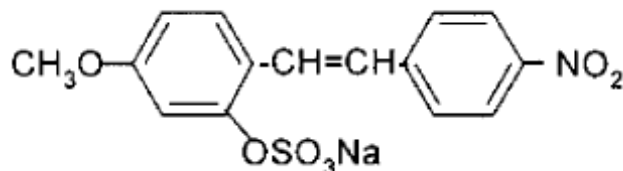
30 Ejemplo 1.6: (Z- y E)-2-sodiosulfooxi-4'-nitro-estilbeno.



35 A una solución de 8,9 g (0,04 moles) de benzaldehído-2-sulfato de sodio en 50 ml de metanol se agregan gota a gota, simultáneamente, en pequeñas porciones, a 0°C, agitando 0,04 moles de metilato de sodio (en solución metanólica) y una solución de 17,3 g de sal de fosfonio (del ejemplo 1.5) en 40 ml de metanol. Después de la decoloración de la solución de reacción, el disolvente es destilado en el evaporador rotatorio. El producto sólido es extraído agitando con 100 ml de acetato de etilo con el propósito de retirar el óxido de trifenilfosfina, se filtra con

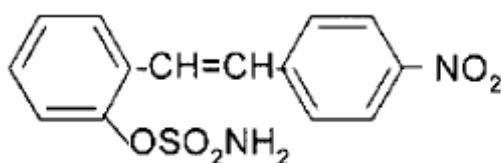
succión, se seca al aire, después se hierve con nitrometano y se filtra con succión del residuo insoluble (compuesto trans). Al enfriarse, el compuesto cis se cristaliza del filtrado, el cual opcionalmente se recrystaliza una vez más.

Ejemplo 1.7: (Z- y E)-4-metoxi-2-sodiosulfooxi-4'-nitro-estilbeno



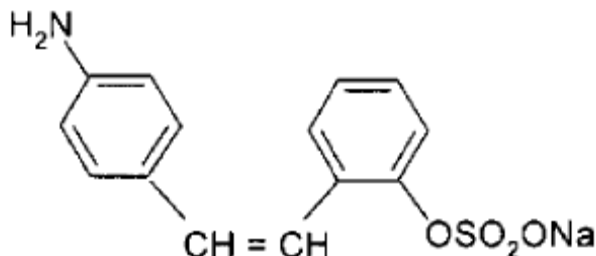
5 Síntesis de manera análoga al ejemplo 1.6

Ejemplo 1.8: (Z- y E)-4-nitro-2'-sulfamoiloxi-estilbeno



10 A 0 hasta 5°C se agregan simultáneamente 13,15 g (0,05 moles) de sal de fosfonio del ejemplo 1.5 y 0,05 moles de solución de metilato de sodio, por porciones, (después de la decoloración respectiva) a una solución de 10,4 g (0,05 moles) del aldehído del ejemplo 1.3 y 75 ml de etanol. Después de la decoloración de la solución de reacción, el disolvente se retira en el evaporador rotatorio y el residuo es agitado con 50 ml de tolueno para retirar la trifenilfosfina, y se filtra con succión. El residuo remanente se calienta con 75 ml de acetonitrilo y se filtra en caliente con succión. Queda el compuesto trans. El compuesto cis se cristaliza en acetonitrilo en frío y puede recrystalizarse opcionalmente una vez más en acetonitrilo o isopropanol.

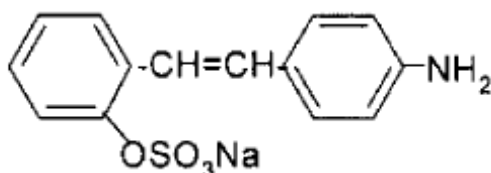
15 Ejemplo 1.9: (Z)-4-amino-(2-sodiosulfooxi)-estilbeno



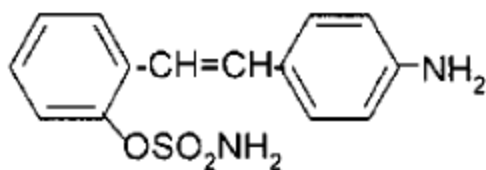
20 3,4 g (0,01 moles) de compuesto Z-nitro del ejemplo 1.8 se hidrogenan en 300 ml de metanol 5 o THF y 20 ml de agua con 4 g de Ra-Ni a temperatura ambiente y 2 atm. Después de la incorporación de la cantidad necesaria de hidrógeno, el catalizador es filtrado con succión y el disolvente es retirado mediante destilación. El residuo se hace reaccionar adicionalmente como producto crudo.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos de amino:

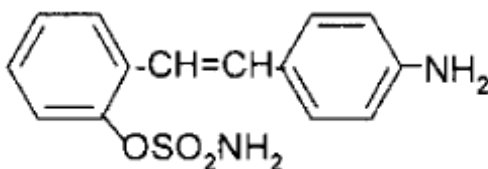
Ejemplo 1.10: (E)-4-amino-2'-sodiosulfooxi-estilbeno (del ejemplo 1.6 E)



Ejemplo 1.11: (Z)-4-amino-2'-sulfamoiloxi-estilbeno (del ejemplo 1.8 Z)

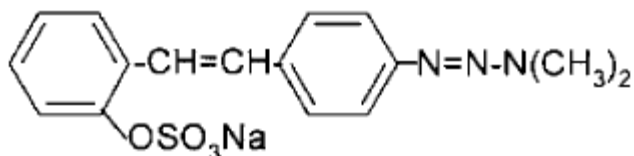


Ejemplo 1.12: (E)-4-amino-2'-sulfamoyloxi-estilbeno (del ejemplo 1.8 E)



Productos finales

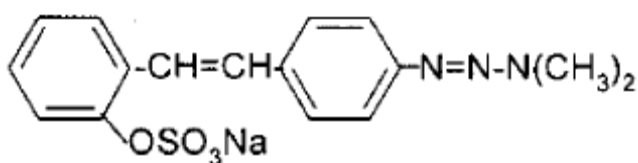
5 Ejemplo 1.13: (Z)-4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-2'-sodiosulfooxi-estilbeno



10 A una solución de 15,6 g (0,05 moles) de cis-aminoestilbeno del ejemplo 1.9, 100 ml de agua y 13 ml de ácido clorhídrico concentrado a 0°C, se agrega gota a gota una solución de 3,5 g de nitrito de sodio y 5 ml de agua y se deja durante 10 minutos agitando. Luego se agrega gota a gota la solución resultante de sal de diazonio, rápidamente, a una solución de 30 g de carbonato de sodio, 60 ml de agua y 7 g de solución acuosa al 40% de dimetilamina. Se deja agitando durante 40 minutos y la solución de reacción se concentra en el evaporador rotatorio. El residuo se disuelve en la cantidad precisamente necesaria de agua a 50°C y el compuesto del título es precipitado con una solución saturada de cloruro de sodio, filtrado con succión y secado. El producto puede cristalizarse en una solución de cloruro de sodio o en metanol/agua.

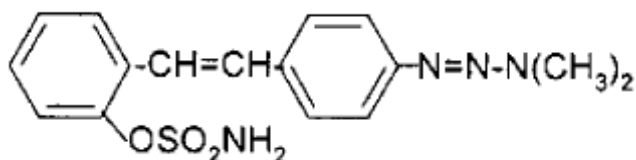
15 De manera análoga se preparan:

Ejemplo 1,14: (E)-4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-2'-sodiosulfooxi-estilbeno



(del ejemplo 1.10 de manera análoga al ejemplo 1.13)

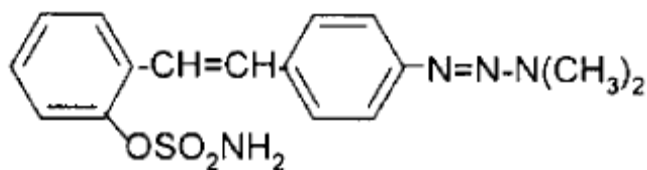
Ejemplo 1.15: (Z)-4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-2'-sulfamoyloxi-estilbeno



20
25 A una solución de 15,6 g (0,05 moles) de Z-aminoestilbeno del ejemplo 1.11, 100 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado a 0°C, se agrega gota a gota una solución de 3,5 g de nitrito de sodio y 5 ml de agua y se deja agitando durante 10 minutos. Luego, la solución resultante de la sal de diazonio se agrega gota a gota, rápidamente, a una solución de 30 g de carbonato de sodio, 60 ml de agua y 7 g de solución acuosa al 40% de dimetilamina. Se deja agitando durante 40 minutos, se agregan 50 ml de agua y se extrae con 300 ml de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con 300 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto se purifica mediante cromatografía y, a continuación, se recristaliza opcionalmente en etanol/ciclohexano.

Ejemplo 1.16:

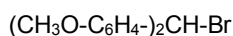
(E)-4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-2'-sulfamoiloxi-estilbeno (del ejemplo 1.12)



2. Derivados de trifeniletileno de la fórmula (12)

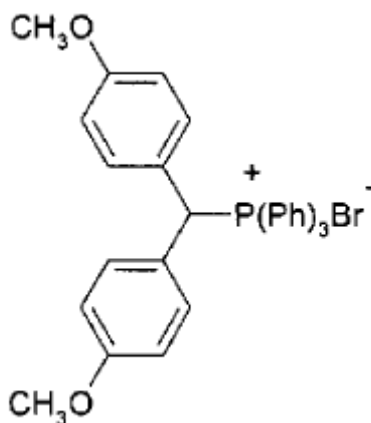
5 Productos de partida

Ejemplo 2.1: [bis(4-metoxifenil)]-bromo-metano



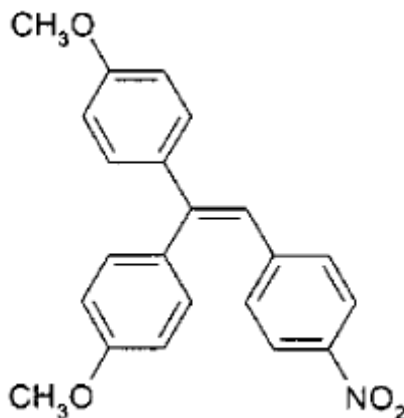
10 En una suspensión de 100 g de bis-(4-metoxifenil)-carbinol y 46 g de cloruro de calcio en 2 l de tolueno se hace pasar bromuro de hidrógeno hasta la saturación. La sal precipitada es filtrada con succión y el filtrado es concentrado. El residuo amarillo aceitoso sigue tratándose en forma cruda.

Ejemplo 2.2: Bromuro de [bis(4-metoxifenil)-metil]-trifenilfosfonio



A partir del bromuro del ejemplo 2.1 se preparan el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 1.5.

Ejemplo 2.3: 1,1-[bis-(4-metoxifenil)]-2-(4-nitrofenil)-eteno

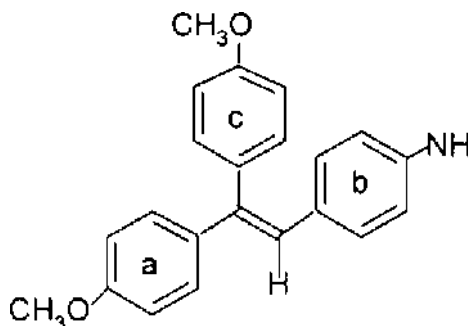


15 4,5 g (0,1 moles) de hidruro de sodio (dispersión al 53% en aceite) se introducen en 50 ml de DMSO en condiciones absolutamente secas. Hasta el final de la generación de hidrógeno se calienta a 70 a 80°C. Enfriando con hielo, se agregan gota a gota 57 g (0,1 moles) de la sal de fosfonio del ejemplo 2.2, disueltos en 150 ml de DMSO, y se agita durante 1 h. A continuación, se añaden gota a gota 15,1 g (0,1 moles) de 4-nitrobenzaldehído, disuelto en 50 ml de DMSO y se sigue agitando durante 15 h a temperatura ambiente. Luego se agregan 600 ml de agua, se extrae con

20

500 ml de acetato de etilo, se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio y por medio de una columna de óxido de aluminio el producto se separa de óxido de trifenilfosfina. Se eluye con tolueno/acetato de etilo (9:1). La segunda fracción se libera del disolvente en el evaporador rotatorio y se sigue tratando como producto crudo.

Ejemplo 2.4: 1,1-[bis-(4-metoxifenil)]-2-(4-aminofenil)-eteno

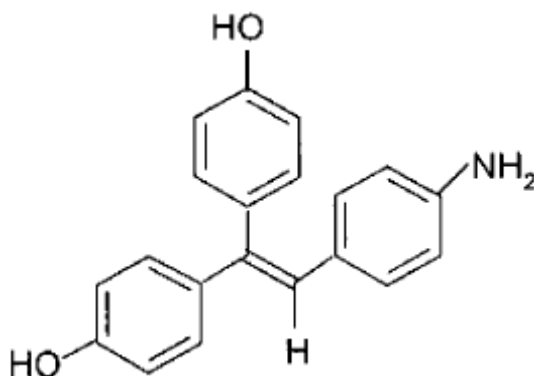


5

15,26 g (0,042 moles) del compuesto nitro del ejemplo 2.4 se calientan en 500 ml de etanol hasta la ebullición, se mezclan con 66 g de una solución al 80% de hidrato de hidrazina (1,06 moles de N_2H_4) y después de enfriar rápidamente a $50^\circ C$ se mezcla con níquel Raney recién preparado y suspendido en un medio neutro de etanol mientras se agita, hasta que ya no se observa la generación de gas al agregar nuevamente catalizador. A continuación, se calienta una hora más a reflujo y se filtra la mezcla caliente de reacción. Después de lavar el residuo de filtro con 250 ml de etanol caliente, se concentran los filtrados combinados al vacío hasta secarse y el residuo se recristaliza opcionalmente en etanol.

10

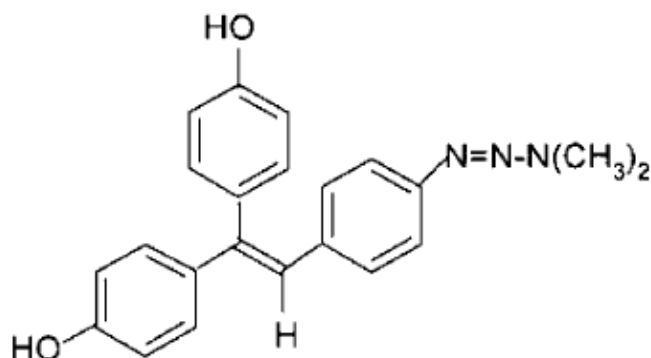
Ejemplo 2.5: 1,1-[bis-(4-hidroxifenil)]-2-(4-aminofenil)-eteno



15 A una mezcla de 33 g (0,1 moles) del compuesto del ejemplo 2.4 y 66 ml de piridina se agregan gota a gota 84 g de ácido clorhídrico concentrado. Luego, la solución de reacción se calienta durante 3 horas a $150^\circ C$ y, a continuación, se concentra en el evaporador rotatorio hasta secarse, se recoge con 200 ml de agua y se neutraliza. El producto sólido de reacción es filtrado con succión y secado. El producto crudo se sigue haciendo reaccionar.

Ejemplo 2.6:

20 1,1-[bis-(4-hidroxifenil)]-2-[4-(3,3-dimetiltriazil-1)-fenil]-eteno

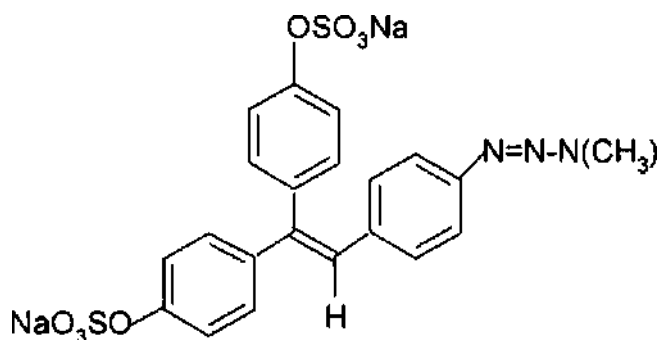


13,55 g (0,05 moles) de 1,1-[bis-(4-hidroxifenil)]-2-(4-aminofenil)-eteno del ejemplo 2.5 se disuelven en una solución

- de 13 ml de ácido clorhídrico concentrado y 80 ml de agua. Agitando, a esto se agregan gota a gota, a 0 a 5°C, lentamente, una solución de 10 ml de agua y 3,5 g de nitrito de sodio. Luego, la solución resultante de sal de diazonio se agrega gota a gota a 0 a 5°C rápidamente a una solución de 15 g de carbonato de sodio, 60 ml de agua y 7 g de solución acuosa al 40% de dimetilamina. A continuación, se siguió agitando durante 30 minutos, se neutraliza y la sustancia del título se filtra con succión en forma de un sólido, opcionalmente se recristaliza en nitropropano y se seca. Sigue tratándose el producto crudo.

Productos finales

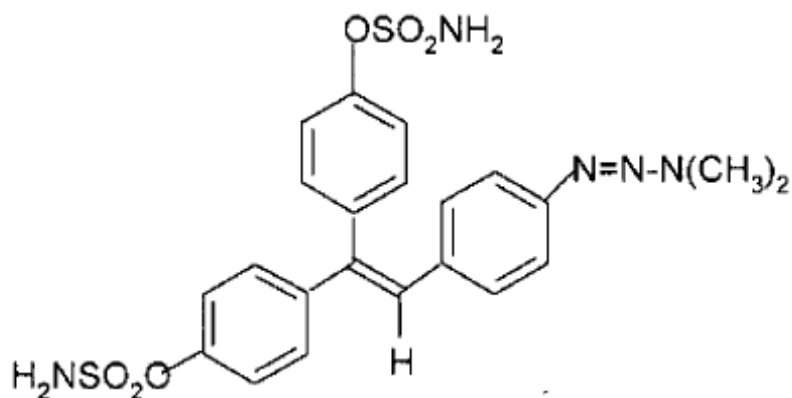
Ejemplo 2.7: 1,1-[bis-4-(sodiosulfooxi-fenil)]-2-[4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-fenil]-eteno



- 10 3,60 g (0,01 moles) del compuesto del ejemplo 2.6 y 6,6 g (0,03 moles) de disulfato de sodio se mezclan con 10 ml de dimetilformamida y 13 ml de tetrahidrofurano y durante 30 horas se agita a temperatura ambiente. Luego, a la mezcla de reacción se agregan 20 ml de una solución acuosa de 1N de carbonato de sodio, se agita la mezcla, se filtra con succión y se concentra el filtrado a presión reducida. El residuo se disuelve en la cantidad precisamente necesaria de agua, se filtra sobre carbón activado, el filtrado se concentra en el evaporador rotatorio y el residuo se recristaliza en metanol/agua.

Ejemplo 2.8:

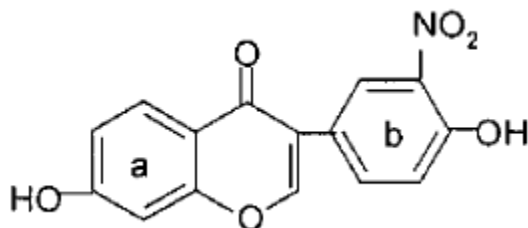
1,1-[bis-4-(sulfamoiloxi-fenil)]-2-[4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-fenil]-eteno



- 20 A una solución de 3,60 g (0,01 moles) del compuesto del ejemplo 2.6 en 20 ml de dimetilacetamida anhidra se agregan gota a gota, a 0 a 5°C, 4 g (0,033 moles) de cloruro de sulfamoilo. La mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego, se extrae con 100 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira por destilación en el evaporador rotatorio. El residuo se mezcla triturando con una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo, se lleva a cristalización y se filtra con succión.
- 25 3. Derivados de flavonoides de la fórmula (14) (no es según la invención)

Productos de partida

Ejemplo 3.1: 7,4'-di-hidroxi-3'-nitro-isoflavona



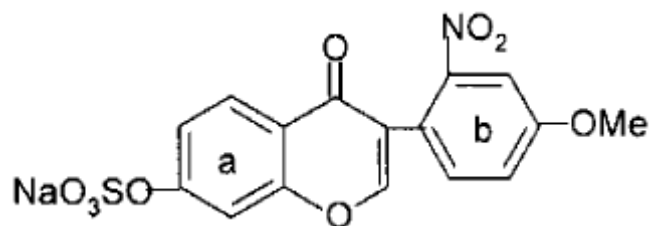
20 ml de una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado (3:1) se añaden gota a gota a una solución de 1 g de daidzeína en 200 ml de etanol seco agitando vigorosamente, a temperatura ambiente. Se sigue agitando durante 2 h, y luego se añaden 400 ml de agua. El compuesto se precipita, se filtra con succión y se lava con agua hasta volverse neutro. El producto amarillo se recristaliza en alcohol.

Las 2'-nitroisoflavonas se preparan según la disertación electrónica de S. Tappmeyer: <http://www.diss.fu-berlin.de/2004/287/index.html>.

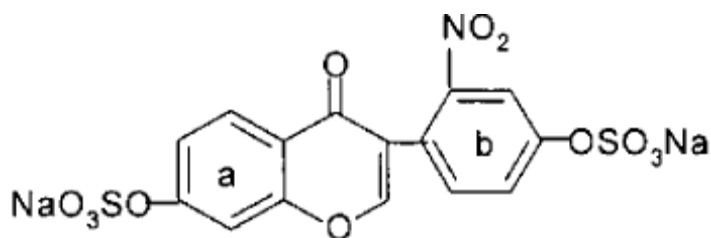
Síntesis de los sulfatos

10 Los siguientes ejemplos se realizan de manera análoga a los ejemplos 1.1. Los compuestos del título se hacen reaccionar en forma de productos crudos.

Ejemplo 3.2: 7-sodiosulfooxi-4'-metoxi-2'-nitro-isoflavona

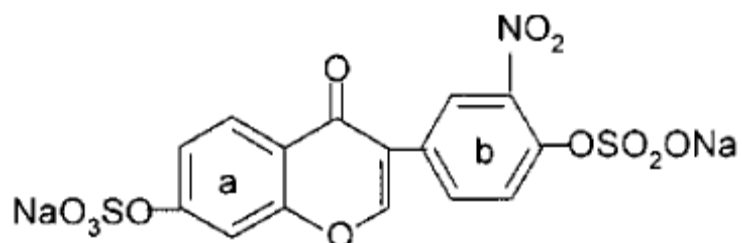


Ejemplo 3.3: 7,4'-di-sodiosulfooxi-2'-nitro-isoflavona

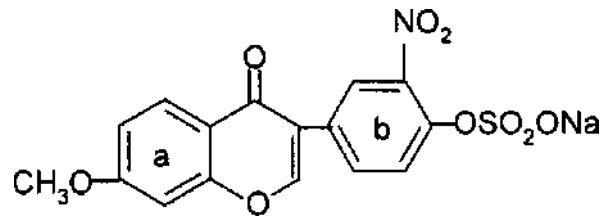


15

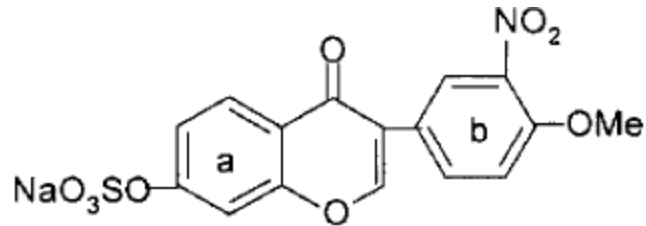
Ejemplo 3.4: 7,4'-di-sodiosulfooxi-3'-nitro-isoflavona



Ejemplo 3.5: 7-metoxi-3'-nitro-4'-sodiosulfooxi-isoflavona



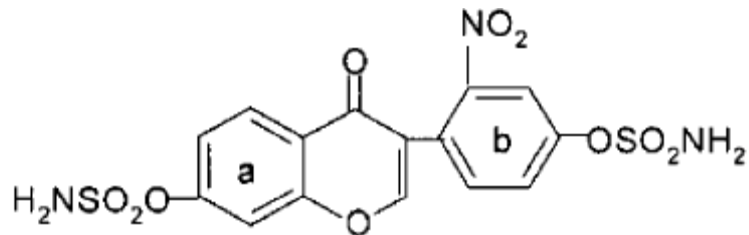
Ejemplo 3.6: 7-sodiosulfooxi-3'-nitro-4'-metoxi-isoflavona



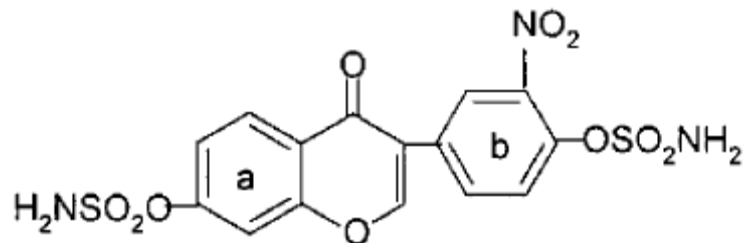
5 Síntesis de los oxisulfamatos

Los siguientes ejemplos se realizan de manera análoga a los ejemplos 1.3. Los compuestos de título se siguen haciendo reaccionar como productos crudos.

Ejemplo 3.7: 7, 4'-disulfamoiloxi-2'-nitro-isoflavona



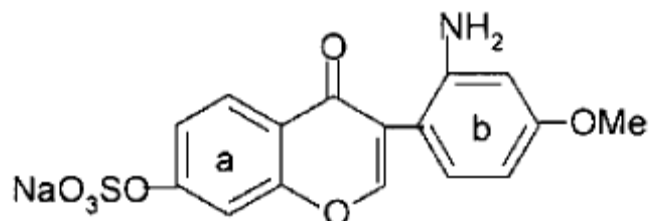
10 Ejemplo 3.8: 7, 4'-disulfamoiloxi-3'-nitro-isoflavona



Reducción de las nitro-isoflavonas a las amino-isoflavonas

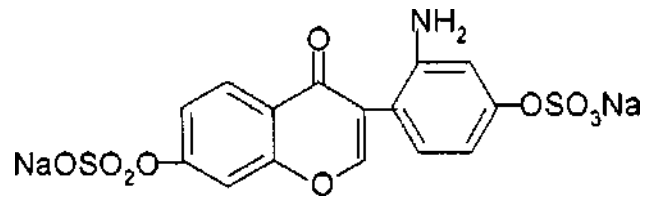
La reducción de los compuestos nitro se efectúa mediante reducción catalítica con hidrógeno/Pd/C en etanol.

Ejemplo 3.9: 7-sodiosulfooxi-2'-amino-4'-metoxi-isoflavona

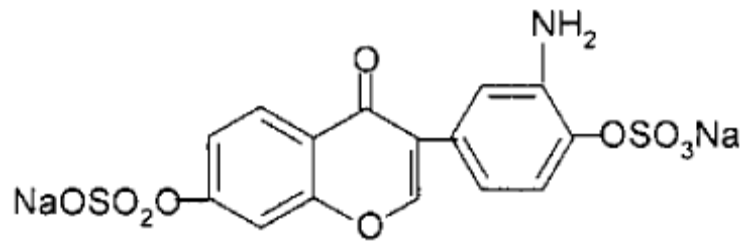


De manera análoga se preparan:

Ejemplo 3.10: 7,4'-di-sodiosulfooxi-2'-amino-isoflavona

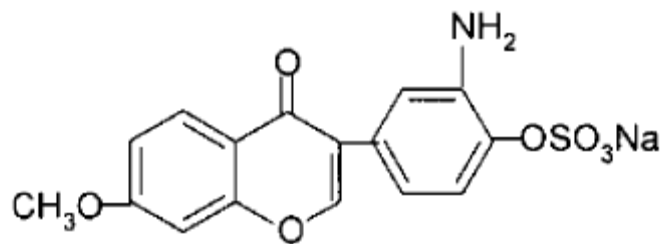


3.11: 7,4-di-sodiosulfooxi-3'-amino-isoflavona

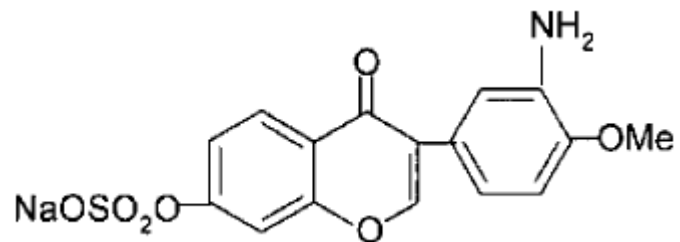


5

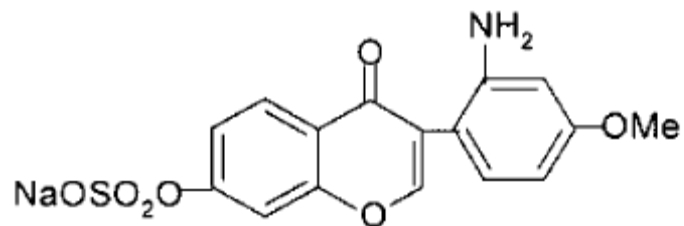
3.12: 7-metoxi-3'-amino-4'-sodiosulfooxi-isoflavona



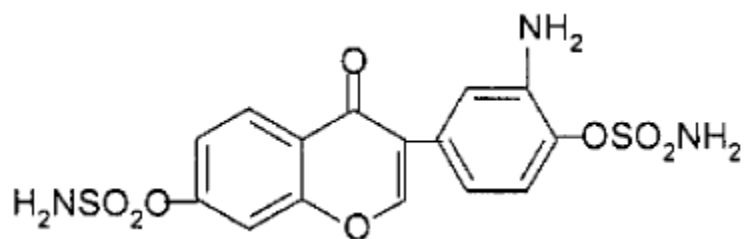
3.13: 7-metoxi-3'-amino-4' sodiosulfooxi-isoaflavona



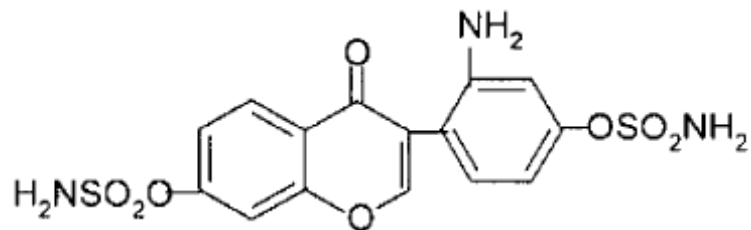
10 3.14: 7-sodiosulfooxi-2'-amino-4'metoxi-isoflavona



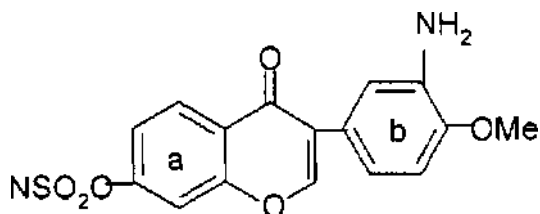
3.15: 7,4'-di-sulfamoiloxi-3'-amino-isoflavona



3.16: 7,4'-di-sulfamoiloxi-2'-amino-isoflavona



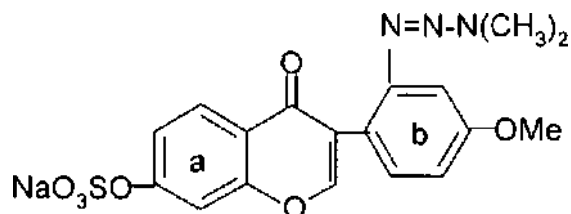
3.17: 7-sulfamoiloxi-3'-amino-4'-metoxi-isoflavona



5

Productos finales

Ejemplo 3.18: 7-sodiosulfooxi-3'-[(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-metoxi]-isoflavona



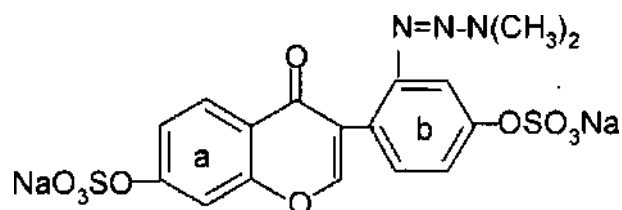
10

A una solución de 4 g (0,02 moles) de la amino-isoflavona del ejemplo 3.14, 30 ml de agua y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado, a 0°C, se agregó gota a gota una solución de 2 g de nitrito de sodio y 20 ml de agua, se dirija agitando durante 10 minutos y gota a gota se agrega rápidamente la solución resultante de sal de diazonio a una solución de 8 g de carbonato de sodio, 15 ml de agua y 2 g de una solución acuosa al 40% de dimetilamina. Se deja agitando durante 60 minutos, se filtra con succión el producto cristalino de reacción y se recristaliza en un poco de agua.

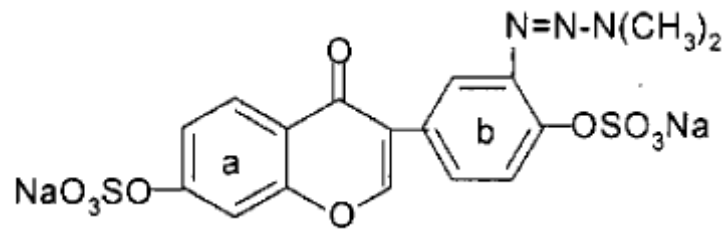
15

Las siguientes triazeno-isoflavonas según la invención se preparan de manera análoga al ejemplo 3.18 a partir de las amino-isoflavonas antes mencionadas.

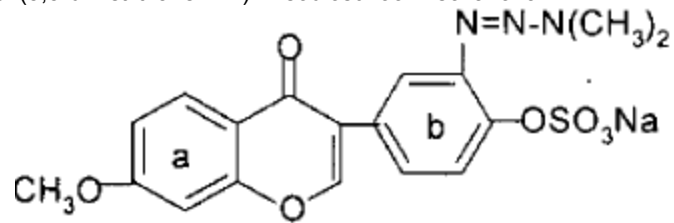
Ejemplo 3.19: 7,4'-di-sodiosulfooxi-2'-(3,3-dimetiltriazenil-1)-isoflavona



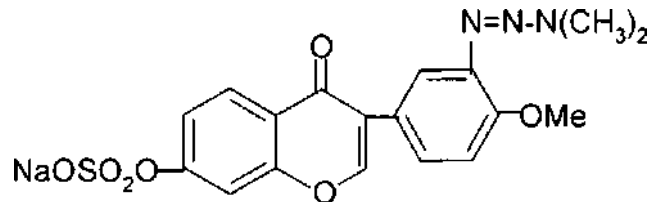
Ejemplo 3.20: 7,4'-di-sodiosulfooxi-3'-(3,3-dimetiltriazenil-1)-isoflavona



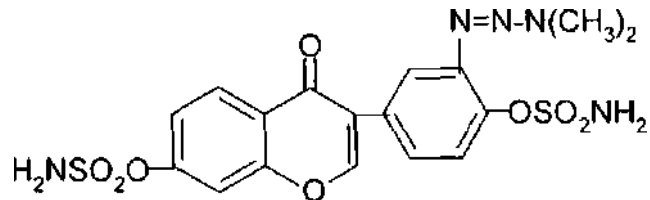
Ejemplo 3.21: 7-metoxi-3'-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-sodiosulfooxi-isoflavona



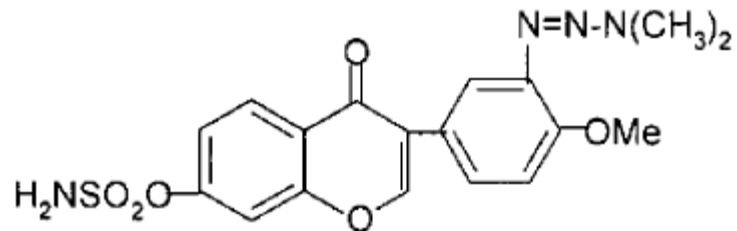
5 Ejemplo 3.22: 7-sodiosulfooxi 3'-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-metoxi-isoflavona



Ejemplo 3.23: 7,4'-sulfamoiloxi- 3'-(3,3-dimetiltriazenil-1)-isoflavona



Ejemplo 3.24: 7-sulfamoiloxi-2'-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-metoxi-isoflavona

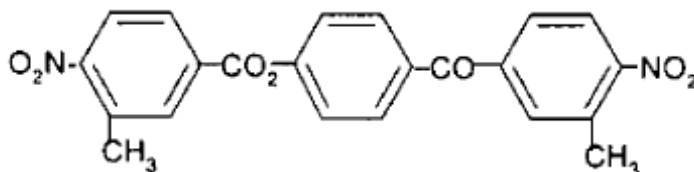


10

4. Derivados de difenilo (18) no puenteados o puenteados con átomos o con grupos diatómicos:

Producto de partida:

Ejemplo 4.1: 3-metil-4-nitro-4'-(3-metil-4-nitro-berzoiloxi)-benzofenona



Se dispone una mezcla de 122 g de fenetol (1 mol), 400 g de cloruro de 3-metil-4-nitro-berzoilo (2 moles) y 1500 ml de 1,2-dibrometano.

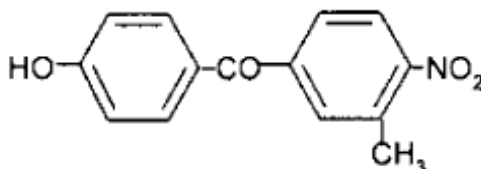
- 5 A esto se introducen por porciones 400 g de cloruro de aluminio enfriando a 15-20°C (¡exotérmica!). A continuación, la mezcla de reacción se agita por etapas, cada una de 2 horas, a: 20°-30°C, 40°C y 80°C.

Tratamiento: enfriar la mezcla de reacción a 0°C y lentamente introducir 1,6 kg de hielo. Luego, agregar a la mezcla de reacción 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, agitar y dejar reposar. Decantar la solución sobrenadante y filtrar con succión el producto sólido y lavar con agua.

- 10 Suspender el residuo filtrado con 400 ml de acetona, enfriar a 0°C, filtrar con succión y secar.

Purificación: recristalizar en nitro propano.

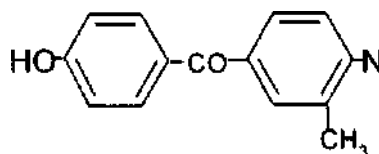
Ejemplo 4.2: 4-hidroxi-3'-metil-4'-nitro-benzofenona



- 15 322 g (1 mol) de 4-nitro-4'-(4-nitrobenzoiloxi)-benzofenona (ejemplo 4.1) se calientan en 1,3 l de agua, 200 ml de etanol y 85 g de hidróxido de sodio hasta que se haya disuelto la materia sólida.

- Tratamiento: la mezcla de reacción es filtrada con succión sobre carbón activado/tierras de diatomeas. Del filtrado, añadiendo 120 ml de ácido clorhídrico concentrado, se precipita onko 0640 conjuntamente con ácido 4-nitrobenzoico. La materia sólida se filtra con succión y se lava con agua. El residuo filtrado se agita con 140 g de hidrocbonato de sodio y 900 ml de agua durante 1 hora a 70, se filtra en caliente con succión, se lava con 1 l de agua caliente y se seca.
- 20

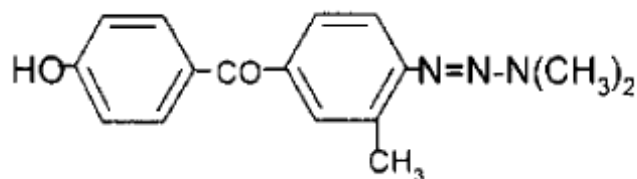
Ejemplo 4.3: 4-amino-3-metil-4'-hidroxi-benzofenona



- 25 25,8 g (0,1 moles) de 4-hidroxi-3'-metil-4'-nitro-benzofenona (Ejemplo 4.2) se disuelven en 200 ml de etanol. A 80°C, agitando, se agrega gota a gota, lentamente, una solución de 35 g de sulfuro de sodio en 40 ml de agua. A continuación, la solución de reacción se calienta durante 2 h a reflujo.

Tratamiento: la solución de reacción se vierte a 1 l de agua, se enfría a 20°C y el producto precipitado se filtra con succión, se seca y se recristaliza en tolueno.

Ejemplo 4.4: 4-hidroxi-4'-(3,3-dimethi[triazenil-1]-)benzofenona

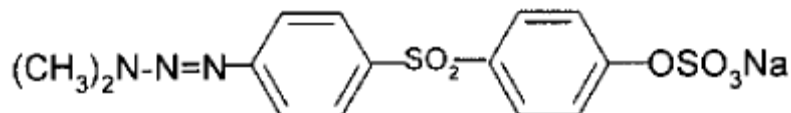


- 30 57 g (0,25 moles) de 4-amino-3-metil 4'-hidroxi-benzofenona se disuelven en una solución de 75 ml de ácido clorhídrico concentrado y 400 ml de agua. Luego, mientras se agita, lentamente se agrega gota a gota una solución

de 25 ml de agua y 17,25 g de nitrito de sodio a 0 a 5°C. Esta solución de sal de diazonio se añade luego gota a gota, con agitación, a 0 a 5°C, a una solución que se ha preparado a partir de 75 g de carbonato de sodio, 150 ml de agua y 35 g de una solución acuosa al 40% de dimetilamina. Se agita durante 1 hora, se neutraliza y se filtra con succión la materia sólida precipitada, se seca y se recristaliza en n-hexanol/tolueno.

5 Productos finales

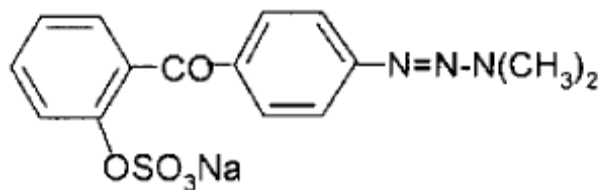
Ejemplo 4.5: 4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-sodiosulfooxi-difenilsulfona (no según la invención)



10 4 g (0,01 moles) de 4-hidroxi-4'-(3,3-dimetil-triazenil-1)-difenilsulfona y 3,3 g (0,15 moles) de disulfato de sodio se mezclan con 20 ml de dimetilformamida y 25 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 30 horas a temperatura ambiente. Luego, a la mezcla de reacción se añaden 20 ml de una solución acuosa de 1 de carbonato de sodio, se agita la mezcla, se filtra con succión y se concentra el filtrado a presión reducida. El residuo se disuelve en la cantidad precisamente necesaria de agua, se filtra sobre carbón activado, se concentra el filtrado en el evaporador rotatorio y el residuo se recristaliza en metanol/agua o en una solución de cloruro de sodio.

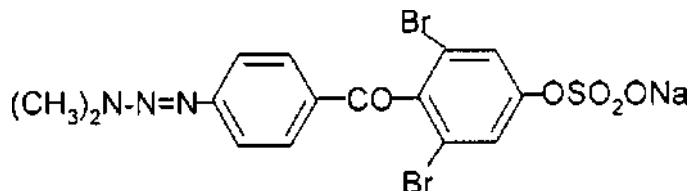
De manera análoga pueden prepararse:

15 Ejemplo 4.6: 4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-2'-sodiosulfooxi-benzofenona



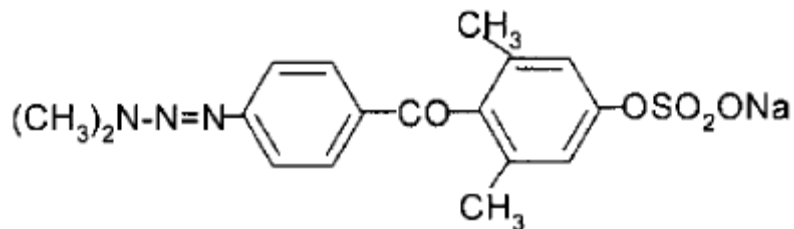
Ejemplo 4.7:

2,6-dibrom-4-sodiosulfooxi-4'-(3,3-dimetiltriazenil-1)-benzofenona

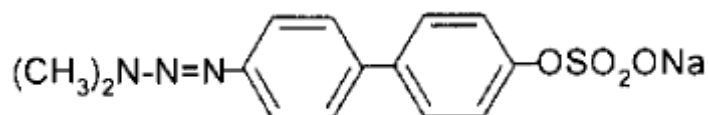


20 Ejemplo 4.8:

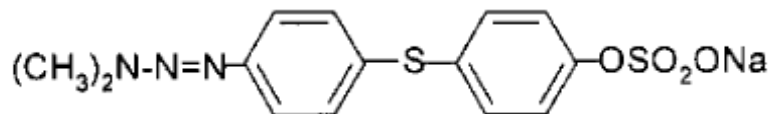
2,6-dimetil-4-sodiosulfooxi-4'-(3,3-dimetiltriazenil-1)-benzofenona



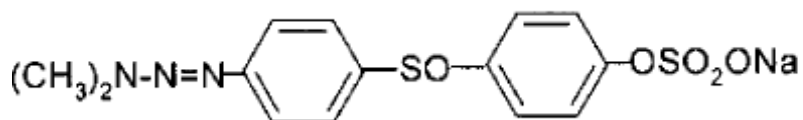
Ejemplo 4.9: 4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-sodiosulfooxi-bifenil (no según la invención)



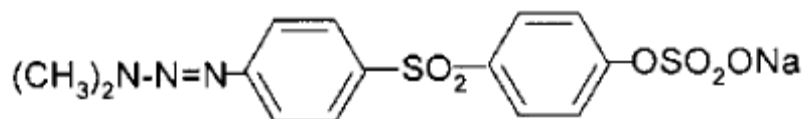
Ejemplo 4.10: Sulfuro de 4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-sodiosulfooxi-difenilo (no según la invención)



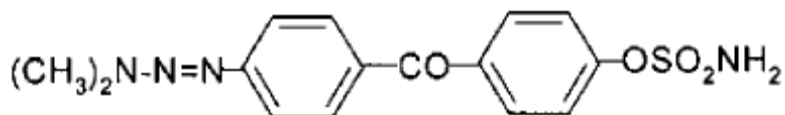
Ejemplo 4.11: Sulfóxido de 4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-sodiosulfooxi-difenilo (no según la invención)



5 Ejemplo 4.12: 4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-sodiosulfooxi-difenilsulfona (no según la invención)

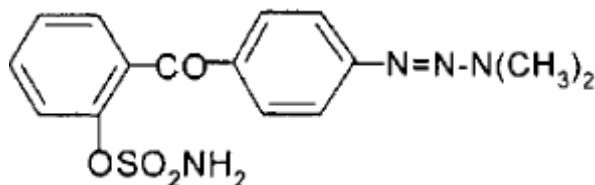


Ejemplo 4.13: 4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-sulfamoiloxi-benzofena



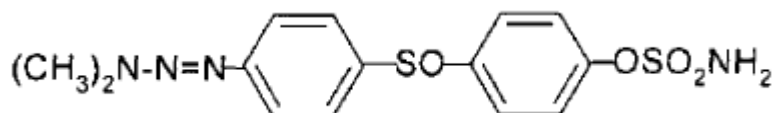
10 A una solución de 13,4 g (0,05 moles) de 4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-hidroxi-benzofena (Ejemplo 4.6) en 100 ml de dimetilacetamida se agregan gota a gota 8,6 g (0,075 moles) de amida de ácido clorosulfónico a 0°C. Se agita durante 1 h a 0°C y a continuación durante 12 h a temperatura ambiente. Luego, se agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se retira el disolvente. El producto se recrystaliza en ciclohexano/acetato de etilo. De manera análoga pueden prepararse:

Ejemplo 4.14: 4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-2'-sulfamoiloxi-benzofenona

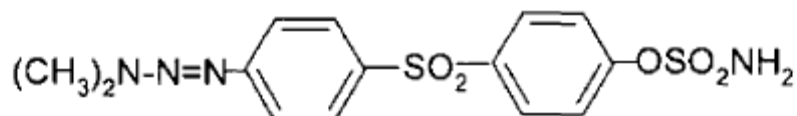


15

Ejemplo 4.15: Sulfóxido de 4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-sulfamoiloxi-difenilo (no según la invención)

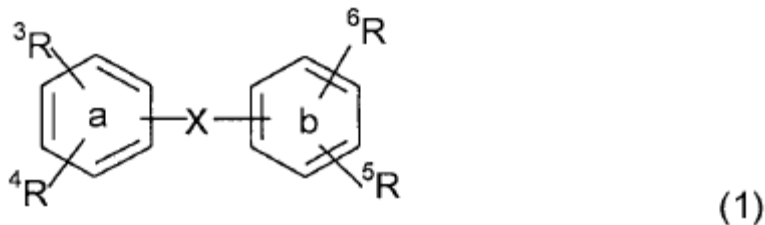


Ejemplo 4.16: 4-(3,3-dimetiltriazenil-1)-4'-sulfamoiloxi-difenilsulfona (no según la invención)



REIVINDICACIONES

1. Derivados de difenilo de la fórmula



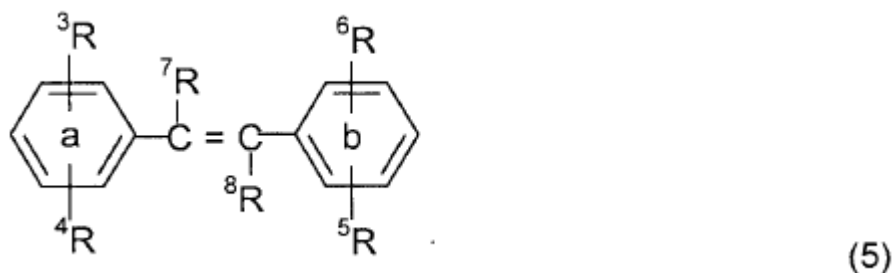
en la cual

- 5 X significa CO o $-CR^7=CR^8-$,
- R^3, R^6 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquilo de C_1-C_4-S- , alquilo de C_1-C_4-SO- , alquilo de $C_1-C_4-SO_2-$, halógeno, nitro, ciano, o un grupo $-OSO_2Y$,
- R^4, R^5 significan, independientemente entre sí, un grupo $-N=N-N(R^2)_2-$ o un grupo $-OSO_2Y$,
- 10 R^7 significa hidrógeno, metilo, etilo o un residuo fenilo sustituido con los residuos R^9, R^{10} , el cual está conectado directamente al átomo de C que porta R^7 ,
- R^8 significa hidrógeno, etilo, CN, NO_2 , $-CH_2CH_2-$ halógeno o CH_2CH_2OH ,
- R^9, R^{10} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , halógeno, nitro, ciano, un grupo $-N=N-N(R^2)_2-$ o un grupo $-OSO_2Y$,
- Y significa OH o $N(R^1)_2$,
- 15 R^1 significa hidrógeno, metilo o etilo y
- R^2 significa metilo o etilo,

con la condición de que por molécula total (1) uno a dos grupos $-N=N-N(R^2)_2-$ y uno a dos grupos $-OSO_2Y$ se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos,

así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

20 2. Derivados de difenilo según la reivindicación 1 de la fórmula



en la cual

- R^3, R^6 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquilo de C_1-C_4-S- , alquilo de C_1-C_4-SO- , alquilo de $C_1-C_4-SO_2-$, halógeno, nitro, ciano o un grupo $-OSO_2Y$,
- 25 R^4, R^5 significan, independientemente entre sí, un grupo $N=N-N(R^2)_2-$ o un grupo $-OSO_2Y$,
- R^7 significa hidrógeno, metilo, etilo o un residuo fenilo sustituido con los residuos R^9, R^{10} , el cual está conectado directamente con el átomo de C que porta R^7 ,
- R^8 significa hidrógeno, etilo, CN, NO_2 , $-CH_2CH_2-$ halógeno o CH_2CH_2OH ,
- R^9, R^{10} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , halógeno,

nitro, ciano, un grupo $-N=N-N(R^2)_2$ o un grupo $-OSO_2Y$,

Y significa OH o $N(R^1)_2$,

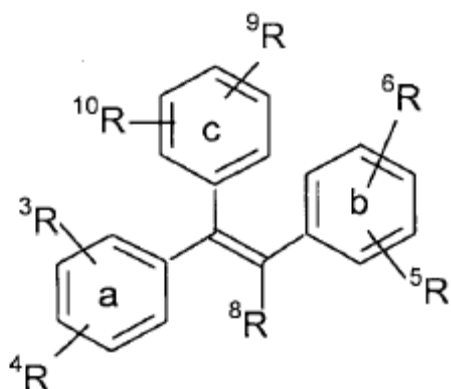
R^1 significa hidrógeno, metilo o etilo y

R^2 significa metilo o etilo,

- 5 con la condición de que por molécula total (5) uno a dos grupos $-N=N-N(R^2)_2$ y uno a dos grupos $-OSO_2Y$ se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos,

así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

3. Derivados de difenilo según la reivindicación 1 de la fórmula



(10)

- 10 en la cual

R^3, R^6 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquilo de C_1-C_4-S- , alquilo de C_1-C_4-SO- , alquilo de $C_1-C_4-SO_2-$, halógeno, nitro, ciano o un grupo $-OSO_2Y$,

R^4, R^5 significan, independientemente entre sí, un grupo $-N=N-N(R^2)_2$ o un grupo $-OSO_2Y$,

R^8 significa hidrógeno, etilo, CN, NO_2 , $-CH_2CH_2$ -halógeno o CH_2CH_2OH ,

- 15 R^9, R^{10} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , halógeno, nitro, ciano, un grupo $-N=N-N(R^2)_2$ o un grupo $-OSO_2Y$,

Y significa OH o $N(R^1)_2$,

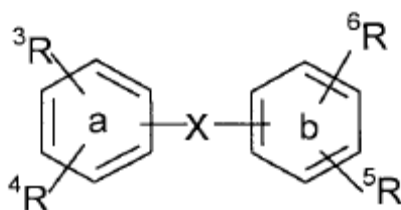
R^1 significa hidrógeno, metilo o etilo y

R^2 significa metilo o etilo,

- 20 con la condición de que por molécula total (10) uno a dos grupos $-N=N-N(R^2)_2$ y uno a dos grupos $-OSO_2Y$ se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos,

así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

4. Derivados de difenilo según la reivindicación 1 de la fórmula



(18)

- 25 en la cual

X significa CO,

R³, R⁶ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄-S-, alquilo de C₁-C₄-SO-, alquilo de C₁-C₄-SO₂-, halógeno, nitro, ciano o un grupo -OSO₂Y,

R⁴, R⁵ significan, independientemente entre sí, un grupo -N=N-N(R²)₂- o un grupo -OSO₂Y,

5 Y significa OH o N(R¹)₂,

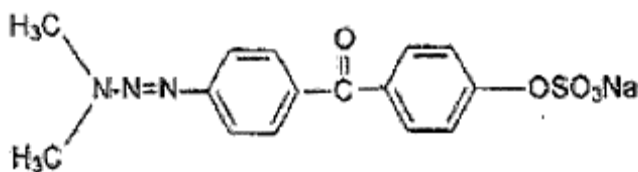
R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo y

R² significa metilo o etilo,

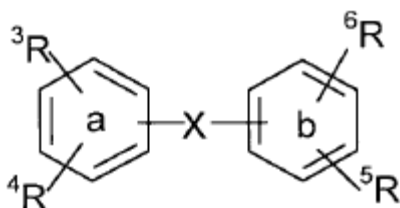
con la condición de que por molécula total (18) uno a dos grupos -N=N-N(R²)₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos,

10 así como sus sales, ácidos libres, solvatos y los solvatos de estas sales y los solvatos de estos ácidos libres.

5. Derivado de difenilo según la reivindicación 1 o 4, en donde el derivado de difenilo es 4-(3,3-dimetil-triazenil-1)-4'-sodiosulfooxi-benzofenona conforme a la siguiente fórmula



15 6. Procedimiento para la preparación de derivados de difenilo, que contienen por molécula (i) al menos un grupo dialquiltriazenilo y (ii) al menos un grupo sulfooxi y/o al menos un grupo sulfamoiloxi, y sus sales, solvatos y solvatos de estas sales, caracterizado porque se diazotizan derivados de aminofenilo de la fórmula



(2)

en la cual

X significa CO o -CR⁷=CR⁸-,

20 R³, R⁶ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄-S-, alquilo de C₁-C₄-SO-, alquilo de C₁-C₄-SO₂-, halógeno nitro, ciano o un grupo -OSO₂Y,

R⁴, R⁵ significan, independientemente entre sí, un grupo -NH₂- o un grupo -OSO₂Y,

R⁷ significa hidrógeno, metilo, etilo o un residuo de fenilo sustituido con los residuos R⁹, R¹⁰, el cual está conectado directamente con el átomo de C que porta R⁷,

25 R⁸ significa hidrógeno, etilo, CN, NO₂, -CH₂CH₂-halógeno o CH₂CH₂OH,

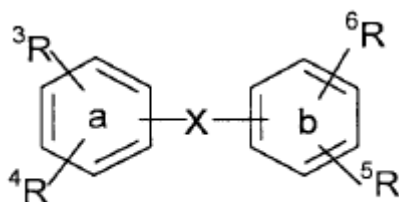
R⁹, R¹⁰ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, halógeno, nitro, ciano, un grupo -NH₂- o un grupo -OSO₂Y,

Y significa OH o N(R¹)₂ y

R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo,

30 con la condición de que por molécula total (2) uno a dos grupos NH₂- y uno a dos grupos -OSO₂Y se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos,

en presencia de un ácido fuerte a temperatura baja, en solución ácida acuosa, con un agente de diazotización para obtener sales de diazonio de la fórmula



(3)

en la cual

X significa CO o $-CR^7=CR^8-$,

5 R^3 , R^6 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquilo de C_1-C_4-S- , alquilo de C_1-C_4-SO- , alquilo de $C_1-C_4-SO_2$, halógeno, nitro, ciano o un grupo $-OSO_2Y$,

R^4 , R^5 significan, independientemente entre sí, un grupo $-N_2^+ An^-$ o un grupo $-OSO_2Y$,

R^7 significa hidrógeno, metilo, etilo o un residuo de fenilo sustituido por los residuos R^9 , R^{10} , el cual está conectado con el átomo de C que porta R^7 ,

R^8 significa hidrógeno, etilo, CN, NO_2 , $-CH_2CH_2$ -halógeno o CH_2CH_2OH ,

10 R^9 , R^{10} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , halógeno, nitro, ciano, un grupo $-N_2^+ An^-$ o un grupo $-OSO_2Y$,

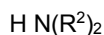
An^- significa un anión de halógeno o $\frac{1}{2}$ de sulfato (SO_4^{2-}),

Y significa OH o $N(R^1)_2$ y

R^1 significa hidrógeno, metilo o etilo,

15 con la condición de que por molécula total (3) uno a dos grupos diazonio y uno a dos grupos $-OSO_2Y$ se encuentren en átomos de carbono cualesquiera de anillo de los anillos aromáticos,

y luego, las sales de diazonio (3) obtenidas se hacen reaccionar con dialquilaminas de la fórmula



en la cual R^2 representa metilo o etilo,

20 en presencia de agentes de unión ácidos, opcionalmente seguido por la preparación de las sales a partir de los compuestos obtenidos y opcionalmente seguido por la liberación de los grupos hidroxilo y/o ácidos de estas sales.

7. Derivados de difenilo según una de las reivindicaciones 1 a 5 para combatir tumores de la piel y de los órganos objetivo dependientes de las hormonas sexuales en seres humanos y animales.

25 8. Medicamento que contiene al menos un derivado de difenilo según una de las reivindicaciones 1 a 5 y sus sales, solvatos y solvatos de estas sales, opcionalmente junto con uno o varios adyuvantes o soportes farmacológicamente inocuos.