

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 173**

51 Int. Cl.:

A61K 31/121 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A01N 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2013 E 16187672 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3150203**

54 Título: **Compuestos con armazón estructural de (1E,6E)-1,7-bis-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-disustituido-hepa-1,6-dieno-3,5-di-ona, su actividad biológica y usos de los mismos**

30 Prioridad:

18.06.2012 US 201213525941

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

24.07.2020

73 Titular/es:

**ALLIANZ PHARMASCIENCE LTD (100.0%)
11F, No. 1 Songzhi Road, Xinyi Dist.
Taipei City 11047, TW**

72 Inventor/es:

**SHIH, CHARLES;
SHI, QIAN;
WANG, HUI-KANG y
SU, CHING-YUAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 775 173 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

Compuestos con armazón estructural de (1E,6E)-1,7-bis-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-disustituido-hepta-1,6-dieno-3,5-diona, su actividad biológica y usos de los mismos

5 Campo técnico

10 La invención se limita a la materia objeto definida en las reivindicaciones adjuntas; la siguiente descripción se limita a esta limitación. La presente invención se refiere a compuestos con actividad biológica y formulaciones farmacéuticas y cosméticas de los mismos, sus derivados y métodos de uso, de manera más específica, la presente invención incluye compuestos con al menos un resto de (fenilo sustituido)-propenal y su actividad biológica y uso de los mismos. La presente invención también se refiere a compuestos con armazón estructural de (1E,6E)-1,7-bis-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-disustituido-hepta-1,6-dieno-3,5-diona y su actividad biológica y usos de los mismos.

15 Antecedentes de la invención

Es bien sabido que determinados productos naturales pueden poseer efectos terapéuticos, lo que ha conducido a su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades humanas en muchas culturas (p. ej., hierbas medicinales chinas y muchas otras medicinas populares). La eficacia de dichos tratamientos ha llevado a la industria farmacéutica a buscar y aislar compuestos activos de estos productos naturales y desarrollar los principios activos como fármacos terapéuticos o profilácticos para el tratamiento y la prevención de una diversidad de enfermedades o afecciones médicas. Por tanto, muchos productos farmacéuticos usados habitualmente se han desarrollado o han surgido de productos naturales. Entre estos se incluyen, aspirina (ácido acetilsalicílico), que se aisló de la corteza del sauce; efedrina y pseudoefedrina, que se aislaron de una hierba china Ma Huang; y penicilina, que se aisló del hongo (*Penicillium chrysogenum*). Sin embargo, se sabe que los compuestos aislados de productos naturales desempeñan determinadas funciones fisiológicas en su hospedador nativo; mientras que sus efectos terapéuticos contra enfermedades humanas no son fácilmente evidentes. Históricamente, dichos tratamientos terapéuticos se obtuvieron simplemente por experiencias acumuladas o "prueba y error" en seres humanos. Por otro lado, debido a que dichos compuestos no fueron creados inicialmente para su uso en seres humanos, los compuestos en su forma nativa con frecuencia no están en la forma más óptima, tanto en estructura como en eficacia, para tratar enfermedades humanas. Sin embargo, la tecnología química moderna actual, incluyendo químicas analíticas y sintéticas, junto con los avances en biología medicinal, han hecho posible diseccionar una estructura química y localizar un "farmacóforo" (una estructura central que es esencial para la actividad terapéutica) dentro de un compuesto tal como uno aislado de un producto natural; asimismo, estas nuevas técnicas permiten sintetizar nuevos compuestos, en función de la estructura de un farmacóforo, que poseen eficacia terapéutica óptima o incluso mejor.

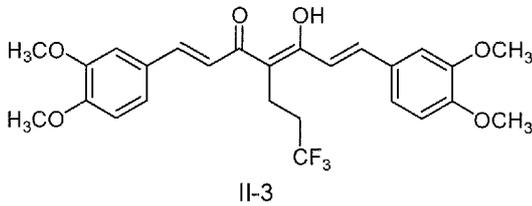
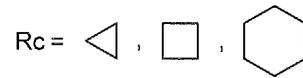
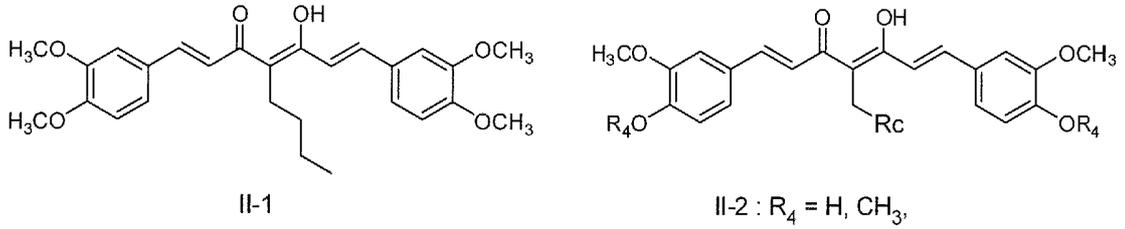
En esta invención, los inventores han demostrado que un compuesto con un único resto de (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propenal posee una actividad que podría reducir la expresión de la proteína del receptor de andrógenos (RA) al potenciar su degradación. Este descubrimiento resultó en parte del extenso estudio de los inventores sobre el compuesto ASC-J9 (1,7-Bis-(3,4-dimetoxifenil)-5-hidroxi-hepta-1,4,6-trien-3-ona), una forma dimetilada de un compuesto natural curcumina (que existe como un pigmento principal en una planta de cúrcuma). Se ha informado de que el compuesto curcumina y muchos de sus análogos poseen numerosas actividades biológicas *in vitro*, tales como, actividades antioxidantes, antiinflamatorias, antitumorales y antiangiogénesis; pero ni la curcumina ni sus análogos se han desarrollado para obtener un fármaco terapéutico para tratar enfermedades humanas. Esto indica que la curcumina en su forma nativa probablemente no sea una molécula óptima para el desarrollo en un fármaco terapéutico.

Anteriormente los inventores han descubierto que los compuestos tanto ASC-J9 como ASC-J15 (éster etílico de ácido 5-hidroxi-7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-[3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-acrilóilo]-hepta-4,6-dienoico) (fig. 1) poseen potente actividad inhibidora y antiandrogénica de cáncer de próstata. Estos dos compuestos, en mano de los inventores, también presentaron actividad contra cáncer de próstata más potente que un fármaco terapéutico actual hidroxil flutamida (HF), una clase de fármaco "antiandrógeno no esteroideo" que se usa ampliamente para tratar cáncer de próstata humano.

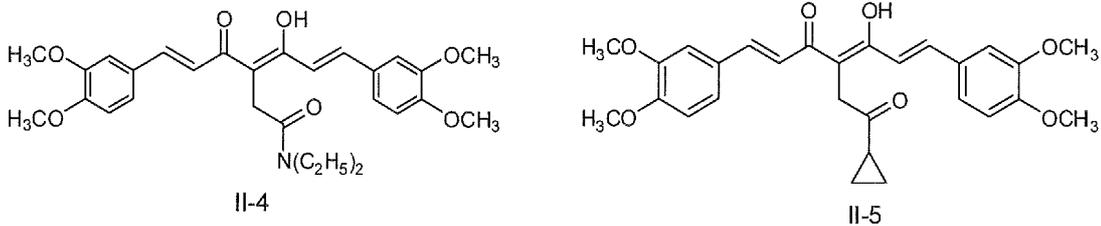
Después de un extenso estudio adicional de la estructura y bioactividad de ASC-J9 y ASC-J15, fue sorprendente descubrir que los restos de (fenilo sustituido)-propenal compartidos por estos dos compuestos son en realidad la o las estructuras centrales que atribuyen a la potente actividad antiandrógena/RA de estos compuestos, pero no la estructura de tipo curcumina completa. Basándose en parte en este hallazgo, los inventores han generado, mediante síntesis química, numerosos compuestos nuevos, incluyendo compuestos que poseen uno, dos, tres o cuatro restos de (fenilo sustituido)-propenal para respaldar adicionalmente el concepto de que un resto de (fenilo sustituido)-propenal es el farmacóforo de estos compuestos. Los resultados del estudio de los inventores pueden mostrar que el aumento en número de estos restos dentro de la estructura de un compuesto puede alterar o puede aumentar la actividad antiandrógena/RA del compuesto. Los inventores también demuestran en el presente documento que está presente actividad antiandrogénica dentro de compuestos que tienen un único resto de (fenilo sustituido)-propenal. Los presentes inventores también sintetizaron nuevos derivados, en función de sus nuevos compuestos con al menos un resto de (fenilo sustituido)-propenal, para dilucidar no solo la estructura del farmacóforo sino también para

CX₃, en los que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -H, -CH₃ y -C₂H₅; y 4) X es un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en -F, -Cl y -Br. Las fórmulas IIa y 11b son los tautómeros equilibrados como un fenómeno común de dicetona (véase, por ejemplo, la FIG. 9). En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en II-1, II-2, II-3, II-4 y II-5. Las fórmulas proporcionadas como:

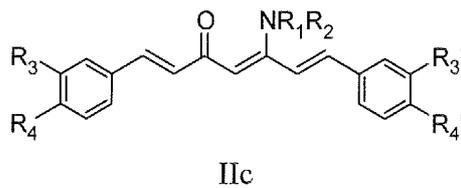
5



10



En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IIc:

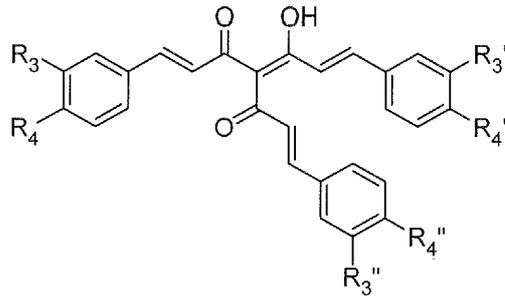


15

en la que 1) R₃, R₄, R₃' y R₄' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -H, -OH y -OCH₃; y 2) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -H, -CH₃, -C₂H₅, un arilo sustituido y un bencilo sustituido.

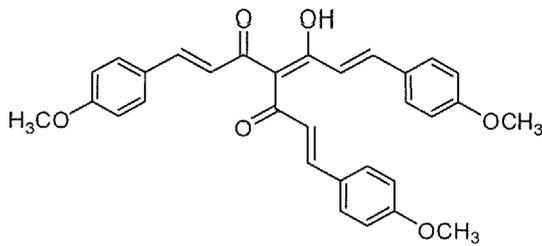
20

En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula III:

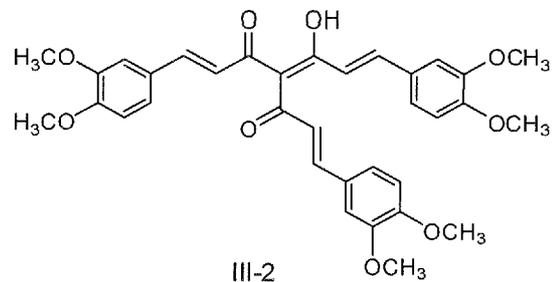


III

5 en la que R₃, R₄, R_{3'}, R_{4'}, R_{3''} y R_{4''} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, hidroxilo e hidrógeno. En algunos aspectos, el compuesto incluye la fórmula III-1 o III-2, que se proporciona como:

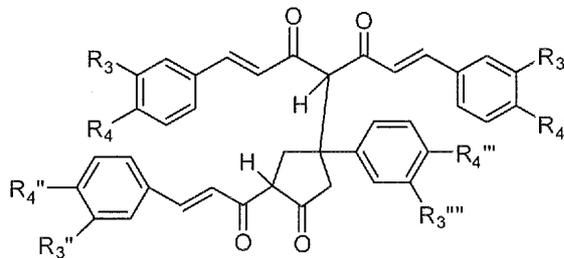


III-1



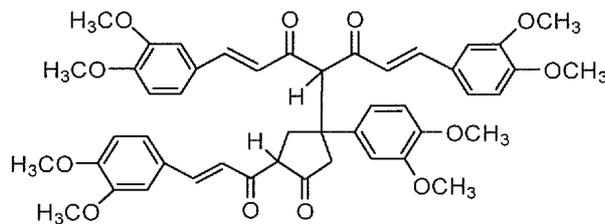
III-2

10 En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IV:



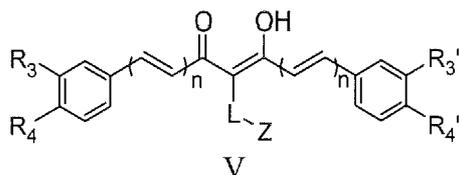
IV

15 en la que R₃, R₄, R_{3'}, R_{4'}, R_{3''}, R_{4''}, R_{3'''} y R_{4'''} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, hidroxilo e hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto incluye la fórmula IV-1:

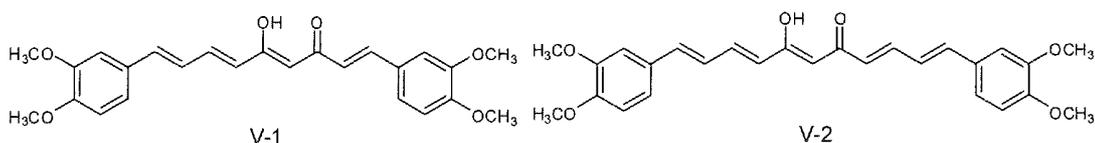


IV-1

En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula V:

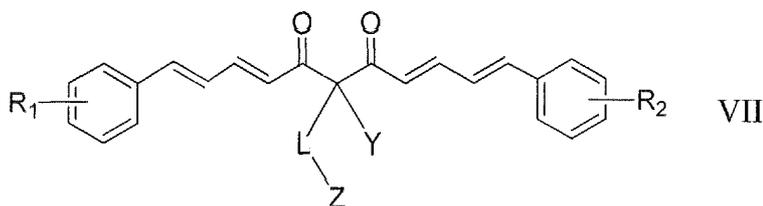
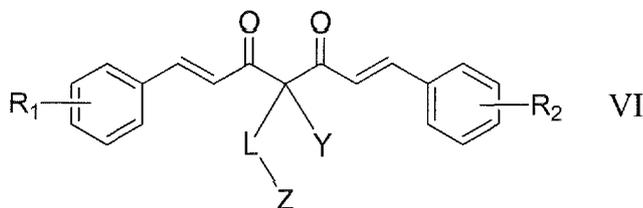


en la que 1) cada "n" es independientemente 1, 2 o 3; 2) R₃, R₄, R₃' y R₄' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -H, -OH y -OCH₃; 3) la cadena lateral de L-Z puede no existir, pero si existe la cadena lateral L-Z, L es un alquileo C₀-C₈ o un alquenileno insaturado o alquinilo cuando Z no es nada; 4) Z se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, un anillo aromático, un cicloalquilo, -COR₁, -CO₂R₁, -CONR₁R₂, -NR₁R₂, -CX₃; 5) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -H, -CH₃ y -C₂H₅; y 6) X es un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en -F, -Cl y -Br. En algunos aspectos, el compuesto se proporciona de acuerdo con la fórmula V-1 o V-2:



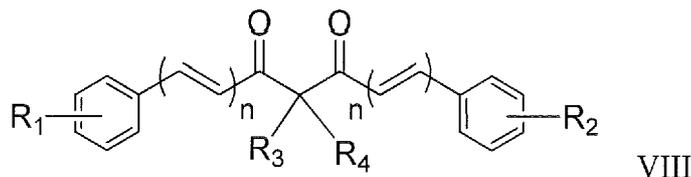
La presente invención también proporciona compuestos biológicamente activos que tienen un armazón estructural de 1,7-bis-(3,4-dimetoxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona 4,4-disustituida. Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que tienen dos sustituciones adecuadas en la posición C4 de la estructura de 1,7-bis-(3,4-dimetoxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona para su uso como un tratamiento de afecciones médicas, tales como, pero sin limitación, afecciones médicas humanas.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene un armazón estructural de 1,7-bis-(3,4-dimetoxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona 4,4-disustituida, teniendo el compuesto la fórmula de acuerdo con la fórmula VI, o un compuesto que tiene un armazón estructural de 1,11-bis(fenilo sustituido)-undeca-1,3,8,10-tetraeno-5,7-diona 6,6-disustituida como la fórmula de acuerdo con la fórmula VII:



En la que R₁ y R₂ son grupos mono o disustituidos, seleccionados entre un grupo metoxi (-OCH₃), un grupo hidroxilo (-OH) o un grupo alquil sulfonilo, tal como -OSO₂C₂H₅; R₁ y R₂ podrían ser iguales o diferentes; L es un carbonilo, alquileo, alquenileno o alquinilo cuando Z no está presente; Z es -H, -OH, un estirenilo sustituido, un anillo aromático, un cicloalquilo, -COR₃, -CONR₃R₄ o -CX₃, en los que R₃ y R₄ son cada uno -H, -CH₃ o -C_nH_{2n+1}, (n = 2-4) o un resto heterocíclico o un heteroarilo, o R₃ y R₄ forman juntos un anillo heterocíclico, tal como morfolina; o Z es COOR, en el que R es -H, -CH₃, -C_nH_{2n+1}, (n = 2-4) o un cicloalquilo, cuando Y no es H; X es -F, -Cl o -Br; Y es un alquilo corto (C₁-3), tal como un metilo (-CH₃) o -F, Cl, Br.

En otro aspecto de la presente divulgación, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en C₄-R₃ R₄. Las fórmulas proporcionadas como:



El R₁, R₂, R₃ o R₄ representan una serie de grupos funcionales según se lista en la FIG 10.

5 En otro aspecto de la presente invención, se desvela una formulación farmacéutica que incluye un compuesto con una estructura de 1,7-bis-(fenilo sustituido)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona 4,4-disustituida o 1,11-bis(fenilo sustituido)-undeca-1,3,8,10-tetraeno-5,7-diona 6,6-disustituida según se proporciona en la presente solicitud, y que tiene una actividad biológica deseada. La formulación farmacéutica puede proporcionar un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En diversos ejemplos no limitantes, el compuesto incluye la fórmula de acuerdo con la fórmula VI o la fórmula VII o una combinación de las mismas.

10 En otro aspecto de la presente invención, se desvela el compuesto reivindicado para su uso en el método de tratamiento de una afección médica que incluye la administración de un compuesto que incluye al menos un resto de (fenil sustituido)-propenal que tiene una actividad biológica deseada o se sospecha que tiene una actividad biológica deseada a un individuo que lo necesite. El compuesto puede ser cualquiera desvelado en el presente documento solo o en combinación. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar, prevenir o aliviar síntomas de trastornos asociados a andrógenos. Son ejemplos no limitantes de afecciones médicas que pueden tratarse con los compuestos desvelados la inflamación asociada a andrógenos incluyendo una herida (los compuestos ayudan a la cicatrización de heridas), acné, artritis reumatoide, psoriasis, rosácea y alopecia; enfermedad de Kennedy (atrofia muscular espinal y bulbar o SBMA), degeneración de neuronas motoras mediada por poliglutamina; cánceres tales como cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer hepatocelular (hígado) y cáncer pancreático; y otras afecciones médicas descritas en el presente documento. El tratamiento de dichas afecciones médicas incluye administrar a un individuo que padece una afección médica descrita en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos desvelados, sus derivados o composiciones farmacéuticas de los mismos.

15 En otro aspecto de la presente invención, se desvela el compuesto reivindicado para su uso en el método de tratamiento de una afección médica incluyendo la administración de un compuesto que incluye armazón estructural de 1,7-bis-(3,4-fenil sustituido)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona 4,4-disustituido o 1,11-bis(fenil sustituido)-undeca-1,3,8,10-tetraeno-5,7-diona 6,6-disustituida que tiene una actividad biológica deseada a un individuo que lo necesite. El compuesto puede ser cualquiera desvelado en el presente documento solo o en combinación. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar, prevenir o aliviar síntomas de trastornos asociados a andrógenos y receptor de andrógenos (RA). Son ejemplos no limitantes de afecciones médicas que pueden tratarse con los compuestos desvelados la inflamación asociada a andrógenos incluyendo una herida (los compuestos ayudan a la cicatrización de heridas), acné, artritis reumatoide, psoriasis, rosácea y alopecia; enfermedad de Kennedy, (atrofia muscular espinal y bulbar o SBMA), degeneración de neuronas motoras mediada por poliglutamina; cánceres tales como cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer hepatocelular (hígado) y cáncer pancreático; y otras afecciones médicas descritas en el presente documento. El tratamiento de dichas afecciones médicas incluye administrar a un individuo que padece una afección médica, incluyendo, pero sin limitación, las descritas en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos desvelados, sus derivados o composiciones farmacéuticas de los mismos.

Breve descripción de los dibujos

45 La FIG. 1 representa una representación estructural de los compuestos ASC-J9 (1,7-bis-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-hidroxi-hepta-1,4,6-trien-3-ona) y ASC-J15 (éster etílico del ácido 5-hidroxi-7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-[3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-acriloil]-hepta-4,6-dienoico), que se demostró previamente que tenían actividades anti-androgénicas.

50 Las FIG. 2A, FIG. 2B, FIG. 2C, FIG. 2D, FIG. 2E y FIG. 2F. representan una tabla que incluye un listado no limitante de compuestos recién sintetizados por la presente invención que incluyen al menos un resto (fenilo sustituido)-propenal, con sus estructuras, fórmulas químicas y pesos moleculares.

La FIG. 3 representa una tabla de datos densitométricos de transferencia de Western que muestra que compuestos que tienen un número diferente de restos de (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propenal son capaces de reducir la expresión del receptor de andrógenos (RA) en células de cáncer de próstata humano CWR22Rv1.

55 La FIG. 4 representa imágenes de transferencia de Western que muestran que compuestos recién proporcionados con al menos un resto de (4-hidroxi-3-metoxifenil)-propenal son capaces de reducir la expresión de proteína del receptor de andrógenos (RA) en células de cáncer de próstata humano CWR22Rv1.

La FIG. 5 representa una tabla que muestra que algunos compuestos de ASC seleccionados y monómeros son capaces de inhibir la proliferación de células de cáncer de próstata humano (LNCaP y CWR22Rv1) estimuladas

por DHT *in vitro*.

La FIG. 6 representa datos de transferencia de Western que muestran que cuatro compuestos ASC-Q49, ASC-Q103, ASC-JM12 y ASC-JM4, a diversas concentraciones, son capaces de reducir la expresión de RA endógeno en células de cáncer de próstata humano LNCaP y CWR22Rv1.

La FIG. 7 representa datos de transferencia de Western que muestran que los compuestos ASC-J9 y ASC-JM5 potencian la degradación de proteína de RA en presencia de un inhibidor de la síntesis de proteínas, cicloheximida (CHX), probado en células LNCaP.

La FIG. 8 representa dos tablas (8a y 8b) que resumen la potencia de los compuestos de ASC representativos en la reducción de la expresión de proteína de RA endógena (usando análisis de transferencia de Western) a diversas concentraciones, cuando se prueba en células de cáncer de próstata humano LNCaP y CWR22Rv1.

La FIG. 9 representa una representación estructural de los compuestos ASC-JM17 y ASC-Q49 como un equilibrio de tautómeros de enol-cetona y dicetona que tienen actividades antiandrogénicas y anti-RA.

Las FIG. 10A y FIG. 10B representan una tabla que incluye un listado no limitante de compuestos abarcados por la presente invención, que incluyen un armazón de 1,7-bis-(fenilo sustituido)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona 4,4-disustituida y 1,11-bis(fenilo sustituido)-undeca-1,3,8,10-tetraeno-5,7-diona 6,6-disustituida, con sus estructuras, fórmulas químicas y pesos moleculares.

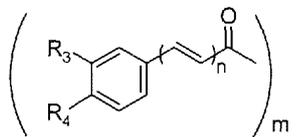
Las FIG. 11A, FIG 11B y FIG 11C: representan espectros de UV de pico tautomérico de dicetona de ASC-Q49 (FIG. 11A, TR 20,6 minutos), pico de tautómero enol (FIG. 11B, TR 23,7 minutos) y compuestos 6 (FIG. 11C, TR 21,1 minutos) a partir del análisis de HPLC.

Descripción detallada

A. Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la cual pertenece la presente invención.

La expresión "resto (fenilo sustituido)-propenal", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que incluye un grupo fenilo que tiene unido al mismo un resto propenal (cuando m es igual a 1) y un resto alcoxi o hidroxilo, o un resto alquilo o alquilo sustituido. Las sustituciones pueden estar situadas de modo meta o para u otro con respecto al resto propenal según se usa en el presente documento y se refiere a una fórmula general



Donde n puede ser cualquier número de 1, 2, 3 o 4; y m puede ser cualquier número de 1, 2, 3, 4 o más.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a diez átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n -propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n -butilo, n -pentilo, 1,1-dimetiletilo (t -butilo) y similares.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a diez átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo o un doble enlace, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene un doble enlace carbono a carbono y se representa por la fórmula C_nH_{2n-2} , en la que el hidrógeno puede estar reemplazado por un doble enlace carbono a carbono adicional o un sustituyente monovalente, por ejemplo etenileno, prop-1-enileno y similares.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere al radical que tiene la fórmula -OR en la que R es un alquilo, haloalquilo o cicloalquilo. Un "alcoxi opcionalmente sustituido" se refiere al radical que tiene la fórmula -OR, en la que R es un alquilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a diez átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo o un triple enlace, por ejemplo etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, pent-3-inilo y similares.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical del sistema de anillo carbocíclico en el que al menos uno de los anillos es aromático. El arilo puede ser totalmente aromático o puede contener un anillo aromático junto con un anillo no aromático. Un "sistema biarilo" es un compuesto que incluye al menos dos grupos arilo.

5 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente monocíclico o bicíclico estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a diez átomos de carbono y que es saturado y está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

10 La expresión "puente de di-cetona" o "puente de cetona-enol", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que incluye dos cetonas o un enol posicionados en proximidad estrecha a una cetona, respectivamente. El "puente de di-cetona" o "puente de cetona-enol" se sitúa entre al menos dos restos arilo.

15 El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una radical de cadena de hidrocarburo sustituido con hidroxilo, lineal o ramificada, que tiene de uno a diez átomos de carbono, por ejemplo -CH₂OH, -(CH₂)₂OH y similares.

20 El término "andrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a hormonas andrógenas tales como testosterona y dihidrotestosterona (DHT). DHT es el producto convertido de testosterona por la enzima 5-alfa-reductasa. El andrógeno estimula o controla el desarrollo y mantenimiento de las características masculinas y otras funciones fisiológicas en los vertebrados mediante la unión con receptores de andrógenos, que a su vez se une con los genes controlados por andrógenos/RA (ADN) y activa o modula el gen.

25 La expresión "receptor de andrógenos" como se usa en el presente documento o "RA" se refiere al receptor intracelular que se une específicamente con andrógenos, incluyendo testosterona y DHT. RA incluye todas las isoformas de mamíferos, variantes de corte y empalme y polimorfismos del receptor de andrógenos.

30 La expresión "receptor de estrógenos" o "RE" o "familia de RE" como se usa en el presente documento se refiere al receptor intracelular específico para estradiol (el estrógeno endógeno principal). Cuando se une con una hormona, actúa como un factor de transcripción (regula la lectura de ADN y la producción de proteínas). RE incluye RE α y RE β . RE incluye todas las isoformas de mamíferos, variantes de corte y empalme y polimorfismos del receptor nuclear.

35 El término "receptor de glucocorticoides" o "GR" como se usa en el presente documento se refiere al receptor intracelular que tiene una alta afinidad por cortisol y otros glucocorticoides. GR incluye todas las isoformas de mamíferos, variantes de corte y empalme y polimorfismos del receptor nuclear.

40 La expresión "receptor de progesterona" o "RP" como se usa en el presente documento se refiere al receptor de esteroides intracelular que se une específicamente a progesterona. RP incluye todas las isoformas de mamíferos, variantes de corte y empalme y polimorfismos del receptor nuclear.

45 La expresión "receptor activado por proliferador de peroxisoma" o "PPAR" como se usa en el presente documento se refiere a todos los isotipos de PPAR, incluyendo PPAR α , PPAR β y PPAR γ . PPAR aumenta la transcripción de genes diana al unirse con una secuencia de nucleótidos específica en el promotor del gen. Cuando se une con su ligando de ácidos grasos, PPAR α forma un complejo heterodimérico con el receptor retinoide X (RXR) para regular la transcripción. PPAR γ es activado por prostaglandinas y leucotrienos y regula la expresión génica de proteínas implicadas en el almacenamiento de ácidos grasos. PPAR β es débilmente activado por ácidos grasos, prostaglandinas y leucotrienos. Su ligando fisiológico no se ha identificado.

50 La expresión "receptor de ácido retinoico" o "RAR" como se usa en el presente documento se refiere al receptor intracelular que se sabe que se une a muchas formas retinoides. "RAR" incluye todos los miembros de la familia, que incluyen RAR α , RAR β y RAR γ . "RAR" incluye todas las isoformas de mamíferos, variantes de corte y empalme y polimorfismos del receptor nuclear.

55 La expresión "receptor de retinoide x" o "RXR" como se usa en el presente documento se refiere al receptor intracelular que se une específicamente a ácido 9-cis-retinoico. "RXR" incluye todas las isoformas de mamíferos, variantes de corte y empalme y polimorfismos del receptor nuclear.

60 La expresión "receptor de esteroides" o "receptor nuclear de esteroides", como se usa en el presente documento, se refiere a receptores intracelulares que se unen y regulan la transcripción de ADN bajo la regulación de hormonas esteroides. Los receptores de las diferentes hormonas tienen fuertes similitudes estructurales y funcionales que apuntan a una evolución desde un gen ancestral común y, por lo tanto, se consideran una superfamilia génica. Los receptores representativos que pertenecen a esta superfamilia génica incluyen las proteínas de unión a ADN y reguladoras controladas por las hormonas esteroideas estradiol (RE), glucocorticoide (RG), andrógeno (RA),

65

progesterona (PR), mineralocorticoide (RM), las hormonas no esteroideas triyodotironina (RT3) y dihidroxivitamina D3 (RVD) y dos clases de receptores de retinoides (ácido todo trans retinoico y ácido 9-cis retinoico) (RAR y RXR respectivamente). Más de 32 genes que codifican al menos 75 proteínas con diferente especificidad de ADN, regulación o afinidad hormonal se han identificado como parte de esta superfamilia génica. Se informa de nuevos miembros de esta superfamilia con frecuencia y se pretende en el presente documento que se incorporen por referencia en su totalidad como se publica en la bibliografía científica revisada por pares o como se proporciona en bases de datos de secuencias tales como GenBank, bien sea secuencia de ADN, ARN o polipeptídica, y SWISSPROT. Usando nueva biotecnología, los biólogos moleculares y los bioquímicos han identificado receptores de proteínas para los que aún no se han identificado los ligandos, dando origen de este modo a una clase de "receptores huérfanos". El "receptor esteroideo" incluye todas las variantes de corte y empalme de mamíferos e isoformas de los receptores esteroideos.

La expresión "liberación prolongada", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma farmacéutica que proporciona la liberación retardada, ralentizada durante un periodo de tiempo, continua, discontinua o sostenida de un compuesto o una composición.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal para su uso en animales y, más en particular, en seres humanos. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo aprobado o aprobable con el que se administra un compuesto.

El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que, tras su administración *in vivo*, se metaboliza mediante una o más etapas o procesos o de otro modo se convierte en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, el compuesto farmacéuticamente activo se modifica de modo que el compuesto activo se regenere mediante procesos metabólicos. El profármaco puede diseñarse para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En algunos casos, pero no en todos, el profármaco incluye un éster escindible, que, tras la escisión, libera la forma activa.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad o un trastorno, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad o el trastorno. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad o el trastorno y su gravedad y la edad del paciente para tratar. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una serie de administraciones que con el tiempo provoca un efecto deseado independientemente de que la administración inicial sea eficaz o no.

El término "derivado", como se usa en el presente documento, se refiere a variaciones en una estructura principal o farmacóforo que producen un efecto deseado. Los derivados pueden incluir sustituciones a lo largo del anillo fenilo, la región propenal de la molécula o a lo largo de una cadena lateral. Los derivados abarcados en el presente documento incluyen compuestos formados, o que incluyen, al menos un compuesto desvelado, tal como los definidos en las fórmulas I, II, III, IV o V. Puede ser deseable formar derivados de los compuestos particulares para modular la solubilidad, la eficacia, la agregación, y similares.

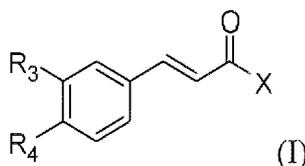
Como se usa en el presente documento, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos, están, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas o la Comisión IUPAC-IUB sobre nomenclatura bioquímica (véase, *Biochem.* 1972 11:942-944).

B. Compuestos y composiciones que incluyen restos de (fenilo sustituido)-propenal

Los inventores de la presente invención han descubierto que los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo aquellos que tienen al menos un resto de (fenilo sustituido)-propenal son prometedores para el tratamiento o la prevención de afecciones médicas. Asimismo, se cree que los compuestos desvelados en el presente documento poseen actividades, tales como reducir la proliferación de células que se cree que tienen o se sospecha que tienen un perfil canceroso. Además, los compuestos desvelados en el presente documento demuestran la capacidad de modular selectivamente poblaciones de receptores esteroideos. Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que tengan actividades biológicas útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades en mamíferos, tales como seres humanos.

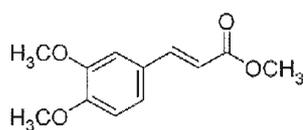
La presente invención desvela y abarca diversos compuestos y sus derivados que tienen utilidad en las áreas de tratamiento médico, tal como en el tratamiento o la prevención de afecciones médicas. Por tanto, las composiciones desveladas en el presente documento pueden proporcionarse o administrarse como compuestos en sí mismas o pueden adaptarse con un vehículo adecuado para efectuar el tratamiento deseado. Cuando se proporcionan los compuestos desvelados en el presente documento como un producto farmacéutico, los compuestos pueden proporcionarse en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Cuando se proporcionan los compuestos desvelados en el presente documento como un cosmético, los compuestos pueden proporcionarse en

- combinación con un vehículo cosméticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables y vehículos cosméticamente aceptables pueden ser los mismos, pueden proceder uno del otro y similares, como se conoce en las industrias farmacéutica y cosmética, o pueden ser diferentes, tales como, pero sin limitación, variaciones que dependen de la vía de administración deseada. Los compuestos pueden probarse para determinar la solubilidad, la actividad y el momento dipolar antes o después de la preparación como un producto farmacéutico o cosmético y pueden probarse solos o en combinación con otros compuestos desvelados en el presente documento para efectos sinérgicos. Por tanto, la presente invención incluye uno o más compuestos y derivados de los mismos, incluyendo los que tienen adiciones, sustituciones o supresiones hidrófilas o hidrófobas.
- En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene al menos un resto (fenilo sustituido)-propenal. En algunas realizaciones, los compuestos que tienen un resto (fenilo sustituido)-propenal tienen actividad biológica, incluyendo actividad biológica anti-androgénica/anti-AR. En un aspecto específico de la presente divulgación, el resto (fenilo sustituido)-propenal tiene la fórmula de acuerdo con la fórmula I:

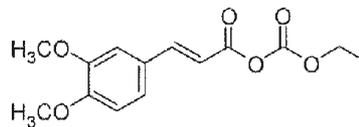


- en la que 1) cada uno de R₃ y R₄ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, hidroxilo e hidrógeno; y 2) X se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, propionato de etilo, metil carbonato de etilo y carbonil alquilo. Como puede verse en las Figuras, los compuestos que tienen al menos un resto (fenilo sustituido)-propenal son capaces de disminuir la presencia de un receptor androgénico o inducir una degradación del receptor androgénico. Además, se demostró que los compuestos que tienen al menos un resto (fenilo sustituido)-propenal reducen el crecimiento de células cancerosas o la proliferación de células cancerosas. Dicha inhibición sucede en presencia de un compuesto capaz de estimular células cancerosas. En diversos aspectos de la divulgación descrita en el presente documento, el compuesto incluye un compuesto de (fenilo sustituido)-propenal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el monómero 1, 3, 5, 6 o 7, solo o en combinación, proporcionándose los monómeros a continuación:

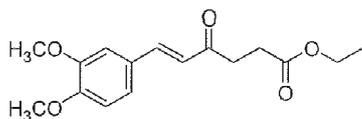
Monómeros:



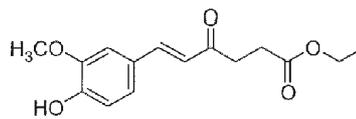
Monómero 1



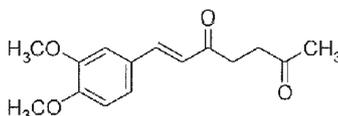
Monómero 3



Monómero 5

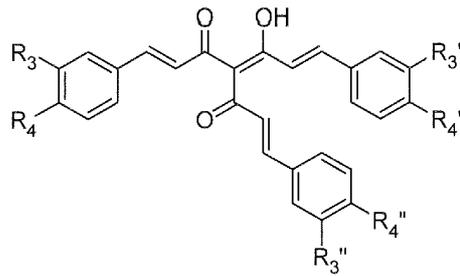


Monómero 6



Monómero 7

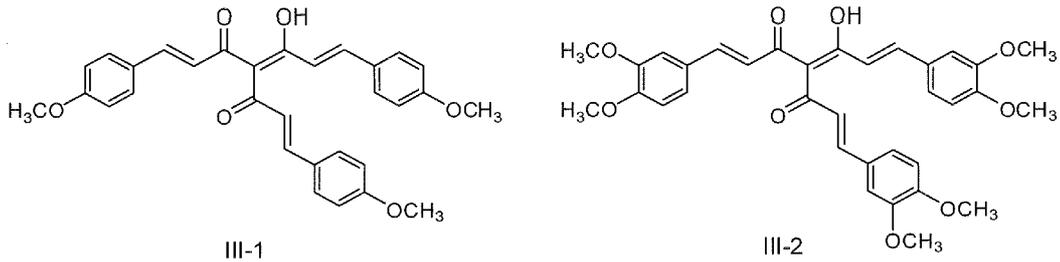
- En diversos aspectos de la divulgación, también se proporcionan derivados de los monómeros referenciados anteriormente que tienen actividad biológica. Los derivados pueden tener sustituciones en una o más posiciones para aumentar una o más características, tales como la actividad, solubilidad y similares. Dichos derivados pueden modular el momento dipolar de un compuesto y pueden dar como resultado una composición que sea más o menos hidrófoba o hidrófila.
- En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un compuesto que incluye un resto (fenilo sustituido)-propenal que tiene la fórmula de acuerdo con (IIa) o (IIb):



III

en la que R₃, R₄, R_{3'}, R_{4'}, R_{3''} y R_{4''} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, hidroxilo e hidrógeno. Los ejemplos no limitantes incluyen aquellos con la fórmula III-1 o III-2:

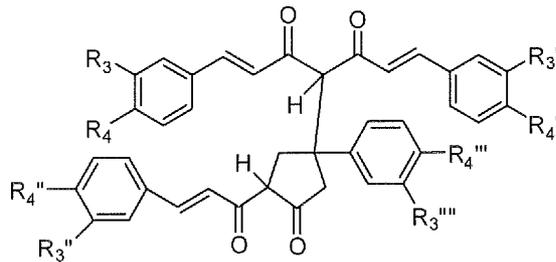
5



III-1

III-2

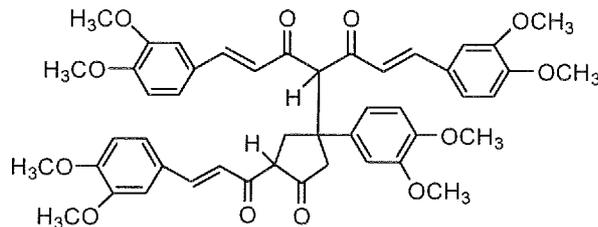
En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IV:



IV

10

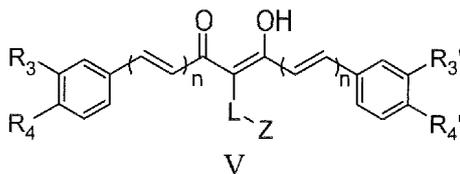
en la que R₃, R₄, R_{3'}, R_{4'}, R_{3''}, R_{4''}, R_{3'''}, y R_{4'''} se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, hidroxilo e hidrógeno. En un aspecto de la divulgación, el compuesto tiene la fórmula IV-1:



IV-1

15

En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula V:

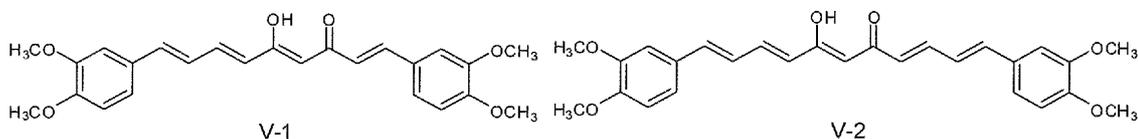


V

20

en la que 1) cada "n" es independientemente 1, 2 o 3; 2) R₃, R₄, R_{3'}, y R_{4'} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -H, -OH y -OCH₃; 3) la cadena lateral de L-Z puede no existir, pero si existe la cadena lateral L-Z, L es un alquileno C0-C8 o un alquenileno insaturado o alquileno cuando Z no es nada; 4) Z se selecciona

entre el grupo que consiste en -H, -OH, un anillo aromático, un cicloalquilo, -COR₁, -CO₂R₁, -CONR₁R₂, -NR₁R₂, -CX₃. 5) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -H, -CH₃ y -C₂H₅; y 6) X es un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en -F, -Cl y -Br. En algunos aspectos de la divulgación, los compuestos tienen la fórmula de acuerdo con V-1 o V-2. Los siguientes son representativos de los compuestos con la fórmula V-1 y V-2:



La síntesis de los compuestos desvelados puede realizarse usando prácticas convencionales conocidas en las técnicas de síntesis orgánicas usando disolventes conocidos. Puede ensayarse la actividad deseada de los compuestos sintetizados, tal como degradación de un receptor esteroideo, tal como el receptor androgénico, la capacidad de prevenir o inhibir la proliferación de líneas celulares cancerosas, la reducción del tamaño del tumor en estudios de animales injertados y similares. Los compuestos identificados como de partida (hits) o candidatos (leads) pueden adaptarse adicionalmente usando los métodos de síntesis y técnicas desveladas en el presente documento. Por lo tanto, serán evidentes para los expertos en la técnica variaciones sobre los métodos sintéticos proporcionados y se considera que están dentro del alcance de la presente invención.

El Ejemplo 1 demuestra una diversidad de esquemas sintéticos para los monómeros proporcionados, así como derivados de los mismos. En algunos aspectos de la divulgación, se proporcionan derivados como una combinación de monómeros o porciones de los mismos para formar un sistema de anillo bifenilo, trifenilo o cuatrefenilo o más.

En muchas realizaciones, se utilizó un sistema de anillo bifenilo para ensayo y comparación con otros tratamientos propuestos; sin embargo, también se descubrió que los compuestos que tienen un solo resto (fenilo sustituido)-propenal tienen actividad, tal como la capacidad de prevenir la proliferación de líneas celulares cancerosas estimuladas con DHT y la capacidad de degradar el receptor androgénico. Algunos de los compuestos de la presente invención se prepararon a través de una condensación de benzaldehídos sustituidos y 2,4-pentanodiona o 2,4-pentanodionas 3-sustituidas por el método conocido de la bibliografía. Pedersen et al., Liebigs Ann. Chem., 1557-1569 (1985). Los sustituyentes deseados en el anillo bifenilo y en el C4 del puente de conjugación se sintetizaron tanto antes como después de condensación. La longitud del puente de conjugación entre los dos restos fenilo podría variarse de 5 carbonos a 11 carbonos a través de estrategias sintéticas. La adición y retirada adecuada de grupos protectores permitirán la síntesis final de compuestos desvelados.

Se han sintetizado novedosamente y se ha evaluado la actividad anti-androgénica de muchos análogos y derivados de compuestos que tienen un resto (fenilo sustituido)-propenal. La información estructural de algunos, pero no todos, los compuestos desvelados se resume en la FIG. 2.

Después de un estudio extenso de la estructura y actividad biológica de 1,7-bis-(3,4-dimetoxifenil)-5-hidroxi-hepta-1,4,6-trien-3-ona 4-monosustituida, se descubrió sorprendentemente que la 4-sustitución(ones) en estructuras de 1,7-bis-(fenilo sustituido)-5-hidroxi-hepta-1,4,6-trien-3-ona son el resto más importante que está relacionado con la potente actividad anti-androgénica/AR de estos compuestos. Otra característica estructural importante de este tipo de compuestos es el puente enol-cetona entre los dos grupos fenilo, que existen en equilibrio con su forma dicetona, lo que da como resultado en la fluorescencia molecular intrínseca única, es decir, la alta densidad del color del compuesto. Esta propiedad molecular afecta, en cierto grado, a la formulación farmacéutica, tal como la solubilidad y la estabilidad en disolventes. Para reducir la densidad de fluorescencia intrínseca y para mejorar la solubilidad y la estabilidad, pero no sacrificar la actividad biológica, se usaron estrategias de química medicinal y síntesis orgánica introduciendo un segundo grupo funcional, tal como un grupo flúor o metilo, en la posición C4, además de la mono sustitución anterior, para romper la gran conjugación molecular y estabilizar la molécula en una forma de dicetona distinta. Utilizando dicha estrategia, se sintetizó una serie de compuestos de 1,7-bis-(fenilo sustituido)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona 4,4-disustituida y 1,11-bis(fenilo sustituido)-undeca-1,3,8,10-tetraeno-5,7-diona 6,6-disustituida y se evaluó la actividad biológica (FIG. 10). Inesperadamente, estos compuestos de dicetona sintetizados de manera novedosa no solo tienen una reducción distinguible en la densidad de fluorescencia, sino que también, más importante aún, conservan una actividad biológica potente de la actividad anti-androgénica/AR similar, o en algunos casos más potente, que sus contrapartes 4-mono-sustituidas. Otro avance de dicha modificación estructural es una mejora de la estabilidad metabólica. Por ejemplo, la modificación estructural de ASC-Q49 introduciendo un grupo metilo en la posición C4 (véase, Compuesto 6 en la FIG. 10) mejoró su estabilidad metabólica y redujo la densidad de fluorescencia a la vez que conservó la actividad biológica.

Las innovaciones presentadas en esta invención proporcionan una terapéutica tópica más amable con el usuario (es decir, menos colorante) para trastornos en la piel, tales como acné, alopecia, curación de heridas y otras enfermedades, trastornos y afecciones discutidas en el presente documento y aplicables a la presente invención.

De un modo interesante e inesperado, esta dicetona recién sintetizada, es decir, la serie adicional de compuestos,

5 su color amarillo intenso o naranja oscuro intrínseco (bajo luz visible) había disminuido dramáticamente o reducido a un color amarillo claro/pálido o blanquecino. Esta observación es evidente mediante el perfil de HPLC y el espectro de UV del compuesto ASC-Q49 que tiene un color naranja intenso y posee dos picos tautoméricos separados en la HPLC, es decir, un pico de dicetona con un máximo de UV a 344 nm (FIG. 11A) y el pico de enol con un máximo de UV a 429 nm (FIG. 11B); mientras que el "compuesto 6" (un derivado de ASC-Q49), muestra un color amarillo claro y tiene únicamente un pico de dicetona que mostraba un máximo de UV a 346 nm. (FIG. 11C). Esta propiedad de un solo pico de estos compuestos ha simplificado significativamente el análisis y cuantificación del compuesto, es decir, eliminando o reduciendo la complejidad del polimorfismo, y beneficiará al proceso de desarrollo del ingrediente farmacéutico activo (API) y el análisis químico del API.

10 De manera interesante e inesperada, se descubrió que la mayoría de las series adicionales de compuestos han conservado su actividad biológica, es decir, poseen potente actividad antiandrogénica/RA, similar a o en algún caso más potente que sus homólogos 4-monosustituidas (tabla 2). Además, también se descubrió que algunos compuestos tenían su estabilidad metabólica significativamente mejorada en condiciones ácidas, así como en líquidos biológicos (tales como plasmas humanos y de ratas) (de tabla 3 a tabla 5). Por ejemplo, ASC-Q49, un análogo de 4-monosustituido-1,7-bis-(3,4-dimetoxifenil)-5-hidroxi-hepta-1,4,6-trien-3-ona, se mostró como un potente agente anti-andrógeno/RA (p. ej., FIG. 5). Sin embargo, su inestabilidad metabólica lo había convertido en un candidato farmacológico menos ideal. Sin embargo, con la modificación estructural mediante la introducción de un grupo metilo en la posición C4 según, por ejemplo, Fórmula VI y Fórmula VIII, se proporciona el compuesto 6 (en la FIG. 10) y tenía estabilidad metabólica significativamente mejorada (de tabla 4 a tabla 5).

15 Los resultados innovadores presentados en esta invención pueden aumentar en gran medida la utilidad de los compuestos como fármacos (es decir, aumentar la capacidad de preparación de fármacos) y, por tanto, beneficiar el desarrollo de fármacos terapéuticos. La reducción del color intrínseco de los compuestos también aumentó el potencial de desarrollo de estas series adicionales de compuestos en fármacos tópicos que podrían evitar la posible decoloración de la piel y hacerlos más fáciles de usar.

20 C. Productos farmacéuticos y cosméticos que incluyen compuestos que tienen al menos un resto de (fenilo sustituido)-propenal

25 La presente invención incluye los compuestos desvelados en sí mismos, así como sus sales y sus profármacos, cuando proceda. Las sales o profármacos deberían conservar una parte de la actividad biológica deseada del compuesto original o proporcionarse en una forma que el cuerpo o sujeto pueda convertir en una forma biológicamente activa. Las sales, por ejemplo, puede formarse entre un sustituyente con carga positiva (p. ej., amino) en un compuesto y un anión. Los aniones adecuados incluyen, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, tartrato, trifluoroacetato y acetato. De manera análoga, un sustituyente con carga negativa (p. ej., carboxilato) en un compuesto puede formar una sal con un catión. Los cationes adecuados incluyen, pero sin limitación, ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio y un catión de amonio, tal como ion de tetrametilamonio. Los ejemplos no limitantes de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, tras su administración a un sujeto, pueden proporcionar los compuestos derivados descritos anteriormente.

30 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su administración para la prevención o el tratamiento de diversas afecciones médicas. Las formulaciones farmacéuticas pueden incluir al menos uno de los compuestos desvelados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se conocen bien en el campo de la presente invención técnicas de producción farmacéutica y normalmente incluyen mezclar un compuesto o sal en presencia de un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para su uso con los compuestos de la presente invención incluyen diluyentes, excipientes o materiales de soporte, seleccionado según la forma de administración prevista y coherente con la práctica farmacéutica o cosmética convencional. Los ejemplos de vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, solución salina fisiológica, solución salina tamponada con fosfato, un tampón fisiológicamente compatible, solución salina tamponada con una sal fisiológicamente compatible, una emulsión de agua en aceite y una emulsión de aceite en agua, un alcohol, dimetilsulfóxido, dextrosa, manitol, lactosa, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, clorhidrato de cisteína y similares, y mezclas de los mismos. Los vehículos adecuados también pueden incluir antioxidantes o agentes reductores, conservantes, agentes de suspensión, solubilizantes, estabilizantes, agentes quelantes, agentes formadores de complejos, viscomoduladores, agentes disgregantes, aglutinantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, odorizantes, opacificantes, agentes humectantes, agentes tamponantes del pH y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables adecuados, de manera coherente con la práctica farmacéutica convencional ("Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición, Gennaro (ed.) y Gennaro, Lippincott, Williams y Wilkins, 2000).

35 El producto farmacéutico puede proporcionarse dependiendo de la vía de administración deseada usando métodos conocidos en las técnicas farmacéutica y cosmética. Las vías de administración adecuadas pueden incluir administración oral, intestinal, parenteral, transmucosa, transdérmica, intramuscular, subcutánea, rectal, intramedular, intratecal, intravenosa, intraventricular, intraauricular, intraaortical, intraarterial o intraperitoneal.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse al sujeto mediante un dispositivo médico, tal como, pero sin limitación, dispositivos implantables, implantes biodegradables, parches y bombas. Cuando se use dicho dispositivo, las composiciones pueden formularse para incluir una matriz o un medio soluble o no soluble (por ejemplo, un recubrimiento, membrana, película, matriz impregnada, polímero, esponja, gel o capa porosa en o dentro del dispositivo médico) para permitir la liberación del compuesto o compuestos activos durante un periodo de tiempo específico.

Para su uso en un organismo completo, vivo, tal como en un sujeto humano, las composiciones de la presente invención pueden formularse y proporcionarse en cualquier formulación adecuada para la forma de administración prevista y coherente con la práctica farmacéutica convencional ("Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20^a edición, Gennaro (ed.) y Gennaro, Lippincott, Williams y Wilkins, 2000). Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, jarabes, elixires, pomadas, cremas, lociones, pulverizaciones, aerosoles, inhalantes, sólidos, polvos, partículas, geles, supositorios, concentrados, emulsiones, liposomas, microesferas, matrices solubles, soluciones estériles, suspensiones o inyectables, y similares. Se pueden preparar inyectables en formas convencionales, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones, como concentrados o formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones.

D. Tratamientos médicos que incorporan compuestos que tienen al menos un resto de (fenilo sustituido)-propenal

Los compuestos de la presente invención se probaron para determinar su efecto sobre receptores esteroideos y su efecto sobre poblaciones de células cancerosas. Se descubrió que los compuestos de la presente invención podían reducir la expresión del receptor de andrógenos (véase, FIG. 3 y FIG. 4). Investigación adicional demostró que los compuestos de la presente invención podían inhibir el crecimiento de células cancerosas (véase, FIG. 5) y reducir la expresión del receptor de andrógenos dentro de las células cancerosas (véase, FIG. 6 y FIG. 8). Los inventores también consideraron posibles mecanismos de acción o posibles rutas. La FIG. 7 respalda las creencias de los inventores de que los compuestos de la presente invención inducen degradación del receptor de andrógenos. Por tanto, las actividades demostradas en el presente documento respaldan el tratamiento terapéutico o profiláctico contra afecciones médicas tales como diversos cánceres y trastornos asociados a andrógenos.

La presente invención incluye métodos para tratar, aliviar síntomas o prevenir la progresión de diversas afecciones médicas usando los compuestos y composiciones desvelados, incluyendo formulaciones farmacéuticas y cosméticas. Las afecciones médicas pueden, al menos en parte, estar moduladas por un receptor esteroideo. Los receptores esteroideos de particular interés pueden incluir, pero sin limitación, el receptor de andrógenos (RA), receptor de progesterona (RP), receptor de estrógenos (RE), receptor de glucocorticoides (RG), receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR), receptores de ácido retinoico (RAR y RXR) y receptores de hormonas esteroideas huérfanas. Las composiciones o compuestos de la presente invención pueden dirigirse a un receptor específico, tal como el receptor de andrógenos o pueden dirigirse a receptores particulares dentro de la superfamilia de receptores esteroideos.

Los métodos de la presente invención pueden prevenir, tratar o aliviar síntomas de cánceres tales como, pero sin limitación, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón y cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer microcítico de pulmón, cáncer de testículo, linfoma, leucemia, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer del sistema nervioso central y similares. Los métodos de la presente invención pueden inducir citotoxicidad contra células tumorales o pueden inhibir el crecimiento de células tumorales. La determinación de si un compuesto o producto farmacéutico es beneficioso para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en particular puede incluir probar los compuestos o sus derivados *in vitro*, *in vivo* en un modelo animal o con un ensayo basado en células en una línea celular adecuada. En el caso de cáncer, pueden utilizarse líneas celulares que tienen un perfil de una célula cancerosa, tales como líneas celulares preparadas a partir de células cancerosas. En algunas realizaciones, las actividades de compuestos de la presente invención se evalúan para determinar la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de células cancerosas, opcionalmente estimulados con un estimulador, tal como DHT. Se mostró específicamente que los compuestos desvelados en el presente documento reducen el crecimiento o la proliferación de células de cáncer de próstata.

En otras realizaciones, los compuestos, sus derivados, composiciones farmacéuticas y similares se usan para prevenir, tratar o aliviar síntomas de trastornos neurológicos y neuromusculares tales como enfermedad de Kennedy. La atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA), o enfermedad de Kennedy, es una enfermedad de las neuronas motoras específica de sexo que afecta a 1 de cada 40.000 hombres (revisado por Katsuno *et al.*, 2004). Los pacientes con SBMA tienen un receptor de andrógenos mutado que contiene un tramo de poliglutamina expandido. El receptor de andrógenos de poliglutamina expandido forma agregados que interfieren con el funcionamiento celular y es el factor que provoca la atrofia muscular proximal asociada con SBMA. Los métodos de la presente invención pueden incluir aliviar la tensión provocada por la formación de agregados reduciendo la cantidad del RA mutante a un nivel que podría ser más fácilmente controlado por la maquinaria constitutiva nativa de las células. Los métodos de la presente invención pueden incluir degradar de manera selectiva el receptor de andrógenos y, por tanto, pueden usarse como terapia para SBMA. Los compuestos desvelados que pueden potenciar la degradación del receptor de

andrógenos pueden suprimir el nivel en equilibrio del receptor, atenuando de este modo la gravedad de la formación de agregados en pacientes.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden prevenir, tratar o aliviar síntomas de trastornos capilares relacionados con andrógenos. Por ejemplo, la alopecia androgenética o "calvicie en patrón masculina" es pérdida de cabello provocada por actividad de andrógenos en los receptores de andrógenos en folículos y células adyacentes. Como otro ejemplo, el hirsutismo es crecimiento excesivo de pelo oscuro y grueso en lugares donde el crecimiento del pelo en las mujeres habitualmente es mínimo o ausente. Dicho crecimiento en patrón masculino de vello terminal se produce habitualmente en lugares estimulados por andrógenos, tales como la cara, el pecho y las areolas. Los métodos de la presente invención pueden incluir administrar un compuesto, formulación farmacéutica o cosmética a un individuo que necesite dicho tratamiento o prevención.

Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden tratar la inflamación (p. ej., artritis reumatoide), acné, alopecia y pueden acelerar la cicatrización de heridas. El acné es provocado por la activación de RA inducida por andrógenos de glándulas sebáceas y, por lo tanto, puede tratarse administrando un compuesto capaz de prevenir o disminuir la activación de RA. Se cree que los compuestos de la presente invención inducen degradación del receptor de andrógenos y, por tanto, proporcionarían un tratamiento eficaz contra dichas afecciones médicas. Se sabe que la alopecia androgenética y otros trastornos del crecimiento del cabello están provocados por la activación de receptores de andrógenos (RA) en los folículos capilares por andrógeno endógeno. También se cree que determinadas condiciones de inflamación y cicatrización de heridas están asociadas con el receptor de andrógenos en respuesta al andrógeno. Los métodos de la presente invención pueden incluir administrar un compuesto, formulación farmacéutica o cosmética a un individuo que necesite dicho tratamiento o prevención. La aplicación tópica de dichas formulaciones puede ser de interés particular.

Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de trastornos endocrinos. El exceso de andrógenos es uno de los trastornos endocrinos más habituales en las mujeres (revisado por Bulun y Adashi, 2003). Este estado fisiopatológico se puede encontrar en mujeres con diversos trastornos endocrinos, incluyendo síndrome de ovario poliquístico (PCOS), hiperprolactinemia inducida por adenoma hipofisario, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperplasia suprarrenal no clásica, tumor de ovario o suprarrenal y exceso de andrógenos iatrogénicos. Entre estos trastornos, PCOS, que se produce en 5-10 % de mujeres en edad reproductiva, es la causa más frecuentemente identificada de hiperandrogenismo. Recientemente, se ha observado un aumento relativo en la relación de andrógenos en circulación con respecto a estrógenos circulantes (denominada androgenicidad) en mujeres postmenopáusicas (Lee *et al.*, 2004). La androgenicidad es la consecuencia de una mayor disminución en la síntesis de estradiol y estrona que la de la síntesis de andrógenos después de la menopausia y sus implicaciones clínicas están en estudio activo. Se ha mostrado que las mujeres que presentan androgenicidad se ven con mayor frecuencia con obesidad central (Peohlmán *et al.*, 1995). El depósito lipídico en la pared abdominal es metabólicamente activo y está asociado con resistencia a la insulina en los tejidos periféricos (Evans *et al.*, 1983). Aparte de los trastornos endocrinos mencionados anteriormente, también se pueden detectar síntomas hiperandrogénicos en mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que muestran síndrome de lipodistrofia (Hadigan *et al.*, 2000). Se ha sugerido que el hiperandrogenismo puede estar implicado en aberraciones lipídicas observadas en este último grupo de pacientes.

Los métodos de la presente invención incluyen el tratamiento de diversas afecciones médicas como se desvela en el presente documento o se cree que están asociadas, al menos en parte, con un esteroide o un trastorno asociado con esteroides. Los métodos de tratamiento incluyen administrar un compuesto, una formulación farmacéutica o una formulación cosmética de la presente invención a un individuo o sujeto que lo necesite. Los sujetos pueden tratarse con una dosis terapéuticamente eficaz. Una dosis terapéuticamente eficaz puede variar algo entre compuestos, entre pacientes y dependerá de la condición del paciente y la vía de administración. Como orientación general, una dosificación de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg puede tener eficacia terapéutica, empleándose posiblemente al mismo tiempo dosis aún mayores.

Muchas de las características de la presente invención se explican con mayor detalle en los siguientes ejemplos no limitantes. Por tanto, los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente los diversos aspectos y realizaciones de la presente invención. Se entiende; sin embargo, que no se pretende que la invención, como se describe en el presente documento en su totalidad y como se menciona en las reivindicaciones, esté limitada por los detalles de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1: preparación de compuestos y derivados que tienen al menos un resto (fenilo sustituido con 3,4-alcoxi o hidroxil)-propenal

En algunas realizaciones, se prepararon compuestos constituidos de una sola unidad estructural de núcleo de (fenilo sustituido)propenal (monómeros) a través de síntesis orgánicas convencionales y avanzadas. En algunas realizaciones, se prepararon compuestos que consiste en dos o más restos estructurales de núcleo de (fenilo

sustituido) propenal mediante una condensación de benzaldehídos sustituidos y 2,4-pentanodiona o 2,4-pentanodionas 3-sustituidas por el método conocido en la bibliografía. Pedersen et al. (Liebigs Ann. Chem., 1557-1569, 1985). Los sustituyentes deseados en el anillo bifenilo y en el C4 del puente de conjugación se sintetizaron tanto antes como después de condensación. La longitud del puente de conjugación entre los dos restos fenilo podría variarse de 5 carbonos a 11 carbonos a través de estrategias sintéticas. La adición y retirada adecuada de grupos protectores permitirán la síntesis final de los derivados desvelados. Además, pueden realizarse diversas etapas sintéticas en una secuencia alternativa para dar los compuestos deseados.

Se prepararon adicionalmente profármacos de fosfato derivados haciendo reaccionar compuestos que tienen un resto (fenilo sustituido)-propenal con oxiclóruo de fósforo en un disolvente apropiado, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base orgánica, por ejemplo, trietilamina. Se sintetizaron tartratos de compuestos desvelados como sales solubles en agua haciendo reaccionar compuestos que tienen un resto (fenilo sustituido)-propenal con ácido tartárico en agua.

15 Síntesis químicas

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión Fisher-John y no se corrigieron. Se midieron espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H) y RMN ^{13}C en espectrómetros Varian Gemini 300 o Inova 500 con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Se realizó RMN ^{31}P en un espectrómetro Varian Inova de 500 MHz usando ácido fosfórico como patrón externo. Los desplazamientos químicos se indican en δ (ppm). Se obtuvieron espectros de masas (EM) en espectrómetros Agilent serie 1100 LC-MSD-Trap o PE-Sciex API-3000. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (malla 100-200) o alúmina (óxido de aluminio, básico, Brockmann I, calidad estándar, malla -150). Se realizó HPLC en un instrumento Shimadzu SCL 10A. Se realizó HPFC en un sistema Biotage o sistema cromatográfico ISCO Inc. Chemflash. También se utilizó cromatografía preparativa de capa fina (PTLC) sobre placas de gel de sílice (Kieselgel 60, F254, 1,00 mm) para la separación y purificación. Se usaron placas de gel de sílice prerrecubiertas (Kieselgel 60, F254, 0,25 mm) para análisis de cromatografía de capa fina (TLC). ASC-J9 se sintetizó como material de partida por reacción de 3,4-dimetoxibenzaldehído con 2,4-pentanodiona basada en un método publicado (Pedersen et al., Liebigs Ann. Chem., 1557-1569, 1985).

30 Síntesis de Monómeros 1, 3, 5-7.

Los monómeros, estructuralmente con un resto (fenilo 3,4-dimetoxi o 3-metoxi, 4-hidroxi sustituido)-propenal, una estructura básica de los compuestos actualmente proporcionados, se han sintetizado por reacción de ácido 3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-acrílico con reactivos correspondientes (monómeros 1, 3) o reacción de 3,4-dimetoxi-benzaldehído o 3-metoxi-4-hidroxi benzaldehído con levulinato de etilo (monómeros 5 y 6). El monómero 7 se sintetizó partiendo de 3-(3,4-dimetoxifenil)propano a través de dos etapas. Más específicamente, los métodos de síntesis para los monómeros se describen de la manera posterior y se ilustran en el Esquema 1.

40 El Monómero 1, éster metílico del ácido 3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-acrílico, se sintetizó por reacción de ácido 3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-acrílico con metanol en presencia de cloruro acético. Después de someter a reflujo durante 2,5 h, la mezcla de reacción se concentró por evaporación a 1/3 y el sólido de color blanco se filtró y se secó al vacío para obtener el producto deseado con un rendimiento del 76 % en forma de un sólido cristalino de color blanco. pf. 74-75 °C. IEN EM m/z: 223,0 [M+H] $^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,64 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz, H-3), 7,11 (dd, 1H, $J = 6,9$, 2,1 Hz, H-6'), 7,05 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H-2'), 6,85 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-5'), 6,32 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz, H-2), 3,92 (s, 6H, fenil OCH_3), 3,80 (s, 3H, éster OCH_3).

50 El Monómero 3, un anhídrido mixto, se preparó por reacción de ácido 3-(3',4'-dimetoxifenil)-acrílico en tolueno/ CH_2Cl_2 (1:1) en presencia de Et_3N . La solución se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (1,5 equiv.). Después de agitar a 0 °C durante 2 h, el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró para obtener un sólido de color blanco relativamente puro, que se purificó por una filtración rápida a través de un lecho fino de gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (1:0 a 4:1) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco en cantidad. IEN EM m/z: 281,0 [M+H] $^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,78 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz, H-3), 7,15 (dd, 1H, $J = 8,4$, 1,8 Hz, H-6'), 7,06 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, H-2'), 6,89 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-5'), 6,29 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz, H-2), 4,37 (c, 2H, $J = 6,9$ Hz, OCH_2CH_3), 3,92 (d, 6H, $J = 1,2$ Hz, fenil OCH_3), 1,40 (t, 3H, $J = 7,2$, OCH_2CH_3).

60 El Monómero 5, es decir, éster etílico del ácido 6-(3',4'-dimetoxi-fenil)-4-oxo-hex-5-enoico, se sintetizó por reacción de 3,4-dimetoxi-benzaldehído con levulinato de etilo como se muestra en el Esquema 1. Se hizo reaccionar levulinato de etilo (1 equiv.) con óxido de boro (0,7 equiv.) en acetato de etilo a 40 °C durante 30 min. A la mezcla resultante se añadieron borato de tributilo y 3,4-dimetoxi-benzaldehído (ambos 1 equiv.) y la mezcla se agitó a 40-42 °C durante 30 min. Se añadió lentamente una solución de butilamina (0,7 equiv.) en acetato de etilo y la mezcla se dejó en agitación adicionalmente a 40-42 °C durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico al 5 % (1,3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se repartió. La porción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua a pH 4 y se secó sobre MgSO_4 . Después de la filtración y la concentración, el material en bruto se purificó por PTLC para

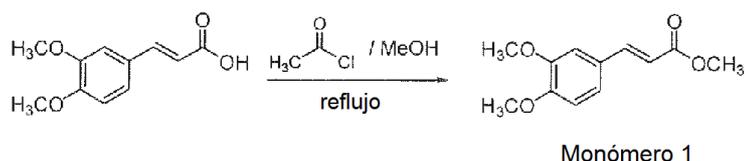
dar el monómero 5 en forma de un sólido de color blanco. pf. 62-63 °C. IEN EM m/z: 293,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,55 (d, 1H, J = 16,2 Hz, H-6), 7,14 (dd, 1H, J = 9,0, 2,1 Hz, H-6'), 7,08 (d, 1H, J = 1,8 Hz, H-2'), 6,88 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-5'), 6,65 (d, 1H, J = 16,2 Hz, H-5), 4,16 (c, 2H, J = 6,9 Hz, OCH₂CH₃), 3,93 (s, 6H, fenil OCH₃), 3,01 (t, 2H, J = 6,6 Hz, H-3), 2,69 (t, 2H, J = 6,6 Hz, H-2), 1,27 (t, 3H, J = 6,9, OCH₂CH₃).

El Monómero 6, Éster etílico del ácido 6-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-oxo-hex-5-enoico, se sintetizó por reacción de vanilina con levulinato de etilo con un método similar registrado en la síntesis del Monómero 5. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido cristalino de color amarillo. pf. 55-56 °C. IEN EM m/z: 279,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,54 (d, 1H, J = 15,0 Hz, H-6), 7,12-7,06 (m, 2H, aromático-H), 6,94 (d, 1H, J = 8,1 Hz, aromático H-5'), 6,63 (d, 1H, J = 15,0 Hz, H-5), 4,16 (c, 2H, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃), 3,94 (s, 3H, fenil OCH₃), 3,01 (t, 2H, J = 6,9 Hz, H-3), 2,69 (t, 2H, J = 6,9 Hz, H-2), 1,27 (t, 3H, J = 7,2, OCH₂CH₃).

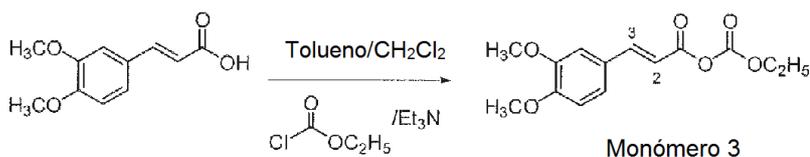
El Monómero 7, es decir, 7-(3,4-dimetoxi-fenil)-hept-6-eno-2,5-diona, se preparó mediante 3-(3,4-dimetoxifenil)propano a través de 2 etapas. Se preparó 3,4-dimetoxicinamaldehído como se describe en la síntesis de Q110 (Esquema 13) con un rendimiento del 60 %. Disolviendo el compuesto resultante (1 equiv.) en EtOH seco, se añadió 3-buten-2-ona (1 equiv.). La solución de reacción se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂, se añadió gota a gota cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-1,3-tiazolio (0,1 equiv.), TEA (0,4 equiv.) en EtOH. La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura durante 10 h, después se evaporó para obtener un residuo oleoso de color amarillo. El producto en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con H₂SO₄ al 0,5 %, NaHCO₃ al 2 %, y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el material en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna ultrarrápida de Al₂O₃, seguido de cristalización en éter etílico y pentano para proporcionar el compuesto diana en forma de un sólido de color blanquecino. pf. 71-73 °C. IEN EM m/z: 263,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,55 (d, 1H, J = 16,2 Hz, H-6), 7,14 (dd, 1H, J = 9,9, 2,1 Hz, H-6'), 7,08 (d, 1H, J = 1,8 Hz, H-2'), 6,88 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-5'), 6,64 (d, 1H, J = 16,2 Hz, H-5), 3,93 (s, 6H, fenil OCH₃), 2,98 (t, 2H, J = 6,0 Hz, H-3), 2,83 (t, 2H, J = 6,0 Hz, H-3), 2,24 (s, 3H, COCH₃).

Esquema 1

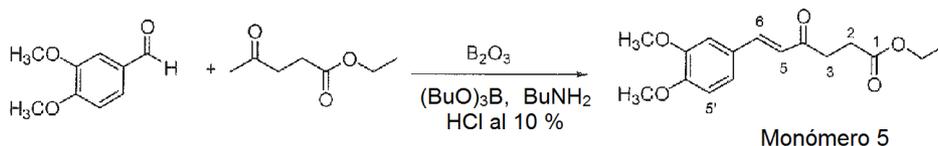
1. Síntesis del Monómero 1:



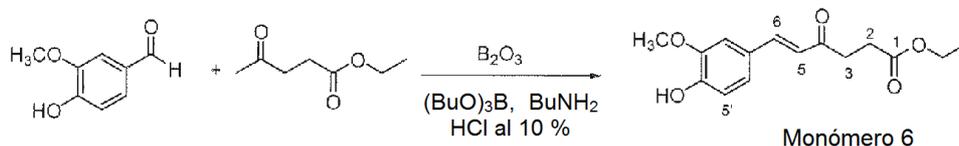
2. Síntesis del Monómero 3:



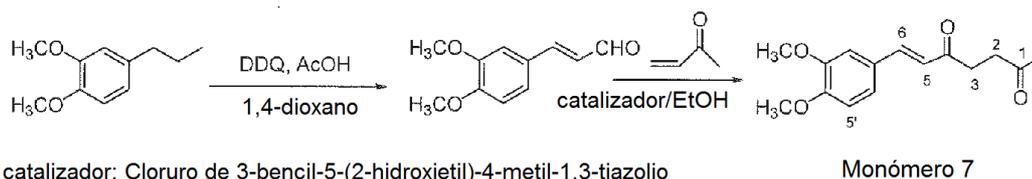
3. Síntesis del Monómero 5:



4. Síntesis del Monómero 6:



5. Síntesis del Monómero 7:



Monómero 7

5

Síntesis de compuestos Q9, Q44, Q49, Q50, Q77 y Q98.

Para estudiar el efecto de la sustitución de C4 de los compuestos sobre la actividad de AR, se sintetizó una diversidad de compuestos sustituidos con C4 con diferentes grupos funcionales (por ejemplo, hidroxilo, éster y amida, etc.). Estos compuestos se prepararon por tratamiento de 1,7-bis-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-hidroxi-hepta-1,4,6-trien-3-ona (ASC-J9), sintetizada a través del método descrito en el Esquema 2 con un compuesto de bromuro o cloruro adecuado (o con óxido de etileno como una alternativa para preparar el compuesto Q9) en condiciones básicas.

10

15

El Compuesto Q9 se sintetizó de la siguiente manera. A una solución acuosa 1 N de NaOH (0,2 ml, 0,2 mmol) que contenía 0,1 mmol de bromuro de tetrabutilamonio (catalizador de transferencia de fases, PTC) se añadió ASC-J9 (0,1 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió 2-bromoetano alcohol (0,2 mmol) u óxido de etileno (25 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 40 °C durante una noche para el compuesto Q9. Las dos capas se separaron, y la acuosa se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo en bruto se purificó por PTLC y se recristalizó en EtOAc. A continuación se muestran datos analíticos para el compuesto Q9.

20

25

Compuesto Q9: Sólido cristalino de color amarillo (EtOAc), pf. 149-150 °C. IEN EM m/z: 441,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,63 (d, 1H, J = 15,9 Hz, H-1), 7,53 (d, 1H, J = 15,9 Hz, H-7), 7,14-7,04 (m, 4H, anillo H aromático), 6,88-6,85 (2H, anillo H aromático), 6,65 (d, 1H, J = 15,9 Hz, H-2), 6,31 (d, 1H, J = 15,9 Hz, H-6), 4,29 (t, 2H, J = 12 y 6 Hz, CH₂CH₂OH), 3,94-3,88 (12H, OCH₃), 2,84-2,79 (t, 1H, C4-H), 2,14-2,10 (m, 2H, CH₂CH₂OH).

30

Los compuestos Q44, Q49, Q77 se sintetizaron haciendo reaccionar ASC-J9 en CH₂Cl₂ o THF con un compuesto de bromuro o cloruro adecuado en presencia de K₂CO₃ y Cs₂CO₃ (9:1) o NaH como se muestra en el esquema 2. Para los ejemplos de preparación de compuestos Q49 y Q77. A una solución de NaH (4 equiv.) en THF se añadió ASC-J9 (1 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h, después temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron 2-cloro-N,N-dietilacetamida (4 equiv.) (para Q49) o 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (4 equiv.) (para Q77). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. (temperatura ambiente), se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂SO₄ ac. al 10 %. La capa orgánica se lavó adicionalmente con NaHCO₃ sat., H₂O y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El producto deseado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida y se cristalizó en EtOAc.

35

40

Compuesto Q49: Sólido cristalino de color amarillo, pf. 166-167 °C. IEN EM m/z: 510,7 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,68 (d, 2H, J = 15,9 Hz, H-1,7), 7,16-7,06 (4H, anillo H aromático), 6,87-6,84 (2H, anillo H aromático), 6,80 (d, 2H, J = 15,9 Hz, H-2,6), 4,97 (t, 1H, J = 12,0 y 6,0 Hz, C4-H), 3,92-3,89 (12H, OCH₃), 3,43-3,33 (m, 4H, CH₂CON(CH₂CH₃)₂), 3,04 (d, 2H, J = 6,6 Hz, C4-CH₂CON(CH₂CH₃)₂), 1,24 (t, 3H, CH₂CON(CH₂CH₃)₂), 1,09 (t, 3H, CH₂CON(CH₂CH₃)₂).

45

Compuesto Q77: Sólido cristalino de color amarillo, pf. 155-157 °C. IEN EM m/z: 482,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,68 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-1,7), 7,16-7,06 (4H, anillo H aromático), 6,87-6,83 (2H, anillo H aromático), 6,77 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-2,6), 4,92 (t, 1H, J = 13,5 y 6,6 Hz, C4-H), 3,92-3,88 (12H, OCH₃), 3,09-3,04 (m, 5H, -CH₂CO y N(CH₃)), 2,94 (s, 3H, N(CH₃)).

50

Los compuestos Q50 y Q98 se sintetizaron para comparar su actividad con Q44 y Q49 (Esquema 3). A una solución de 5-hidroxi-1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hepta-1,4,6-trien-3-ona y 3,4-dihidro-2H-pirano (20 equiv.) en diclorometano seco se añadió clorocromato de piridinio (PPTS) (0,1 equiv.). La solución resultante se agitó a t.a. durante 48 h. Después, la solución se lavó con agua. El disolvente se retiró y el compuesto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Biotage. La reacción del producto obtenido (Q1) con bromoacetato de etilo (Q50) o 2-cloro-N,N-dietilacetamida (4 equiv.) (Q98) en presencia de K₂CO₃ y Cs₂CO₃ (9:1), después retirada del grupo protector THP con PPTS/EtOH dio los productos deseados Q50 y Q98, respectivamente.

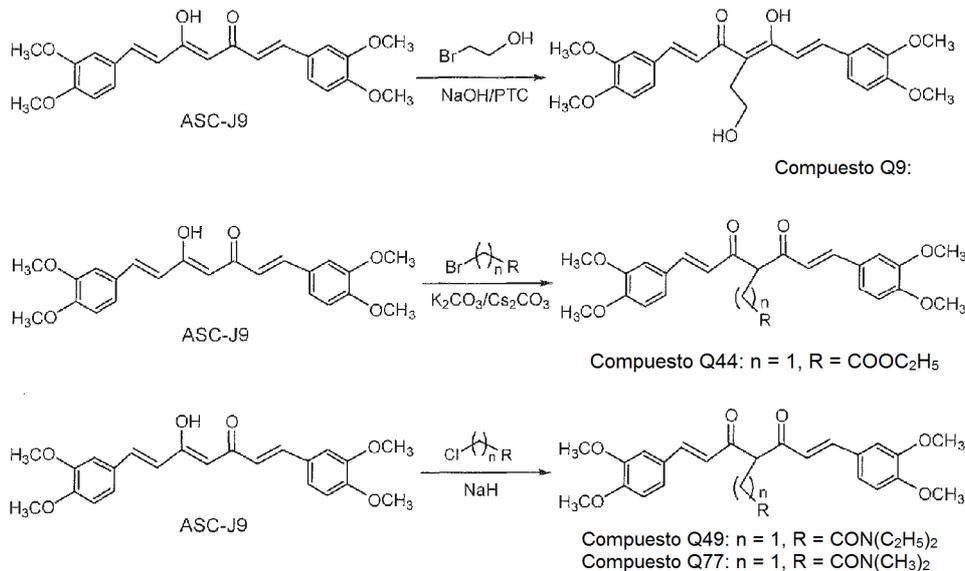
55

Compuesto Q50: Amorfo, pf. 63-65 °C. IEN EM m/z: 455,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, 2H, J = 15,9 Hz, H-1,7), 7,19-7,04 (6H, anillo H aromático), 6,72 (d, 2H, J = 15,9 Hz, H-2,6), 4,16 (2H, COOCH₂CH₃), 3,96-3,92 (6H, OCH₃), 3,04 (d, 2H, J = 7,2 Hz, C4-CH₂COOCH₂CH₃), 1,27-1,23 (3H, COOCH₂CH₃). -

Compuesto Q98: Amorfo, pf. 68-71 °C. IEN EM m/z: 482,10 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, 2H, J = 15,9 Hz, H-1,7), 7,12-7,03 (4H, anillo H aromático), 6,94-6,89 (2H, anillo H aromático), 6,76 (d, 2H, J = 15,9 Hz, H-2,6), 4,96 (t, 1H, J = 13,2 y 6,9 Hz, C4-H), 3,92-3,89 (6H, OCH₃), 3,44-3,33 (m, 4H, CH₂CON(CH₂CH₃)₂), 3,04 (d, 2H, J = 6,6 Hz, C4-CH₂CON(CH₂CH₃)₂), 1,25 (t, 3H, CH₂CON(CH₂CH₃)₂), 1,10 (t, 3H, CH₂CON(CH₂CH₃)₂).

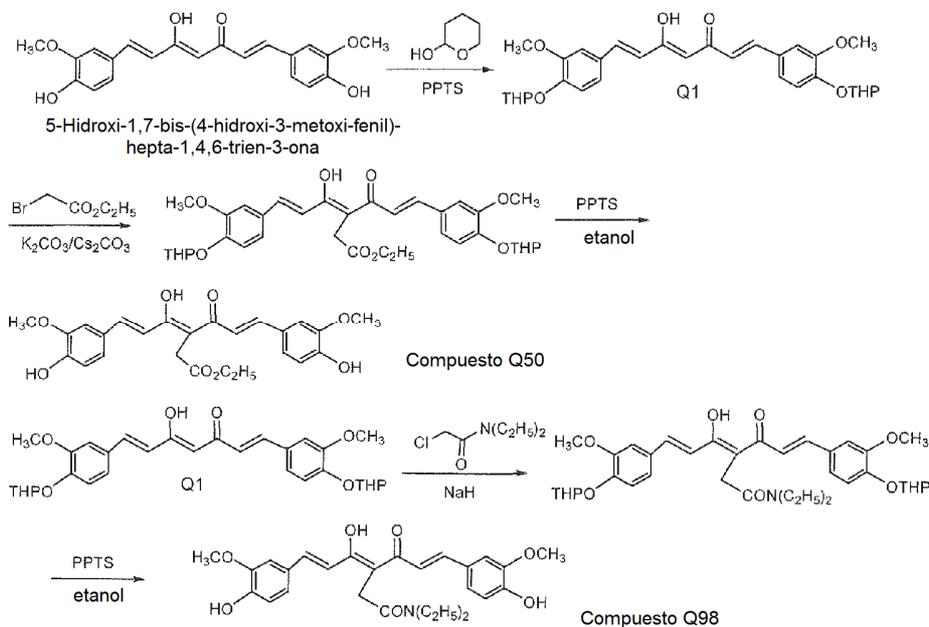
5

Esquema 2



10

Esquema 3



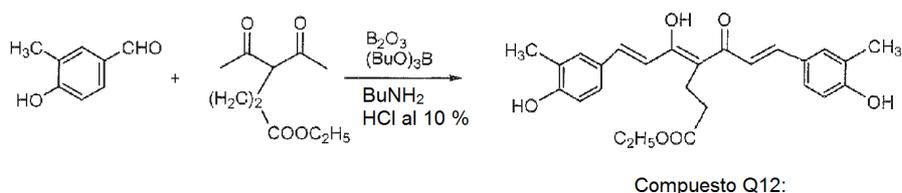
15 Síntesis de Compuesto: 012.

Este compuesto se sintetizó partiendo de un benzaldehído sustituido disponible en el mercado con 4-acetil-5-oxohexanoato como se muestra en el Esquema 4.

20 Más específicamente, se hizo reaccionar 4-acetil-5-oxohexanoato con óxido de boro (0,7 equiv.) en acetato de etilo a 40 °C durante 30 min. A la mezcla resultante se añadieron borato de tributilo y 3-metil-4-hidroxi benzaldehído (ambos 1,6-1,8 equiv.) y la mezcla se agitó a 40-42 °C durante 30 min. Se añadió lentamente una solución de

butilamina (1,5 equiv.) en acetato de etilo y la mezcla se dejó en agitación adicionalmente a 40-42 °C durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico al 10 % (2,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se repartió. La porción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua a pH~4 y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración y la concentración, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (HPFC) con hexanos:acetato de etilo como eluyente y se cristalizó en acetato de etilo.

Esquema 4



10

Síntesis de compuestos: Q30, Q35 y Q70

15

Para estudiar la función del grupo di-cetona en la actividad de AR, se sintetizó una serie de compuestos con un grupo imina reemplazando una de las cetonas.

20

Los compuestos Q30, Q35 se sintetizaron por reacción de ASC-J9 con aminas adecuadas en presencia de BF₃-OEt₂ (Esquema 5). Por ejemplo, a una solución de ASC-J9 en 1,2-dicloroetano, se añadió *N,N*-dietilamina (compuesto Q30) (1,2 equiv.). La solución resultante se enfrió a -30 °C y se añadió gota a gota BF₃OEt₂ recién preparado (2 equiv.). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a entre -30 °C y temperatura ambiente con supervisión por TLC. Después de inactivar con la adición de piridina (aproximadamente 3 equiv.), la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente y la purificación con cromatografía en columna ultrarrápida produjeron el producto deseado Q30. IEN EM m/z: 452,4 [M+H]⁺.

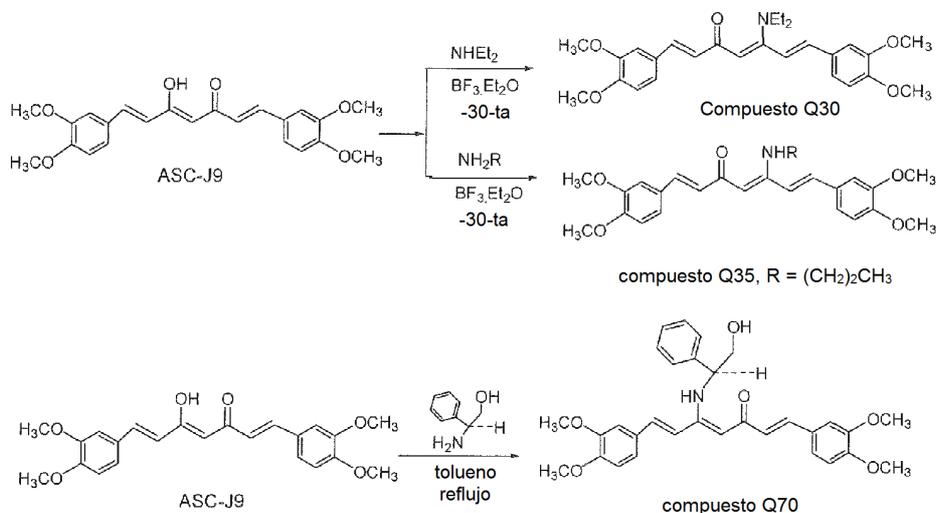
25

El compuesto Q70 se sintetizó por reacción de ASC-J9 (0,75 mmol) con (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (1,16 mmol) en tolueno anhidro como se muestra en el esquema 5. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con un purgador Dean-Stark durante una noche. El disolvente se evaporó, se añadió acetato de etilo se añadió y se evaporó de nuevo. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna en un sistema Biotage para proporcionar el producto deseado Q70 en forma de un sólido de color amarillo claro. IEN EM m/z: 516,4 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,54 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz, H-1), 7,40-7,28 (5H, anillo H aromático), 7,13 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz, H-6), 7,16-7,09 (2H, anillo H aromático), 6,95-6,80 (4H, anillo H aromático), 6,68 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz, H-2), 6,63 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz, H-7), 5,63 (s, 1H, C4-H), 3,94-3,83 (m, 15H).

30

35

Esquema 5



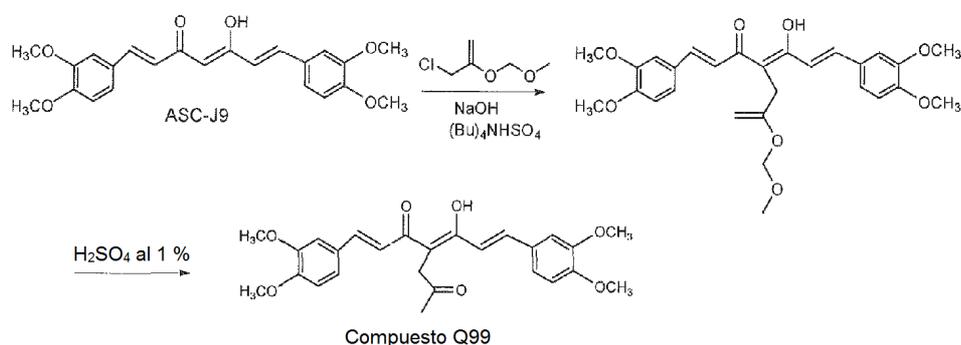
Síntesis de compuestos: Q99, Q106, Q113, JM2 y JM20.

40

En la exploración continua de los efectos de la cadena lateral de C4 sobre la actividad de AR, se sintetizó una serie

de compuestos con un grupo carbonilo que contiene sustituciones de C4. El compuesto Q99 se sintetizó por reacción de ASCJ-9 con 3-cloro-2-metoximatoxi-propeno, seguido de la retirada de un grupo metoximetilo como se muestra en el Esquema 6. Más específicamente, una solución acuosa de NaOH (2 equiv.) y bisulfato de tetrabutilamonio (TBABS) se agitó durante 5 min. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de ASCJ-9 (1equiv.) en 1,4-dioxano a ta y la mezcla bifásica de color rojo resultante se agitó a ta. durante 10 min. A esta mezcla se añadió 3-cloro-2-metoximatoxi-propeno (1,5 equiv.) en 1,4-dioxano y la solución resultante se agitó a ta. durante 5 min, después a 70 °C durante una noche. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo resultante se suspendió en H₂SO₄ al 1 %/dioxano (2:1, volumen) y la suspensión se agitó a ta. durante 4 h con suspensión de TLC. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida y se eluyó con una mezcla de hexanos/EtOAc para dar el producto deseado en forma de un sólido cristalino de color amarillo. P.f. 163-166 °C. IEN EM m/z: 453,1 [M+H]⁺.

Esquema 6



Los compuestos Q106 y Q113 se sintetizaron con el método descrito para la preparación del compuesto Q44 en el Esquema 2. Un ejemplo para preparar Q106 se describe de la siguiente manera. A una solución de ASC-J9 (0,25 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se añadió 2-bromo-1-fenil-etanona (1,2 equiv.), K₂CO₃/Cs₂CO₃ (10:1) (~2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche con supervisión de TLC. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O, después se secó sobre Na₂SO₄. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluída con una mezcla de hexanos y EtOAc para obtener el producto deseado.

Compuesto Q106, cristal de color amarillo, pf. 160-2 °C. IEN EM m/z: 515,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,14-8,01 (2H, anillo H aromático), 7,74-7,68 (2H, H-1,7), 7,65-7,46, (m, 4H, anillo H aromático), 7,18-7,15 (1H, anillo H aromático), 7,09-7,06 (2H, anillo H aromático), 6,91-6,80 (m, 4H, anillo H aromático), 6,69 (d, 2H, J = 15,3 Hz, H-2,6), 3,92-3,90 (12H, OCH₃), 3,78 (2H, -CH₂CO).

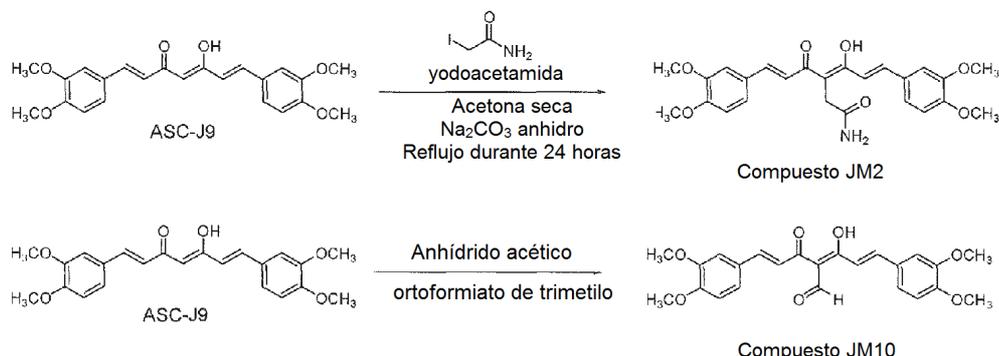
Compuesto Q113, sólido esponjoso de color de color amarillo, pf. 145-7 °C. IEN EM m/z: 479,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,75 (d, 1H, J = 15,3 Hz, H-1,7), 7,20-7,17 (2H, anillo H aromático), 7,07-7,06 (2H, anillo H aromático), 6,90, 6,88 (2H, anillo H aromático), 6,86 (1H, J = 15,3 Hz, H-2,6), 3,95-3,93 (12H, OCH₃), 3,76 (2H, -CH₂CO), 2,14-2,05 (m, 1H, ciclopropilo-H), 1,10-1,04 (m, 2H, ciclopropilo-H), 0,93-0,86 (m, 2H, ciclopropilo-H).

El compuesto JM2 se sintetizó por reacción de ASC-J9 (40 mg) con yodoacetamida (80 mg) y carbonato sódico anhidro (40 mg) en acetona seca como se muestra en el Esquema 7. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró para retirar un sólido inorgánico y el filtrado se evaporó. El residuo en bruto obtenido se purificó por cromatografía preparativa sobre una placa de gel de sílice (únicamente acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro.

Compuesto JM2, amorfo; IEN EM m/z: 452,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,79 (d, 2H, J = 15,3 Hz, H-1, 7), 7,4-6,4 (6H, anillo H aromático), 6,33 (d, 2H, J = 15,3 Hz, H-2, 6), 3,93, 3,92 (todos, ambos 6H, OCH₃), 2,06 (d, J = 6,3 Hz, 2H, CH₂CONH₂).

Síntesis de JM-10. Una mezcla de 1,0 gramos de ASC-J9, 5 ml de anhídrido acético y 1 ml de ortoformiato de trimetilo se agitó a 70 °C durante 22 horas (Esquema 7). Después, la solución se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂-etanol para recrystalizar. El compuesto JM10 se proporcionó en forma de cristales de color naranja-rojizo (270 mg); pf. 137-138 °C; IEN EM m/z: 425,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,37 (s, 1H, C4-COH), 7,94, 7,71 (ambos d, 2H cada uno, J = 15,6 Hz, H-1, 2, 6, 7), 7,26 (dd, 2H, J = 1,8, 8,7 Hz, aromático 5'-H), 7,17 (d, 2H, J = 1,8 Hz, aromático 2'-H), 6,91 (d, 2H, J = 8,7 Hz, aromático 6'-H), 3,97, 3,95 (ambos s, 6H cada uno, OCH₃).

Esquema 7

5 Síntesis del compuesto Q100, Q101, JM1, JM6 y JM7.

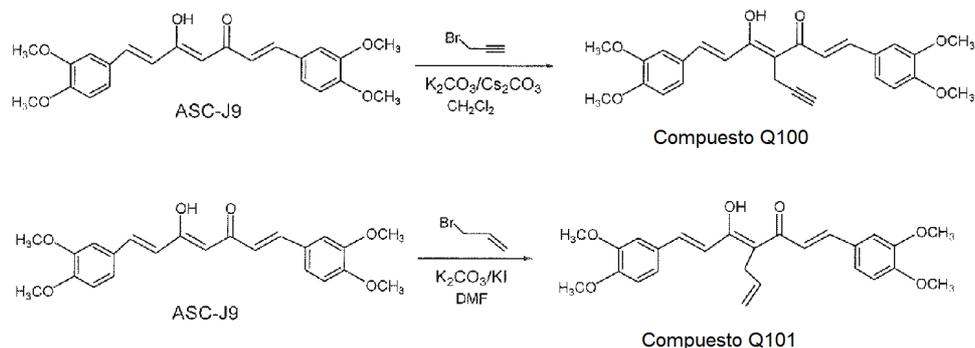
Los compuestos Q100, Q101, JM1, JM6 y JM7 se prepararon con una cadena lateral insaturada en la posición C4 de ASC-J9 destinada a potenciar la actividad anti-cáncer de próstata. El compuesto Q100 se sintetizó por reacción de ASC-J9 con 3-bromo-propina en CH₂Cl₂ a 60 °C durante una noche en presencia de K₂CO₃. El compuesto Q101 se preparó por reacción de ASC-J9 con bromopropeno en DMF a 100 °C durante 2 h en presencia de K₂CO₃ y KI (Esquema 8). Los compuestos en bruto se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice eluida con una mezcla de hexanos y EtOAc para obtener los productos deseados.

15 Compuesto Q100, sólido amorfo de color amarillo, pf. 75-78 °C. IEN EM m/z: 453,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,75 (d, 1H, J = 15,3 Hz, H-1), 7,69 (d, 1H, J = 15,6 Hz, H-7), 7,23-7,05 y 6,91-6,85 (m, 7H, anillo aromático H y H-2), 6,73 (1H, J = 15,6 Hz, H-6), 3,96-3,91 (12H, OCH₃), 3,46 (1H, C4-H), 2,96 (s, 1H, acetileno), 2,94-2,90 (dd, 2H, -CH₂CCH).

20 Compuesto Q101, amorfo, pf. 69-72 °C. IEN EM m/z: 437,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,71 (d, 1H, J = 15,6 Hz, H-1), 7,70 (d, 1H, J = 15,6 Hz, H-7), 7,18-7,12 (m, 2H, anillo H aromático), 7,06-7,00 (m, 2H, anillo H aromático), 6,90-6,85 (2H, anillo H aromático), 6,85 (1H, J = 15,6 Hz, H-2), 6,67 (1H, J = 15,6 Hz, H-6), 5,64-5,49 (m, 1H, etileno H), 5,19-5,07 (m, 2H, etileno H), 3,94-3,91 (m, 12H, OCH₃), 2,96 (d, 2H, -CH₂-).

Esquema 8

25



El compuesto JM1 se sintetizó por reacción de ASC-J9 (40 mg) con bromuro de cinamilo y carbonato sódico anhidro en acetona seca (Esquema 9). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró para retirar un sólido inorgánico y el filtrado se evaporó. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía preparativa sobre una placa de gel de sílice (n-Hexano-acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el producto deseado JM1 en forma de un sólido de color amarillo claro. Amorfo; IEN EM m/z: 513,4 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,74 (d, 2H, J = 15,3 Hz, H-1, 7), 7,32 (d, 1H, J = 18,6 Hz, -CH₂CH=CH-), 7,4-6,4 (11H, anillo H aromático), 6,93 (d, 2H, J = 15,3 Hz, H-2, 6), 6,46 (d, 1H, J = 18,6 Hz, -CH₂CH=CH-), 3,91, 3,88 (todos, ambos 6H, OCH₃), 3,50 (d a, 2H, -CH₂CH=CH-).

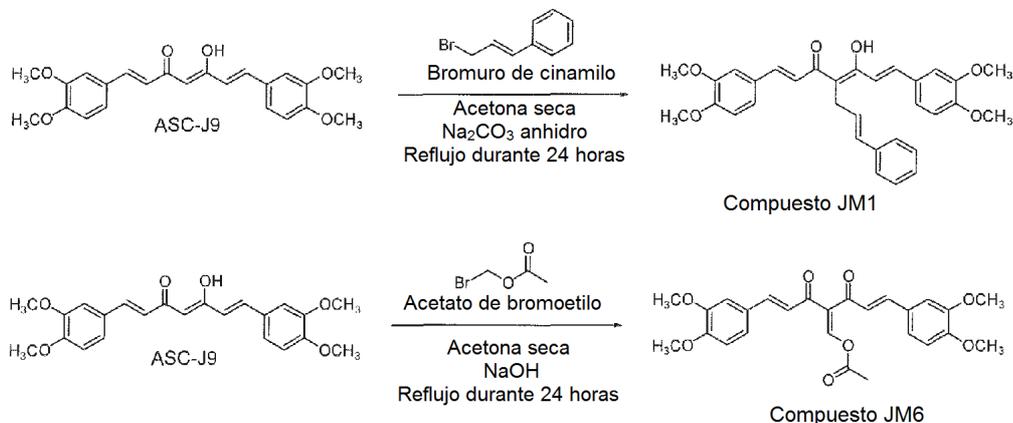
El compuesto JM6 se sintetizó por reacción de ASC-J9 (60 mg) con bromoacetato de etilo (50 mg) e hidróxido sódico (20 mg) en acetona seca (Esquema 9). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró para retirar un sólido inorgánico y el filtrado se evaporó. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía preparativa sobre una placa de gel de sílice (n-Hexano-acetato de etilo = 1:2)

40

para proporcionar el producto deseado JM6 en forma de un sólido de color amarillo claro (IEN EM m/z: 467,3 [M+H]⁺).

Esquema 9

5



Compuesto JM7, obtenido como un subproducto de JM4 mencionado anteriormente, cristales finos de color amarillo a partir de EtOAc/hexanos; pf. 109-110 °C; IEN EM m/z: 545,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (s, 1H, CH=C- en C4), 7,79, 7,51, 6,98, 6,83 (todos d, 1H cada uno, *J* = 15,5 Hz, H-1, 2, 6, 7), 7,20, 7,15, 7,08 (todos dd, 1H cada uno, *J* = 1,8, 8,4 Hz, aromático 5'-H), 6,87 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, aromático 6'-H), 6,83 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, aromático 6'-H), 7,07, 7,06, 6,99 (todos d, 1H cada uno, *J* = 1,8 Hz, aromático 2'-H), 3,92, 3,88 (todos, 6H cada uno, OCH₃), 3,90, 3,83 (todos, 3H cada uno, OCH₃).

10

15 Síntesis de compuestos: Q102-Q104, Q108, 0114-0115, JM12-JM14 y JM16-JM19.

Los compuestos Q102-Q104, Q108, JM12-JM14, JM17 se sintetizaron para evaluar las propiedades de la sustitución del alquilo de C4 en ASC-J9 con diferencias en la longitud de la cadena, en el tamaño del anillo y en los grupos funcionales en el extremo de la cadena (por ejemplo, Q108 y JM14). Los compuestos Q114-Q115, JM16, JM18-19 se sintetizaron para evaluar las funciones no solo de la cadena lateral de C4, sino también las sustituciones en el resto bi-fenilo. Todos los compuestos se prepararon por reacción de 2,4-pentadiona con bromuro o yodo alquilo o alquilenos (o alquilo sustituido o alquilenos) adecuados en benceno con DBU como base. El producto resultante, 2,4-pentadiona 3-sustituida, se hizo reaccionar adicionalmente con 3,4-dimetoxibenzaldehído o 4-metoxibenzaldehído o 3-metoxi-4-hidroxibenzaldehído para proporcionar el producto deseado (Esquema 10). Un ejemplo para preparar Q104 se ilustra de la siguiente manera. Se mezclaron 0,2 g de 2,4-pentadiona (2 mmol) y 30 ul de DBU (1 equiv.) en 3 ml de benceno. A esta solución se le añadieron gota a gota 0,48 g (1 equiv.) de octilo yodo en 1 ml de benceno a t.a. La solución resultante se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con salmuera y se extrajo el CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice para dar una mezcla de 2,4-pentadiona sustituida con C3-octanilo y 2,4-pentadiona sustituida con O-octilo. La reacción de la mezcla con 3,4-metoxibenzaldehído a través del método mencionado anteriormente proporcionó el compuesto Q104.

20

25

30

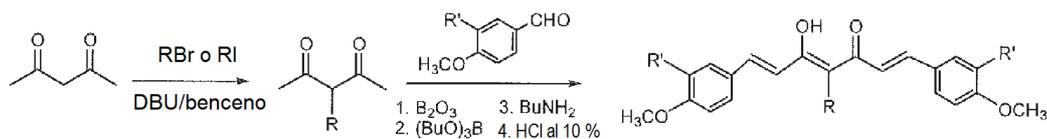
Compuesto Q104, sólido de color amarillo a partir de EtOAc/hexanos (2:1), pf. 87-90 °C. IEN EM m/z: 509,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,71 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz, H-1), 7,63 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz, H-7), 7,21-7,14 (m, 2H, aromático H), 7,08-7,05 (m, 2H, aromático H), 6,95 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz, H-2), 6,91-6,84 (m, 2H, aromático H), 6,73 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz, H-6), 3,94-3,91 (m, 12H, -OCH₃), 2,55 (t, 1H, H-4), 1,61-1,22 (m, 12H, grupo butilo), 0,87 (m, 3H, -CH₃).

35

Esquema 10

40

ES 2 775 173 T3



Compuesto Q102: R = -CH₂CH₃, R' = -OCH₃

Compuesto Q103: R = -CH₂(CH₂)₂CH₃, R' = -OCH₃

Compuesto Q104: R = -CH₂(CH₂)₆CH₃, R' = OCH₃

Compuesto Q108: R = , R' = OCH₃

Compuesto Q114: R = -H, R' = -H

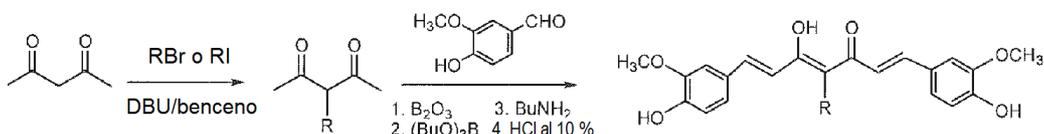
Compuesto Q115: R = -CH₂(CH₂)₂CH₃, R' = -H

Compuesto JM12: R = , R' = -OCH₃

Compuesto JM13: R = , R' = -OCH₃

Compuesto JM14: R = -CH₂CH₂CF₃, R' = -OCH₃

Compuesto JM17: R = , R' = -OCH₃



Compuesto JM16: R =

Compuesto JM18: R =

Compuesto JM19: R = -CH₂CH₂CF₃

5 Compuesto Q102, un cristal con forma de aguja de color rojo a partir de EtOAc/hexanos, pf. 162-164 °C. IEN EM m/z: 425,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,73 (d, 2H, J = 15,3 Hz, H-1,7), 7,23-7,19 (dd, 2H, J = 8,1, 1,8 Hz, aromático H), 7,09 (d, 2H, J = 1,5 Hz, aromático H), 6,96 (d, 2H, J = 15,3 Hz, H-2, 6), 6,90 (d, 2H, J = 8,1 Hz, anillo H aromático), 3,96 (s, 6H, OCH₃), 3,94 (s, 6H, OCH₃), 2,66-2,57 (m, 2H, -CH₂CH₃), 1,24 (t, 2H, J = 15,0, 6,0 Hz, -CH₂CH₃).

10 Compuesto Q103, cristal de color amarillo a partir de EtOAc, pf. 125-126 °C. IEN EM m/z: 453,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,74-7,61 (2H, H-1,7), 7,21-7,06 (m, 4H, aromático H), 6,99-6,71 (4H, H-2,6 y H aromático), 3,94-3,92 (12H, -OCH₃), 2,57 (t, 1H, H-4), 1,51-1,22 (m, 6H, -CH₂CH₂CH₂-), 0,87 (3H, -CH₃).

15 Compuesto Q108, sólido de color amarillo a partir de EtOAc, pf. 60-62 °C. IEN EM m/z: 515,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,72-7,60 (2H, H-1,7), 7,34-7,00 (m, 8H, aromático H), 6,91-6,84 (3H, H aromático), 6,82-6,68 (2H, H-2,6), 3,95-3,92 (12H, -OCH₃), 3,46 (t, 1H, H-4), 2,80-2,52 (m, 2H, bencilo CH₂), 2,12-1,84 (2H, -CH₂-), 1,68-1,50 (2H, -CHCH₂-).

20 Compuesto JM12, agujas de color naranja a partir de EtOAc/hexanos; pf. 138-139 °C; IEN EM m/z: 451,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,72, 6,99 (ambos d, 2H cada uno, J = 15,3 Hz, H-1, 2, 6, 7), 7,21 (dd, 2H, J = 1,8, 8,4 Hz, aromático 5'-H)), 7,08 (d, 2H, J = 1,8 Hz, aromático 2'-H), 6,90 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático 6'-H), 5,30 (s a, 1H, OH), 3,95, 3,93 (ambos s, 6H cada uno, OCH₃), 2,65 (d, 2H, J = 6,0 Hz, C4-CH₂-), 0,95 (m, 1H, CH de ciclopropano), 0,95 (m, 1H, CH de ciclopropano), 0,51, 0,24 (ambos m, 2H cada uno, CH₂ de ciclopropano).

25 Compuesto JM13, agujas de color naranja a partir de EtOAc/hexanos; pf. 172-174 °C; IEN EM m/z: 493,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,71, 6,97 (ambos d, 2H cada uno, J = 15,3 Hz, H-1, 2, 6, 7), 7,20 (dd, 2H, J = 1,8, 8,4 Hz, aromático 5'-H)), 7,08 (d, 2H, J = 1,8 Hz, aromático 2'-H), 6,92 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático 6'-H), 5,30 (s a, 1H, OH), 3,95, 3,94 (ambos s, 6H cada uno, OCH₃), 2,46 (d, 2H, J = 6,9 Hz, C4-CH₂-), 1,90-1,00 (m, 11H, 1 CH y 5 CH₂ de ciclohexano).

30 Compuesto JM14, agujas de color naranja a partir de EtOAc/hexanos; pf. 131-132 °C; IEN EM m/z: 493,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,87 (s a, 1H, OH), 7,76, 6,90 (ambos d, 2H cada uno, J = 15,3 Hz, H-1, 2, 6, 7), 7,19 (dd, 2H, J = 1,8, 8,4 Hz, aromático 5'-H)), 7,10 (d, 2H, J = 1,8 Hz, aromático 2'-H), 6,91 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático 6'-H), 5,30 (s a, 1H, OH), 3,95, 3,94 (ambos s, 6H cada uno, OCH₃), 2,86, 2,37 (ambos m, 2H cada uno, C4-CH₂-CH₂-).

35 Compuesto JM16, amorfo de color naranja; IEN EM m/z: 437,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, tautomerismo 2:1

observado, datos listados para la forma principal) δ : 7,62, 6,71 (ambos d, 2H cada uno, $J = 15,9$ Hz, H-1, 2, 6, 7), 7,12 (dd, 2H, $J = 1,8, 8,4$ Hz, aromático 5'-H)), 7,05 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz, aromático 2'-H)), 6,92 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromático 6'-H)), 5,96 (s a, 2H, OH X 2), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 3,94 (s, 9H, OCH₃ X 3), 2,68 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz, C4-CH₂-), 2,19-1,59 (m, 7H, 1 CH y 3 CH₂ de ciclobutano).

Compuesto JM17, aguja de color naranja a partir de EtOAc/hexanos, pf. 126-127 °C; IEN EM m/z: 465,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,72, 7,00 (ambos d, 2H cada uno, $J = 15,3$ Hz, H-1, 2, 6, 7), 7,21 (dd, 2H, $J = 1,8, 8,4$ Hz, aromático 5'-H)), 7,09 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz, aromático 2'-H)), 6,92 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromático 6'-H)), 3,96, 3,95 (ambos s, 6H cada uno, OCH₃), 2,70 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz, C4-CH₂-), 2,08 (m, 2H, 1 CH₂ de ciclobutano), 1,83 (m, 4H, 2 CH₂ de ciclobutano).

Compuesto JM18, amorfo de color naranja; IEN EM m/z: 423,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, tautomerismo 2:1 observado, datos listados para la forma principal) δ : 7,65, 6,73 (ambos d, 2H cada uno, $J = 15,9$ Hz, H-1,2, 6, 7), 7,12 (dd, 2H, $J = 1,8, 8,4$ Hz, aromático 5'-H)), 7,05 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz, aromático 2'-H)), 6,92 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromático 6'-H)), 3,93 (s, 12H, OCH₃ X 4), 2,71, 2,65 (ambos d, 1H cada uno, $J = 6,0$ Hz, C4-CH₂-), 0,95 (m, 1H, CH de ciclopropano), 0,51, 0,24 (ambos m, 2H cada uno, CH₂ de ciclopropano).

Compuesto JM19, aguja de color naranja rojizo a partir de EtOAc/hexanos; pf. 153-154 °C; IEN EM m/z: 465,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,75, 6,88 (ambos d, 2H cada uno, $J = 15,5$ Hz, H-1, 2, 6, 7), 7,17 (dd, 2H, $J = 1,6, 8,5$ Hz, aromático 5'-H)), 7,07 (d, 2H, $J = 1,6$ Hz, aromático 2'-H)), 6,96 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, aromático 6'-H)), 5,90 (s, 2H, OH X 2), 3,96 (s, 6H, OCH₃ X 2), 2,86, 2,35 (ambos m, 2H cada uno, C4-CH₂-CH₂-).

Compuesto Q114, sólido cristalino de color amarillo a partir de EtOAc/hexanos, pf. 166-167 °C. IEN EM m/z: 337,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,63 (d, 2H, $J = 16,1$ Hz, H-1,7), 7,53-7,50 (m, 4H, aromático H), 6,94-6,91 (m, 4H, aromático H), 6,50 (d, 2H, $J = 16,1$ Hz, H-2, 6), 5,79 (s, 1H, H-4), 3,85 (s, 6H, OCH₃).

Compuesto Q115, cristal de color amarillo a partir de EtOAc, pf. 142-143 °C. IEN EM m/z: 393,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,73 (d, 2H, $J = 15,6$ Hz, H-1,7), 7,55-7,52 (4H, H aromático), 6,99-6,92 (6H, H-2,6 y H aromático), 3,86 (6H, -OCH₃), 2,55 (t, 1H, H-4), 1,53-1,40 (m, 6H, -CH₂CH₂CH₂-), 1,01 (t, 3H, -CH₃).

Síntesis de compuestos: JM4, JM20 y Q116.

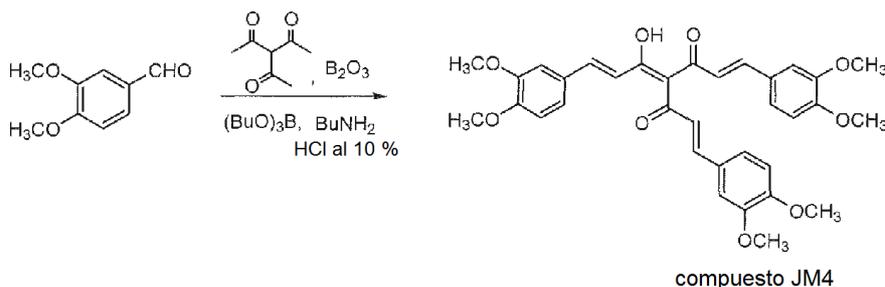
Los compuestos JM4, JM20, Q116 comparten estructuralmente la propiedad de un sistema de triarilo (sustituido) [conjugación de tres (fenilo sustituido) propenal]. Uno de los propósitos para sintetizar estos compuestos es estudiar el efecto del resto multifenilo propenal sobre las actividades anti-AR y anti-cáncer de próstata. El compuesto JM4 se sintetizó a partir de la condensación de 3,4-dimetiloxibenzaldehído con triacetilmetano como se muestra en el Esquema 11.

Los compuestos JM20 y Q116 se sintetizaron con el mismo método descrito como JM4.

Compuesto JM20, polvo de color rojo, pf. 165-167 °C; IEN EM m/z: 455,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO, δ): 7,69 (d, 2H, $J = 15,6$ Hz, H-1,7), 7,03 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, C4 cadena lateral-COCH=CH-), 7,62-7,34 (m, 6H, anillo H aromático), 6,67 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, C4 cadena lateral-COCH=CH-), 6,90-6,72 (m, 4H, aromático H), 6,57 (d, 2H, $J = 15,9$ Hz, H-2,6).

Compuesto Q116, sólido amorfo de color amarillo, pf. 70-72 °C. IEN EM m/z: 497,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,78 (d, 2H, $J = 15,3$ Hz, H-1,7), 7,60 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, C4 cadena lateral-COCH=CH-), 7,54-7,51 (2H, anillo H aromático), 7,47-7,44 (4H, anillo H aromático), 6,97 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, C4 cadena lateral-COCH=CH-), 6,92-6,85 (6H, H aromático), 6,71 (d, 2H, $J = 15,3$ Hz, H-2,6), 3,84-3,82 (9H, -OCH₃).

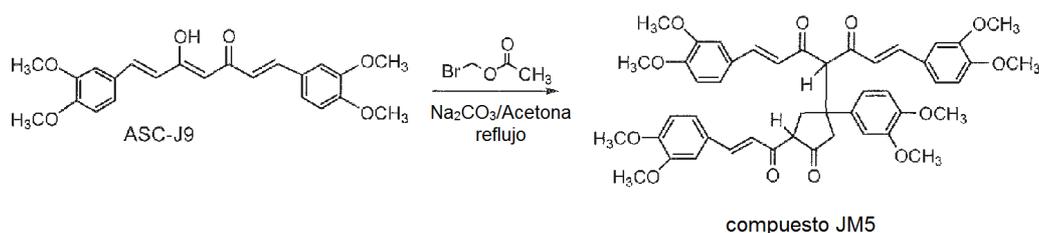
Esquema 11



Síntesis de compuesto: JM5.

El compuesto JM5 que contiene estructuralmente cuatro restos de (fenilo sustituido) propenal se sintetizó por reacción de ASC-J9 (18,9 g) con bromoacetato de etilo (10,0 g) en acetona anhidra (250 ml) en presencia de carbonato sódico (5,0 g) (Esquema 12). Después de calentar a reflujo durante 80 h, el sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió repetidamente a cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexanos:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar el producto deseado y se recuperó material de partida ASC-J9 (15 g). El producto obtenido se disolvió en 0,5 ml de acetato de etilo y se añadió gota a gota a 5 ml de hexanos con agitación. Después de la filtración y el secado al vacío, se obtuvo el compuesto JM5 (877 mg) en forma de un polvo de color amarillo. El compuesto JM5 también se sintetizó por reacción de ASC-J9 con bromometil metil éter y carbonato sódico en acetona anhidra en un tiempo más corto y con mayor rendimiento.

Esquema 12



A continuación se muestran datos analíticos del compuesto JM5.

Amorfo de color amarillo. pf. 111-114 °C. IEN EM m/z: 804,87 [M+H]⁺; Los datos de RMN ¹H y ¹³C en Varian de 500 MHz, (CDCl₃) se listan en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos espectrales de RMN ¹H y ¹³C de ASC-JM5.

N.º	Grupos	δ ¹ H	δ ¹³ C
a1	Ar. =C		126,83
a2	Ar. =CH	7,098 (d, J = 1,5)	109,62
a3, 4, b3, 4, c3, c4, d3, 4.	Ar. =C(OCH3)	*3,812 (s), 3,596, 3,708, 3,968, 3,950, 3,946, 3,857, 3,931	147,77, 147,93, 148,96, 149,15, 149,17, 151,25, 151,69, 151,87
a5	Ar. =CH	6,878 (d, J = 8,0)	110,82
a6	Ar. =CH	7,167 (dd, J = 8,0, 1,5)	123,31
todos	=CH	7,732 (d, J = 15,5)	143,25
a12	=CH	7,017 (d, J = 15,5)	116,46
a13	C=O		182,21
a14	-CH-	4,317 (s)	40,75
b1	Ar. =C		127,84
b2	Ar. =CH	6,881 (d, J = 2,0)	109,57
b5	Ar. =CH	6,740 (d, J = 8,0)	110,71
b6	Ar. =CH	7,061 (dd, J = 8,0, 2,0)	124,09
b11	=CH	7,681 (d, J = 15,5)	145,83
b12	=CH	6,739 (d, J = 15,5)	118,33
b13	C=O		196,29
c1	Ar. =C		126,80
c2	Ar. =CH	7,055 (d, J = 1,5)	109,80
c5	Ar. =CH	6,878 (d, J = 8,5)	110,82

(continuación)

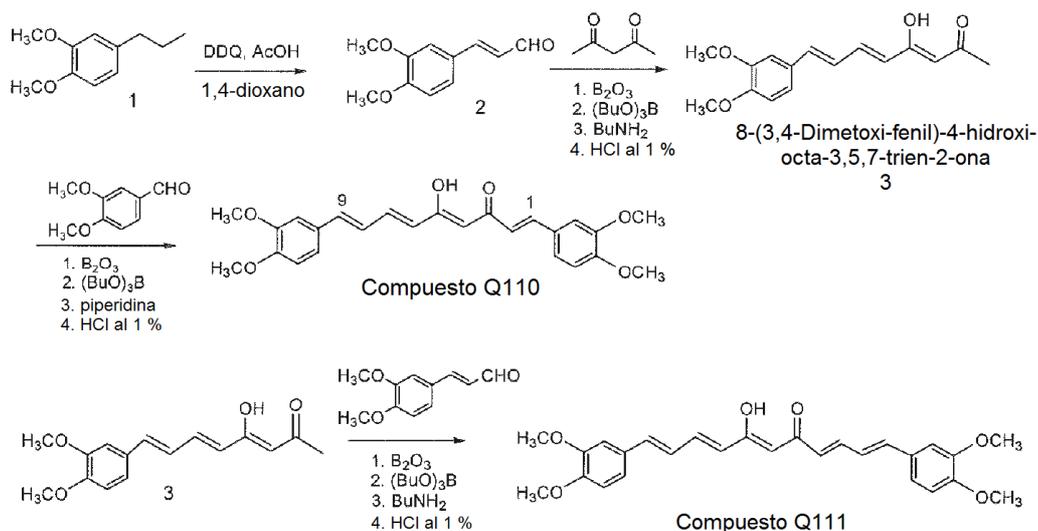
N.º	Grupos	δ 1H	δ 13C
c6	Ar. =CH	7,195 (dd, J = 8,5, 1,5)	123,84
e11	=CH	7,60 (d, J = 15,5)	144,71
c12	=CH	7,038 (d, J = 15,5)	119,03
c13	C=O		194,59
c14	-CH-	4,317 (d, J = 7,5)	40,69
d1	Ar. =C		133,03
d2	Ar. =CH	6,653 (s)	111,92
d5	Ar. =CH	6,740 (d, J = 8,5)	110,71
d6	Ar. =CH	6,676 (d, J = 8,0)	120,28
d11	-C-		68,86
d12	-CH ₂	3,268 (d, J = 16,5), 3,352 (d, J = 16,5)	24,13
d13	C=O		190,32
d14	-CH ₂	2,734 (d, J = 19,5), 3,516 (dd, J = 19,5, 7,5)	37,74
a3, 4, b3, 4, c3, c4, d3, 4.	-OCH ₃	3,596 (s), 3,708 (s), 3,812 (s), 3,857 (s), 3,946 (s), 3,931 (s), 3,950 (s), 3,968 (s)	55,40 55,59 55,87 55,94 56,05
* datos de 1H de los protones de metoxi			

Síntesis de compuestos: Q110 y Q111.

5 Para estudiar la contribución de la longitud del punte de conjugación a la actividad de AR, se sintetizaron el compuesto Q110 con un enlazador de doble enlace de cuatro conjugados y el compuesto Q111 con un enlazador de doble enlace de cinco conjugados y se ilustran en el Esquema 13. El compuesto Q110 se sintetizó partiendo de 1,2-dimetoxi-4-propilbenceno. A una solución de 3-(3,4-dimetoxifenil)propano en dioxano seco se añadió con DDQ (3,1 equiv.) y una cantidad catalítica de ácido acético. La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 2 h con supervisión de TLC. Después de finalizar la reacción, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ al 2 % y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar un material en bruto en forma de un sólido de color amarillo-parduzco, que se purificó con cromatografía en columna de alúmina neutra y se eluyó con una mezcla de hexanos-acetato de etilo para dar un sólido de color amarillo claro, 3,4-dimetoxicinamaldehído con un rendimiento del 60 % (B. P. Joshi et al., Tetrahedron, 62, 2590-2593, 2006). Una solución de 2,4-petanodiona (3 equiv.) y B₂O₃ (1 equiv.) en EtOAc se agitó a 40 °C durante 0,5 h, se añadieron 3,4-dimetoxicinamaldehído (1 equiv.) y tributil borano (1 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó a 40 °C durante 0,5 h. Se añadió gota a gota butilamina (1,2 equiv.) en EtOAc a la temperatura y se agitó a 40 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción de color rojo, se añadió HCl ac. al 1 % y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, el material acuoso se separó y el orgánico se lavó con agua a pH~7 y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice para obtener el producto intermedio 8-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-octa-3,5,7-trien-2-ona en forma de un sólido de color blanquecino. Una solución del intermedio (1 equiv.) y B₂O₃ (0,7 equiv.) en EtOAc se agitó a 70 °C durante 0,5 h. Se añadieron 3,4-dimetoxibenzaldehído (1 equiv.) y trbutil borano (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 0,5 h. Se añadió gota a gota piperidina (1,2 equiv.) en EtOAc y la mezcla de reacción se agitó a 88-90 °C durante 1 h. Después de enfriar a 60 °C, se añadió HCl ac. al 1 % y la mezcla se agitó a 60 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se sometió a tratamiento siguiendo el procedimiento descrito anteriormente y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado Q110 en forma de un sólido de color rojo. Amorfo, pf. 65-68 °C, IEN EM m/z: 423,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,64-7,58 (d, 2H, H-1 y 2), 7,16-7,02 (4H, anillo aromático H y doble enlace trans H), 6,90-6,82 (4H, anillo H aromático), 6,53-6,48 (1H, doble enlace trans H), 6,18-6,12 (1H, doble enlace trans H), 5,75 (s, 1H, H-4), 3,94-3,92 (12H, -OCH₃).

35 El compuesto Q111 se sintetizó por reacción de 8-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-octa-3,5,7-trien-2-ona (3) con 3,4-dimetoxicinamaldehído (2) como se describe en la síntesis de Q110 (Esquema 13). Se obtuvo un sólido amorfo de color rojo, pf. 187-9 °C. IEN EM m/z: 449,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,49-7,40 (d, 2H, H-1 y 11), 7,06-7,02 (4H, anillo H aromático), 6,87-6,81 (2H, anillo aromático H, y 4H para doble enlace trans H), 6,17-6,12 (2H, doble enlace trans H), 5,75 (s, 1H, H-4), 3,94-3,92 (12H, -OCH₃).

Esquema 13



Ejemplo 2: detección de efectos biológicos de compuestos que tienen al menos un resto de (fenilo 3,4-alcoxi o hidroxi sustituido)-propenal en el receptor de andrógenos (ra) humano y la actividad mediada por andrógenos/ra

5

Los compuestos y monómeros representativos de ASC se probaron para determinar su actividad para bloquear funciones inducidas por andrógenos/RA. Un ensayo de crecimiento celular que usa células de cáncer de próstata humano, ya sea LNCaP o CWR22Rv1, se aplicó en los estudios. Se expresan proteínas de RA funcionales en ambas líneas celulares de cáncer; mientras que el crecimiento de células LNCaP depende de DHT, pero el crecimiento de células CWR22Rv1, procedentes de un tumor recidivante resistente a hormonas, no. Además, se realizó análisis de transferencia de Western probando monómeros y algunos compuestos nuevos representativos en células de cáncer de próstata para demostrar que los compuestos con al menos un resto de (4-hidroxi-3-metoxifenil)-propenal son capaces de reducir los niveles de expresión de proteína de RA e inhibir crecimiento de células cancerosas *in vitro*.

10

15

Ensayos de crecimiento celular *in vitro* que usan líneas celulares de cáncer de próstata humano, LNCaP y CWR22Rv1

20

El ensayo de proliferación celular MTT se aplicó en la presente invención para detectar la capacidad de los compuestos para suprimir o inhibir el crecimiento de células de cáncer de próstata. El ensayo MTT, que es un método ampliamente usado para detectar la proliferación de células de cultivo y se basa en la conversión de un sustrato incoloro en tetrazolio reducido por una deshidrogenasa mitocondrial (poseída por todas las células viables) y se ha demostrado previamente (Su *et al.* 1999) para evaluar el crecimiento de diversas células cultivadas en tejidos. En resumen, 1×10^3 células LNCaP o CWR22Rv1 suspendidas en medio completo se sembraron en placas en cada pocillo de una placa de cultivo tisular Microtest III de 96 pocillos (Falcon, NJ). Dos días después, el medio se reemplazó con medio RPMI-1640 que contenía 10 % de FBS privado de carbón/dextrano (suero bovino fetal privado de hormonas). Se añadieron compuestos de prueba al medio a concentraciones indicadas con o sin DHT 1 nM y las células se cultivaron durante 5 días en una incubadora (a 37 °C). Se añadió solución de sustrato MTT (5 mg/ml en PBS) en 1/10 de volumen a las células en cada pocillo a las 2 horas antes de la recogida. Después de 2 horas de incubación, las placas se centrifugaron (10 min a 1.000 rpm) y el sobrenadante de cada pocillo se retiró cuidadosamente. Se añadieron 100 μ l de tampón de lisis (dimetilformamida al 50 %, dodecil sulfato de sodio al 5 %, ácido acético 0,35 M y HCl 50 mM) a cada pocillo para lisar las células y tetrazolio disuelto en cada pocillo. La cantidad relativa de actividad enzimática de cada pocillo se midió en función de la lectura de absorbancia a una longitud de onda de 450 nm usando un lector de microplacas Bio-RAD BenchMark. Los datos procedentes del ensayo MTT también se verificaron mediante el recuento celular real y la morfología celular en una placa separada dispuesta en paralelo. Los datos de esta placa paralela demostraron una relación positiva entre la cantidad de actividad enzimática y el número de células viables en el pocillo.

35

40

Análisis de transferencia de Western de los niveles de expresión de proteínas de RA en células de cáncer de próstata

45

Se empleó un análisis de transferencia de Western ampliamente utilizado para medir el nivel de expresión de proteínas de RA. Las células de cáncer de próstata humano, tanto LNCaP como CWR22Rv1, expresan altos niveles de proteínas de RA y se usaron en este estudio. En esta invención, se probaron compuestos de ASC representativos en un ensayo de transferencia de Western para evaluar su actividad en la reducción de la expresión de RA; y los ensayos se llevaron a cabo en presencia o ausencia de dihidrotestosterona (DHT, 1 nM). Después de incubarse las

células con compuestos de prueba durante el tiempo designado, se recogieron y lisaron según técnicas de transferencia de Western conocidas en las técnicas bioquímicas. Los detalles del método de análisis de transferencia de Western se han publicado previamente (Su *et al.*, 1999). En resumen, las células se recogieron en tampón de carga de electroforesis en gel de dodecilsulfato de sodio/poliacrilamida 2x (SDS/PAGE) o en un tampón de lisis de ensayo de radioinmunoprecipitación (RIPA) reforzado con 10 µg/ml de benzamidina, 10 µg/ml de inhibidor de tripsina y 1 mM de fluoruro de fenilmetilsulfonilo. Se separó una muestra de proteína total (aproximadamente 40 µg) de cada lisado celular por electroforesis en un gel SDS/PAGE. Después de la separación por electroforesis, las proteínas se transfirieron del gel a una membrana de nitrocelulosa siguiendo los procedimientos convencionales. La membrana se incubó después con leche desnatada al 10 % en solución salina tamponada con fosfato complementada con Tween-20 al 0,1 % (PBST) durante 1 hora y después se siguió de una incubación durante una noche con un anticuerpo primario específico de RA humano (adquirido de BD-PharMingen) a 4 °C. Después de la incubación, la membrana se aclaró con tampón PBST tres veces; 10 min cada vez; después se añadió un anticuerpo secundario conjugado con fosfatasa alcalina y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación de segundo anticuerpo, la membrana se aclaró de nuevo con PBST y la señal de proteína de RA en la membrana se visualizó añadiendo sustratos de fosfatasa alcalina, fosfato de bromocloroindolilo y nitro azul tetrazolio a la membrana. Para garantizar que se analizó una cantidad igual de proteína de cada muestra, una parte de la membrana se tiñó con un anticuerpo específico para una proteína constitutiva β-actina (Santa Cruz Biotechnology) y la señal de actina se reveló con un segundo anticuerpo como se ha descrito anteriormente. La intensidad de la señal de proteína (mostrada como una banda de color en la membrana) se midió usando un densitómetro y se analizó usando el software NIH Image J (NIH 1.33). La cantidad de proteína de RA se calculó normalizando la cantidad de RA a la cantidad de β-actina en cada muestra y los datos se expresan en cantidad relativa.

Detección de degradación de RA usando un método de ensayo de persecución de cicloheximida:

La "degradación" de proteína de RA en células de cáncer de próstata se midió usando el método de ensayo de persecución de cicloheximida (un inhibidor de síntesis de proteínas). En resumen, las células LNCaP se incubaron con el compuesto de ASC de prueba a las concentraciones designadas durante 24 horas. Posteriormente, se añadió cicloheximida a las células a una concentración de 15 µg/ml para bloquear la síntesis de nuevas proteínas. Después de la incubación, las células se recogieron en periodos de tiempo designados y el cambio resultante en los niveles de proteínas de RA se analizaron usando análisis de transferencia de Western como se ha descrito anteriormente.

EJEMPLO 3: PREPARACIÓN DE COMPUESTOS Y DERIVADOS QUE TIENEN UN ARMAZÓN ESTRUCTURAL DE (1E,6E)-1,7-BIS-(FENILO SUSTITUIDO)-4,4-DISUSTITUIDA-HEPTA-1,6-DIENO-3,5-DIONA O (1E,10E)-1,11-bis(fenilo sustituido)-6,6-disustituida-undeca-1,3,8,10-tetraeno-5,7-diona

Síntesis químicas:

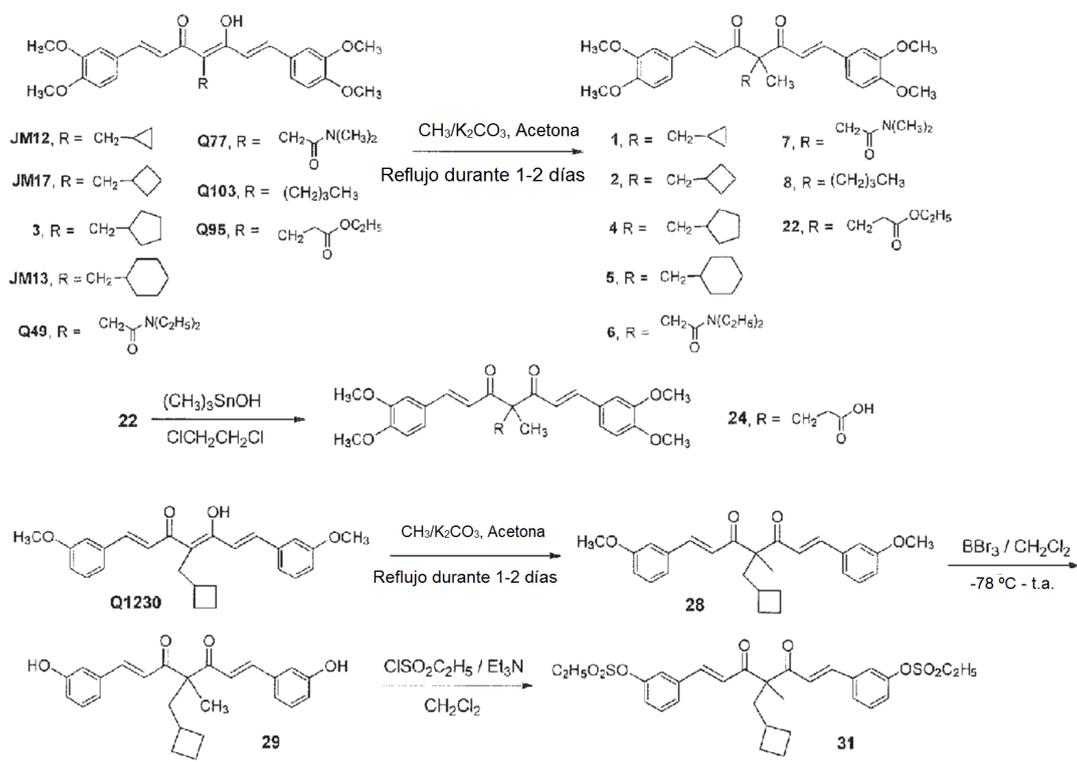
Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato de punto de fusión Fisher-John sin calibración. Se midieron espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ¹H) y RMN ¹³C en espectrómetros Inova 400 con tetrametilsilano como patrón interno. Los desplazamientos químicos se indicaron en δ (ppm). Se obtuvieron espectros de masas (MS) en un Shimadzu LCMS-2010. Un sistema cromatográfico CombiFlash se realizó sobre un cartucho de gel de sílice Grace para separación general y purificación. También se utilizó cromatografía preparativa de capa fina usando placas de gel de sílice (Kieselgel 60, F254, 1,00 mm) para la separación y purificación. Se usaron placas de gel de sílice prerrecubiertas (Kieselgel 60, F254, 0,25 mm) para análisis de cromatografía de capa fina (TLC). Todos los reactivos y disolventes se adquirieron de Aldrich, Fisher, VWR u otros proveedores.

Síntesis de Compuestos 1-8, 22, 24, 28, 29, 31

Los compuestos 1-8, 22 se sintetizaron con un procedimiento general que se ilustra en el Esquema 14. A continuación se describe un ejemplo para preparar el compuesto 2. A una solución de JM17 (5,0 g) en acetona seca (50 ml) se añadió yoduro de metilo (2,5 ml) y K₂CO₃ (5,0 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 2 días con supervisión de TLC. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró para retirar el polvo inorgánico, después se evaporó al vacío. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluída con una mezcla de hexano y EtOAc para obtener el producto deseado.

El compuesto 24 se sintetizó por hidrólisis de 22 con hidróxido de trimetilestaño (10 equiv.) en 1,2-diclorometano (Esquema 1). La mezcla se calentó a 80 °C durante 8 h o con supervisión de TLC. Después de la retirada del disolvente, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl ac. al 5 % (x 3). Después, el material orgánico se lavó con salmuera (x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado.

Esquema 14



5 Ccompuesto 1, morfo de color amarillo pálido. IEN EM m/z: 465,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,66 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-1,7), 7,10 (dd, 2H, J = 2,0, 8,4 Hz, aromático H-6'), 6,97 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 6,81 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 6,63 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-2,6), 3,87 (12H, OCH₃ X 4), 1,97 (d, 2H, J = 6,4 Hz, CH₂-C4), 1,53 (s, 3H, CH₃-C4), 0,6-0,03 (m, 5H de ciclopropano).

10 Compuesto 2, cristal de color blanco-amarillo, pf. 161-162 °C. IEN EM m/z: 479,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64 (d, 2H, J = 15,2 Hz, H-1,7), 7,09 (dd, 2H, J = 2,6, 8,4 Hz, aromático H-6'), 6,96 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 6,80 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 6,59 (d, 2H, J = 15,2 Hz, H-2,6), 3,87 (12H, OCH₃ X 4), 3,0-1,6 (m, 7H de ciclobutano), 1,39 (s, 3H, CH₃-C4), 1,22 (t, 2H, J = 6,9 Hz, CH₂-C4).

15 Compuesto 4, morfo de color amarillo pálido. IEN EM m/z: 493,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64 (d, 2H, J = 15,2 Hz, H-1,7), 7,09 (dd, 2H, J = 2,6, 8,4 Hz, aromático H-6'), 6,96 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 6,80 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 6,59 (d, 2H, J = 15,2 Hz, H-2,6), 3,87 (12H, OCH₃ X 4), 3,0-1,6 (m, 7H de ciclopropano), 1,39 (s, 3H, CH₃-C4), 1,22 (t, 2H, J = 6,9 Hz, CH₂-C4).

20 Compuesto 5, cristal de color amarillo pálido, pf. 128-129 °C. IEN EM m/z: 507,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,63 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-1,7), 7,10 (dd, 2H, J = 2,6, 8,4 Hz, aromático H-6'), 6,97 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 6,81 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 6,65 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-2,6), 3,87 (12H, OCH₃ X 4), 1,97 (d, 2H, J = 5,6 Hz, CH₂-C4), 1,65-0,85 (m, 11H de ciclohexano), 1,46 (s, 3H, CH₃-C4).

25 Compuesto 6, cristal de color blanquecino, IEN EM m/z: 524,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,63 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-1,7), 7,09 (dd, 2H, J = 2,0, 8,0 Hz, aromático H-6'), 6,98 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 6,80 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-2,6), 6,80 (d, 2H, J = 8,0 Hz, aromático H-5'), 3,85 (12H, OCH₃ X 4), 3,39-3,28 (m, 4H, -N(CH₂CH₃)₂), 3,12 (s, 2H, C4-CH₂CO), 1,62 (s, 3H, CH₃-C4), 1,20 (t, 3H, J = 7,2 Hz, -N(CH₂CH₃)₂), 1,04 (t, 3H, J = 7,2 Hz, -N(CH₂CH₃)₂).

30 Compuesto 7, cristal de color blanquecino, IEN EM m/z: 496,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,63 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-1,7), 7,09 (dd, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-6'), 6,97 (s, 2H, aromático H-2'), 6,81 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-2,6), 6,80 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 3,85 (12H, OCH₃ X 4), 3,17 (s, 2H, C4-CH₂CO), 3,06 (s, 3H, -N(CH₃)₂), 2,88 (s, 3H, -N(CH₃)₂), 1,64 (s, 3H, CH₃-C4).

35 Compuesto 8, cristal de color amarillo claro, IEN EM m/z: 467,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-1,7), 7,09 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-6'), 6,98 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 6,80 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 6,63 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-2,6), 3,86 (12H, OCH₃ X 4), 2,00-1,96 (m, 2H, -CH₂(CH₂)₂CH₃), 1,42 (s, 3H, CH₃-C4), 1,34-1,27 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂CH₃), 1,16-1,10 (m, 2H, -CH₂(CH₂)₂CH₃), 0,85 (t, 3H, J = 6,8 Hz, -CH₂(CH₂)₂CH₃).

Compuesto 22, amorfo de color amarillo, IEN EM m/z: 511,2 [M+H]⁺, 533,2 [M+Na]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, 2H, *J* = 15,2 Hz, H-1,7), 7,09 (dd, 2H, *J* = 2,0, 8,0, Hz, aromático H-6'), 6,96 (d, 2H, *J* = 2,0 Hz, aromático H-2'), 6,79 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, aromático H-5'), 6,61 (d, 2H, *J* = 15,2 Hz, H-2,6), 4,10-4,05 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,85 (s, 12H, OCH₃ X 4), 2,36-2,19 (m, 4H, C4-CH₂CH₂CO-), 1,42 (s, 3H, CH₃-C4), 1,20 (t, 3H, *J* = 7,6 Hz, OCH₂CH₃).

Compuesto 24, amorfo de color amarillo, IEN EM m/z: 483,18 [M+H]⁺, 505,15 [M+Na]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,66 (d, 2H, *J* = 15,6 Hz, H-1,7), 7,09 (dd, 2H, *J* = 1,6, 8,0 Hz, aromático H-6'), 6,97 (d, 2H, *J* = 1,6 Hz, aromático H-2'), 6,80 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, aromático H-5'), 6,61 (d, 2H, *J* = 15,6 Hz, H-2,6), 3,86 (s, 12H, OCH₃ X 4), 2,36-2,24 (m, 4H, C4-CH₂CH₂CO-), 1,43 (s, 3H, CH₃-C4).

El compuesto 28 se sintetizó mediante metilación de Q1230 con yoduro de metilo en acetona usando carbonato potásico como se ha descrito anteriormente (Esquema 1). La desmetilación de 28 con tribromuro de boro (3 equiv.) en cloruro de metileno y la purificación a través de cromatografía en columna CombiFlash produjo el Compuesto 29. El tratamiento de 29 con cloruro de etanosulfonilo (3 equiv.) en presencia de trietilamina proporcionó el Compuesto 31.

Compuesto 28, amorfo de color amarillo, IEN EM m/z: 419,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, 2H, *J* = 15,6 Hz, H-1,7), 7,24 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz, aromático H), 7,07 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, aromático H), 6,98 (d, 2H, *J* = 2,4 Hz, aromático H), 6,89 (dd, 2H, *J* = 2,8, 8,4 Hz, H-2,6), 6,71 (d, 2H, *J* = 15,6 Hz, H-2,6), 3,78 (s, 6H, OCH₃ X 2), 2,28-2,21 (m, 1H, ciclobutano), 2,13 (d, 2H, 11,6 Hz, C4-CH₂), 1,99-1,93 (m, 2H, ciclobutano), 1,80-1,60 (m, 4H, ciclobutano), 1,39 (s, 3H, C4-CH₃).

Compuesto 29, amorfo de color amarillo, IEN EM m/z: 391,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,62 (d, 2H, *J* = 15,6 Hz, H-1,7), 7,19 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz, aromático H), 7,08-6,96 (m, 4H, aromático H), 6,89-6,83 (m, 2H, aromático H), 6,89 (dd, 2H, *J* = 2,8, 8,4 Hz, H-2,6), 6,70 (d, 2H, *J* = 15,6 Hz, H-2,6), 2,27-2,19 (m, 1H, ciclobutano), 2,13-2,11 (m, 2H, C4-CH₂), 1,97-1,91 (m, 2H, ciclobutano), 1,79-1,54 (m, 4H, ciclobutano), 1,39 (s, 3H, C4-CH₃).

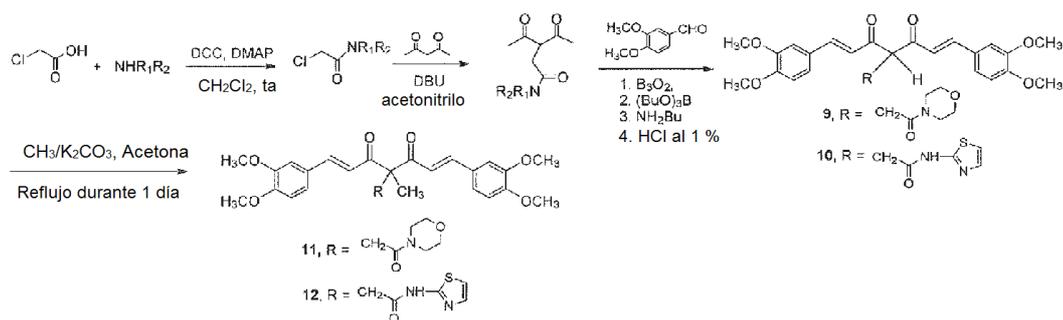
Compuesto 31, amorfo de color amarillo, IEN EM m/z: 575,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,68 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz, H-1), 7,64 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz, H-7), 7,51-7,35 (m, 6H, aromático-H), 7,27 (d a, 2H, *J* = 8,0 Hz, aromático H), 7,11 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz, H-2), 6,73 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz, H-6), 3,34-3,25 (m, 4H, OSO₂CH₂CH₃ x 2), 2,28-2,21 (m, 1H, ciclobutano), 2,17 (m, 2H, C4-CH₂), 1,99-1,93 (m, 2H, ciclobutano), 1,82-1,60 (m, 4H, ciclobutano), 1,57-1,51 (m, 6H, OSO₂CH₂CH₃ x 2), 1,40 (s, 3H, C4-CH₃).

Síntesis de Compuestos 9-12

Los compuestos 9-12 se sintetizaron con un procedimiento general que se ilustra en el Esquema 15.

Se disolvió ácido cloroacético (2 equiv.) en cloruro de metileno. A la solución se añadió una solución de DCC (1equiv.) en cloruro de metileno. La mezcla se agitó a ta durante 10 min y se añadió lentamente una solución de DMAP (0,5 equiv.) y una amina adecuada en cloruro de metileno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche o con supervisión de TLC. El sólido se filtró y el filtrado se lavó con agua, HCl 6 N, NaOH 6 N y agua. Después de secar sobre Na₂SO₄ y de evaporar para retirar el disolvente, el producto de amida deseado se obtuvo sin purificación adicional. La reacción de la amida (1equiv.) con 2,4-pentanodiona (1,5 equiv.) en acetonitrilo en presencia de DBU (1equiv.) a ta produjo un producto correspondiente, 3-acetil-4-oxopentanamida, como se ilustra en el Esquema 2. Después, el producto resultante (1equiv.) se mezcló con 3,4-dimetoxibenzaldehído (2 equiv.) en presencia de B₃O₂ (0,5 equiv.), (BuO)₃B (2 equiv.) y NH₂Bu (0,4 equiv.) en DMA y la mezcla se dejó en agitación a 65 °C durante 3-5 h con supervisión de TLC. Se añadió HCl acuoso al 1 % tras la finalización de la reacción y la mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 1-2 horas. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con agua o hasta pH~5. El extracto de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cristalización en acetato de etilo o cromatografía en columna CombiFlash para dar el producto deseado, tal como el compuesto 9 o 10. La reacción de 9 o 10 siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 1 produjo los compuestos 11 y 12.

Esquema 15



5 Compuesto 9, sólido cristalino de color amarillo claro, IEN EM m/z: 524,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-1,7), 7,11 (dd, 2H, J = 2,0, 8,4 Hz, aromático H-6'), 7,02 (d, 2H, J = 1,6 Hz, aromático H-2'), 6,82 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 6,76 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-2,6), 3,87 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,84 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,70-3,65 (m, 4H, morfolina-H), 3,63-3,59 (m, 4H, morfolina-H), 3,57-3,52 (m, 1H, C4-H), 3,00 (d, 2H, J = 6,8 Hz, C4-CH₂CO).

10 Compuesto 10, sólido cristalino de color rojo-naranja, IEN EM m/z: 551,6 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,68 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-1,7), 7,43 (d, 1H, J = 4,0 Hz, tiazol-H), 7,15 (dd, 2H, J = 2,0, 8,4 Hz, aromático H-6'), 7,01 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 6,90 (d, 1H, J = 4,0 Hz, tiazol-H), 6,83 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 6,78 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-2,6), 3,87 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,85 (s, 6H, OCH₃ X 2), 2,98 (s, 2H, C4-CH₂CO).

15 Compuesto 11, sólido cristalino de color amarillo claro, IEN EM m/z: 538,6 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, 2H, J = 15,2 Hz, H-1,7), 7,09 (dd, 2H, J = 2,0, 8,4 Hz, aromático H-6'), 6,98 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 6,80 (d, 2H, J = 15,2 Hz, H-2,6), 6,80 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 3,87 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,82 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,68-3,60 (m, 4H, morfolina-H), 3,56-3,53 (m, 4H, morfolina-H), 3,15 (s, 2H, C4-CH₂CO), 1,64 (s, 3H, CH₃-C4).

20 Compuesto 12, sólido cristalino de color amarillo claro, IEN EM m/z: 551,6 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,69 (d, 2H, J = 15,2 Hz, H-1,7), 7,45 (d, 1H, J = 4,0 Hz, tiazol-H), 7,12 (dd, 2H, J = 2,0, 8,4 Hz, aromático H-6'), 6,99 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 6,93 (d, 1H, J = 4,0 Hz, tiazol-H), 6,81 (d, 2H, J = 15,2 Hz, H-2,6), 6,81 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 3,87 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,85 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,46 (s, 2H, C4-CH₂CO), 1,72 (s, 3H, CH₃-C4).

25

Síntesis de Compuestos 13-19, 23, 25, 27

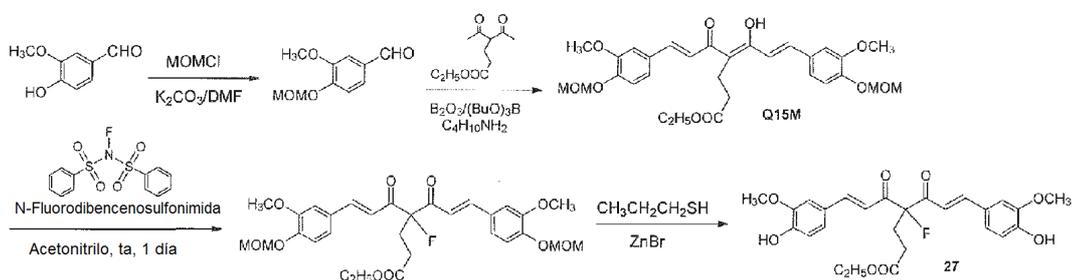
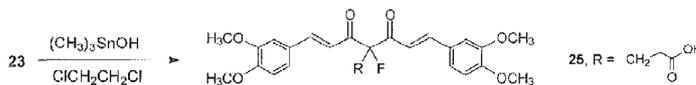
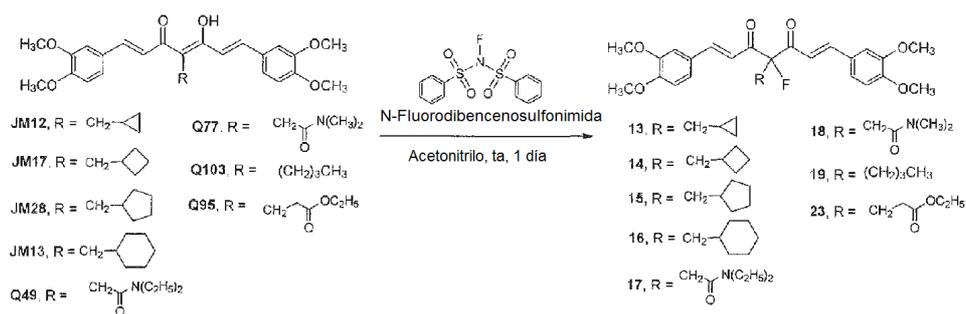
30 Los compuestos 13-19, 23 se sintetizaron con el método general que se ilustra en el Esquema 16. A continuación se describe un ejemplo para preparar el compuesto 14. A una solución de JM17 (2,2 g) en acetonitrilo (20 ml) se añadió N-fluorodibencenosulfonimida (1,5 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día con supervisión de TLC. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se obtuvo un material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluída con una mezcla de hexanos y EtOAc para obtener el producto deseado.

35 El compuesto 25 se preparó mediante conversión del compuesto 23 a través del método de preparación de 24 a partir de 22.

40 El compuesto 27 se sintetizó partiendo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído a través de la protección general de MOM (cloro-metoxi metano) y reacciones de condensación para preparar Q15M. Fluoración de Q15M, el compuesto resultante (0,06 mM) se sometió a una reacción de desprotección con bromuro de cinc (ZnBr) (1,5 equiv.) y propiltiol (3 equiv.) en cloruro de metileno a ta durante 30 min. Durante este tiempo, se generó una solución de color rojo. Se añadió cloruro de metileno y la solución se agitó en un baño de hielo durante 10 min. Se añadió NaHCO₃ sat. (0,3-0,5 ml) y la mezcla se agitó en frío durante 15 min. Después de la filtración a través de celite, la extracción con CH₂Cl₂, (x 2), y la purificación a través de cromatografía en columna CombiFlash, se obtuvo el producto deseado.

45

Esquema 16



5 Compuesto 13, cristal de color amarillo pálido, pf. 104-105 °C. IEN EM m/z: 469,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-1,7), 7,18 (dd, 2H, J = 2,6, 8,4 Hz, aromático H-6'), 7,09 (dd, 2H, J_{H-F} = 2,4, 15,6 Hz, H-2,6), 7,08 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 6,84 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 3,91, 3,90 (ambos s, 6H cada uno, OCH₃ X 4), 2,20 (dd, 2H, J = 7,0, 24,4 Hz, CH₂-C4), 0,8-0,1 (m, 5H de ciclopropano).

10 Compuesto 14, cristal de color amarillo pálido, pf. 98-100 °C. IEN EM m/z: 483,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (d, 2H, J = 16 Hz, H-1,7), 7,17 (dd, 2H, J = 2,6, 8,4 Hz, aromático H-6'), 7,08 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 7,05 (dd, 2H, J_{H-F} = 2,8, 16 Hz, H-2,6), 6,84 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 3,91, 3,89 (ambos s, 6H cada uno, OCH₃ X 4), 2,5-1,7 (m, 9H de metilciclobutano).

15 Compuesto 15, morfo de color amarillo pálido. IEN EM m/z: 497,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (d, 2H, J = 16 Hz, H-1,7), 7,17 (dd, 2H, J = 2,6, 8,4 Hz, aromático H-6'), 7,08 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 7,05 (dd, 2H, J_{H-F} = 2,8, 16 Hz, H-2,6), 6,84 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 3,91, 3,89 (ambos s, 6H cada uno, OCH₃ X 4), 2,5-1,7 (m, 9H de metilciclopentano).

20 Compuesto 16, morfo de color amarillo pálido. IEN EM m/z: 511,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-1,7), 7,17 (dd, 2H, J = 2,0, 8,4 Hz, aromático H-6'), 7,09 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 7,08 (dd, 2H, J_{H-F} = 2,0, 16 Hz, H-2,6), 6,84 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 3,91, 3,89 (ambos s, 6H cada uno, OCH₃ X 4), 2,19 (dd, 2H, J = 6,4, 24,8 Hz, CH₂-C4), 1,8-0,9 (m, 11H de ciclohexano).

25 Compuesto 17, cristal de color blanquecino, IEN EM m/z: 528,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,73 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-1,7), 7,24 (dd, 2H, J = 2,4, 15,6 Hz, H-2,6), 7,19 (dd, 2H, J = 1,6, 8,4 Hz, aromático H-6'), 7,12 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 6,85 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 3,91 (s, 12H, OCH₃ X 4), 3,48 (d, 2H, J = 24,4 Hz, C4-CH₂CO), 3,40-3,29 (m, 4H, -N(CH₂CH₃)₂), 1,21 (t, 3H, J = 7,2 Hz, -N(CH₂CH₃)₂), 1,10 (t, 3H, J = 7,2 Hz, -N(CH₂CH₃)₂).

30 Compuesto 18, cristal de color blanquecino, IEN EM m/z: 500,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71 (d, 2H, J = 15,2 Hz, H-1,7), 7,20 (dd, 2H, J = 2,4, 15,2 Hz, H-2,6), 7,17 (d, 2H, J = 8,0 Hz, aromático H-6'), 7,11 (s, 2H, aromático H-2'), 6,83 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 3,89 (s, 12H, OCH₃ X 4), 3,47 (d, 2H, J = 25,2 Hz, C4-CH₂CO), 3,01 (s, 3H, -N(CH₃)₂), 2,92 (s, 3H, -N(CH₃)₂).

35 Compuesto 19, cristal de color amarillo claro, IEN EM m/z: 471,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-1,7), 7,17 (dd, 2H, J = 1,6, 8,4 Hz, aromático H-6'), 7,08 (d, 2H, J = 2,0 Hz, aromático H-2'), 7,06 (dd, 2H, J = 2,8, 15,6 Hz, H-2,6), 6,84 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H-5'), 3,91 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,90 (s, 6H, OCH₃ X 2), 2,29-2,19 (m, 2H, -CH₂(CH₂)₂CH₃), 1,40-1,30 (m, 4H, CH₂(CH₂)₂CH₃), 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz, -CH₂(CH₂)₂CH₃).

40 Compuesto 23, amorfo de color amarillo-naranja, IEN EM m/z: 515,17 [M+H]⁺, 537,15 [M+Na]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,73 (d, 2H, J = 15,6 Hz, H-1,7), 7,17 (dd, 2H, J = 2,0, 8,4 Hz, aromático H-6'), 7,07 (d, 2H, J = 2,0 Hz,

aromático H-2'), 7,03 (dd, 2H, $J = 2,8, 16,8$ Hz, H-2,6), 6,84 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, aromático H-5'), 4,13-4,06 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,90 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,89 (s, 6H, OCH₃ X 2), 2,65-2,55 (m, 2H, C4-CH₂CH₂CO-), 2,43-2,39 (m, 2H, C4-CH₂CH₂CO-), 1,21 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz, OCH₂CH₃).

5 Compuesto 25, amorfo de color amarillo, IEN EM m/z: 487,17 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,74 (d, 2H, $J = 15,6$ Hz, H-1,7), 7,16 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromático H-6'), 7,07 (s, 2H, aromático H-2'), 7,02 (d, 2H, $J = 16,8$ Hz, H-2,6), 6,83 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromático H-5'), 3,90 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,89 (s, 6H, OCH₃ X 2), 2,64-2,48 (m, 4H, C4-CH₂CH₂CO-).

10 Compuesto 27, amorfo de color amarillo-naranja, IEN EM m/z: 487,28 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72 (d, 2H, $J = 16,0$ Hz, H-1,7), 7,15 (dd, 2H, $J = 1,6, 8,4$ Hz, aromático H-6'), 7,06 (d, 2H, $J = 2,0$ Hz, aromático H-2'), 7,01 (dd, 2H, $J = 2,4, 15,6$ Hz, H-2,6), 6,89 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, aromático H-5'), 5,95 (s, 2H, fenol OH), 4,13-4,07 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,92 (s, 6H, OCH₃ X 2), 2,62-2,55 (m, 2H, C4-CH₂CH₂CO-), 2,43-2,39 (m, 2H, C4-CH₂CH₂CO-), 1,21 (t, 3H $J = 7,2$ Hz, OCH₂CH₃).

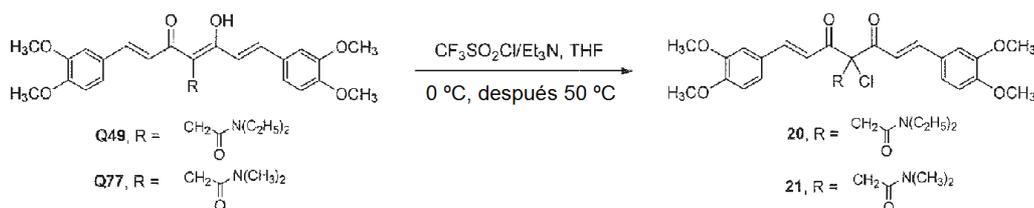
15

Síntesis de Compuestos 20-21

Los compuestos 20 y 21 se sintetizaron con el método que se ilustra en el Esquema 17. A una solución de Q49 o Q77 (1 equiv.) en THF se añadió Et₃N (1,5 equiv.). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente cloruro de trifluorometanosulfonilo (1 equiv.) en THF. La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta (1 h), después se calentó a 50 °C durante 5 horas o con supervisión de TLC. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua helada y acetato de etilo. Después de extraer con agua, seguido de acetato de etilo, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna CombiFlash eluyendo con cloruro de metileno y acetato de etilo para obtener el producto deseado.

25

Esquema 17



30 Compuesto 20, cristal de color blanquecino, IEN EM m/z: 545,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,73 (d, 2H, $J = 15,6$ Hz, H-1,7), 7,15 (d, 2H, $J = 15,6$ Hz, H-2,6), 7,15-7,13 (m, 2H, aromático H-6'), 7,04 (a, 2H, aromático H-2'), 6,82 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromático H-5'), 3,88 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,82 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,60 (s, 2H, C4-CH₂CO), 3,38-3,33 (m, 4H, -N(CH₂CH₃)₂), 1,22 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz, -N(CH₂CH₃)₂), 1,08 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz, -N(CH₂CH₃)₂).

35 Compuesto 21, cristal de color blanquecino, IEN EM m/z: 516,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,69 (d, 2H, $J = 15,6$ Hz, H-1,7), 7,18 (d, 2H, $J = 15,6$ Hz, H-2,6), 7,14 (dd, 2H, $J = 3,6, 10,0$ Hz, aromático H-6'), 7,04 (d, 2H, $J = 2,0$ Hz, aromático H-2'), 6,82 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromático H-5'), 3,89 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,82 (s, 6H, OCH₃ X 2), 3,62 (s, 2H, C4-CH₂CO), 3,07 (s, 3H, -N(CH₃)₂), 2,92 (s, 3H, -N(CH₃)₂).

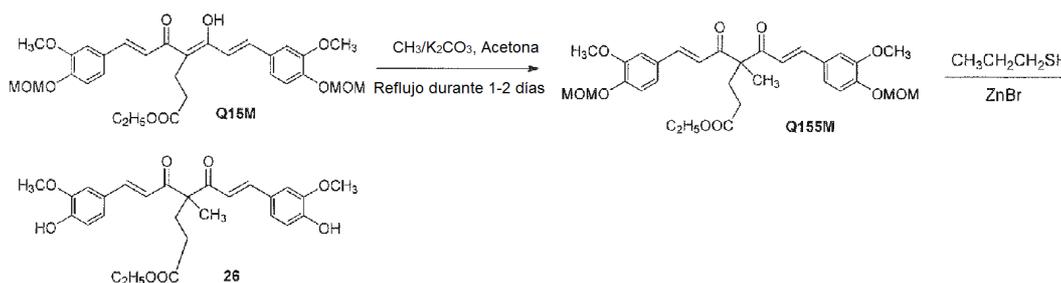
40 Síntesis del compuesto 26

El compuesto 26 se sintetizó a partir de Q15M a través de metilación y desprotección (Esquema 18). El procedimiento se ha descrito anteriormente como preparación del compuesto 27. IEN EM m/z: 483,2 [M+H]⁺, 506,2 [M+Na]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, 2H, $J = 16,0$ Hz, H-1,7), 7,05 (dd, 2H, $J = 2,0, 8,4$ Hz, aromático H-6'), 6,96 (d, 2H, $J = 2,0$ Hz, aromático H-2'), 6,85 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, aromático H-5'), 6,59 (d, 2H, $J = 16,0$ Hz, H-2,6), 5,89 (s, 2H, fenol OH), 4,11-4,05 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,88 (s, 6H, OCH₃ X 2), 2,38-2,19 (m, 4H, C4-CH₂CH₂CO-), 1,42 (s, 3H, CH₃-C4), 1,21 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, OCH₂CH₃).

45

Esquema 18

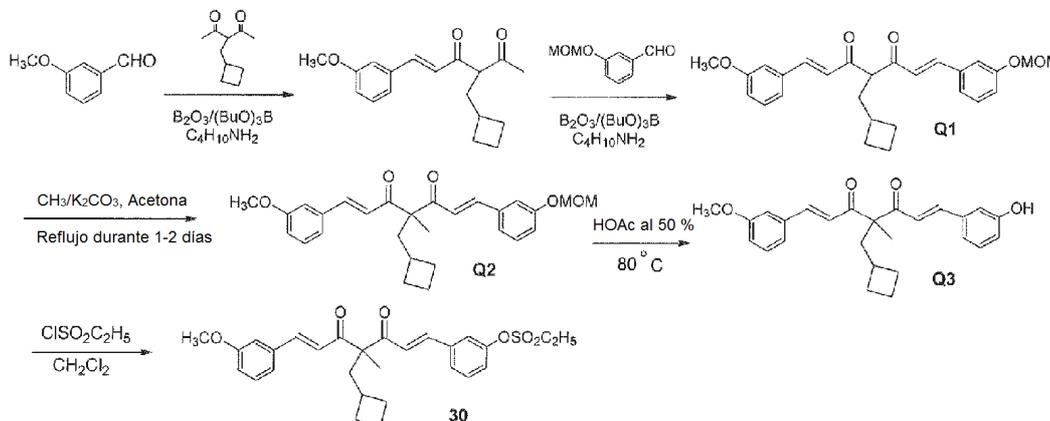
50



Síntesis del compuesto 30

- 5 El compuesto 30, etanosulfonato de 3-((1E,6E)-4-(ciclobutilmetil)-7-(3-metoxifenil)-4-metil-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1-il)fenilo, se sintetizó partiendo de la reacción de 3-metoxibenzaldehído por el método descrito por U. Peterson (Liebigs Ann. Chem. 1985, 1557-1569) para dar el compuesto Q1 (Esquema 19). Metilación en la posición C4 a través del método descrito anteriormente para producir el compuesto Q2. La retirada del grupo protector mediante agitación de Q2 en HOAc al 50 % a 80 °C durante 5 h, seguido de extracción con EtOAc y purificación con por PTLC para obtener Q3. El producto deseado 30 se obtuvo introduciendo un grupo etanosulfonilo (reacción con 3 equiv. de cloruro de etanosulfonilo y trietilamina en CH₂Cl₂ durante 3 h) como se ha descrito anteriormente. Amorfo de color amarillo claro, IEN EM m/z: 497,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,66 (d, 1H, J = 15,6 Hz, H-1), 7,63 (d, 1H, J = 15,6 Hz, H-7), 7,43 (d, a, 1H, J = 7,6 Hz, aromático H), 7,37 (t, 1H, J = 8,0 Hz, aromático H), 7,34 (t, 1H, J = 1,6 Hz, aromático-H), 7,28-7,23 (m, 3H, aromático H), 7,09 (d, a, 1H, J = 7,6 Hz, aromático H), 6,99 (t, 1H, J = 1,6 Hz, aromático H), 6,90 (dd, 1H, J = 2,4, 8,0 Hz, aromático H), 6,73 (d, 1H, J = 15,6 Hz, H-2), 6,71 (d, 1H, J = 15,6 Hz, H-6), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,27 (c, 2H, J = 7,2, Hz, OSO₂CH₂CH₃), 2,28-2,18 (m, 1H, ciclobutano), 2,14 (s, 1H, C4-CH₂), 2,12 (d, 1H, J = 2,4, Hz, C4-CH₂), 1,99-1,92 (m, 2H, ciclobutano), 1,81-1,61 (m, 4H, ciclobutano), 1,52 (t, 3H, OSO₂CH₂CH₃), 1,40 (s, 3H, C4-CH₃).

Esquema 19



Síntesis de Compuestos 32-33

- 25 Los compuestos 32-33 se sintetizaron partiendo de 1,2-dimetoxi-4-propilbenceno por reacción con DDQ en 1,4-dioxano en ultrasonidos (Esquema 7). El aldehído resultante (rendimiento >70 %) se hizo reaccionar adicionalmente con dionas 3-sustituidas adecuadas (U. Peterson: Liebigs Ann. Chem. 1985, 1557-1569) para dar los compuestos JM49Z6 y JM17Z6. La metilación de JM49Z6 con yoduro de metilo (1,2 equiv.) en acetona a reflujo como se ha descrito anteriormente proporcionó el compuesto 32. La reacción de JM17Z6 con N-fluorodibencenosulfonimida en acetonitrilo a t.a. como se ha descrito anteriormente produjo el producto deseado 33.

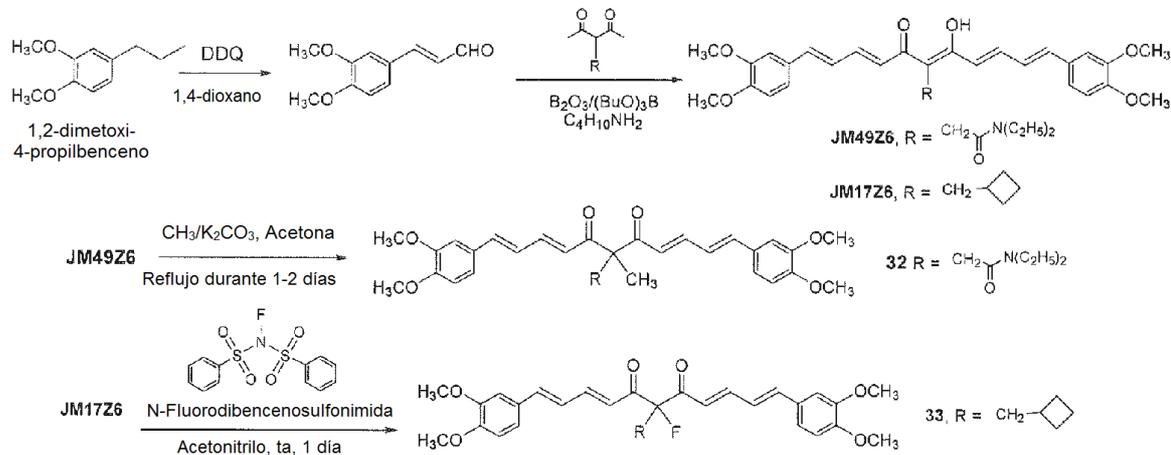
- 35 **Compuesto 32**, amorfo de color amarillo-naranja, IEN EM m/z: 576,6 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,46 (d, 1H, J = 15,0 Hz, H-3), 7,43 (d, 1H, J = 15,0 Hz, H-9), 6,99-6,95 (m, 4H, aromático H), 6,86 (d, 2H, J = 15,2 Hz, H-1,11), 6,80 (d, 2H, J = 8,0 Hz, aromático H), 6,72 (d, 1H, J = 15,2 Hz, H-2), 6,69 (d, 1H, J = 15,2 Hz, H-10), 6,45 (d, 2H, J = 15,0 Hz, H-4,8), 3,84 (12H, OCH₃ X 4), 3,36-3,29 (m, 4H, -N(CH₂CH₃)₂), 3,09 (s, 2H, C4-CH₂CO), 1,54 (s, 3H, CH₃-C4), 1,23-1,13 (m, 6H, -N(CH₂C-H₃)₂).

- 40 **Compuesto 33**, amorfo de color amarillo-naranja, IEN EM m/z: 535,6 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,51 (d, 1H, J = 14,8 Hz, H-3), 7,49 (d, 1H, J = 14,8 Hz, H-9), 7,03-6,98 (m, 4H, aromático H), 6,94 (d, 2H, J = 15,2 Hz, H-1,11), 6,83 (d, 2H, J = 8,4 Hz, aromático H), 6,79 (d, 1H, J = 15,2 Hz, H-2), 6,76 (d, 1H, J = 15,2 Hz, H-10), 6,68 (dd,

2H, *J* = 2,4, 14,8 Hz, H-4,8), 3,90 (6H, OCH₃ X 2), 3,88 (6H, OCH₃ X 2), 2,47-2,38 (m, 1H, ciclobutano), 2,31 (d, 1H, *J* = 7,2, C4-CH₂), 2,25 (d, 1H, *J* = 7,2, Hz, C4-CH₂), 2,00 -1,85 (m, 2H, ciclobutano), 1,83-1,64 (m, 4H, ciclobutano).

Esquema 20

5



EJEMPLO 4: DETECCIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE COMPUESTOS Y DERIVADOS QUE TIENEN ARMAZÓN ESTRUCTURAL DE (1E, 6E)-1,7-BIS-(FENILO SUSTITUIDO)-4,4-DISUSTITUIDO-HEPTA-1,6-DIENO-3,5-DIONA O undeca-1,3,8,10-tetraeno-5,7-diona (1E, 10E)-1,11-bis(fenilo sustituido)-6,6-disustituida

10

Los materiales y métodos usados en este ejemplo se han descrito anteriormente en la presente solicitud, tal como, pero sin limitación, ejemplo 2. Los resultados de los siguientes ensayos y experimentos se proporcionan en la tabla 2.

15

Para reducción de RA, el compuesto indicado indujo la expresión de proteínas de RA en células cancerosas como se ensayó y determinó mediante transferencia de Western a las 24 o 48 h después de la incubación. Se muestra la dosis de cada compuesto, que induce 50 % de reducción de la expresión de RA.

20

Para inhibición del crecimiento de células tumorales, *in vitro*, las células se cultivaron en presencia de compuestos de prueba durante 5 días y el crecimiento celular se ensayó mediante ensayo MTT convencional. Se muestra la dosis de cada compuesto, que induce 50 % de inhibición del crecimiento.

25

Tabla 2: Actividad biológica de los compuestos y derivados que tienen armazón estructural de (1E, 6E)-1,7-bis-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-disustituido-hepta-1,6-dieno-3,5-diona o undeca-1,3,8,10-tetraeno-5,7-diona (1E, 10E)-1,11-bis(fenil sustituido)-6,6-disustituido

Compuesto	Células CWR22Rv1 (cáncer de próstata humano)		
	Reducción de la expresión de RA		Inhibición del crecimiento de células tumorales
	CI ₅₀ (µM)		CI ₅₀ , (µM)
	24 h	48 h	
ASC-J9®	5,0	5,0	4,0
1		2,1	2,4
2		>5	>7,5
3	2,8		ND
4		3,2	2,6
5		4,0	4,6
6	1,0		1,5
7	3,5		2,0
8	>5		2,3
9	>7,5		ND
10	3,5		ND
11	2,2		ND
12	ND		ND
13		>5	>5
14		1,5	3,6

(continuación)

Compuesto	Células CWR22Rv1 (cáncer de próstata humano)		
	Reducción de la expresión de RA		Inhibición del crecimiento de células tumorales
	CI ₅₀ (μM)		CI ₅₀ , (μM)
	24 h	48 h	
15		2,5	3,2
16		3,5	4
17	>5		>7,5
18	>5		>7,5
19	>5		4,7
20	3,0		4,0
21	4,0		>7,5
22	1,8		ND
23	>5		
24	>5		
25	>5		
26	3,5		
27	>7,5		
32	2,8		
33	>7,6		

ND = no hecho.

Ejemplo 5: Estabilidad mejorada de compuestos modificados.

5 Como se muestra en la tabla 3 a la tabla 5, los compuestos JM49 y JM77, que poseen un grupo enol y un grupo cetona en el conector de dos anillos de benceno, son químicamente inestables a 37 °C en: (i) condición ácida (HCl 0,1 N); (ii) en plasma de rata y (iii) en plasma humano. En estas condiciones, para los compuestos JM49 y JM77, su concentración relativa se redujo rápidamente con un periodo de tiempo de incubación, es decir, tan pronto como 1 h en condiciones ácidas (JM77 en la tabla 3). Sin embargo, en derivados químicos según la Fórmula VI, donde JM49 se modificó al compuesto 6 y JM77 se modificó al compuesto 7, la estabilidad de estos nuevos derivados 10 (compuesto 6 y compuesto 7) había mejorado inesperada y drásticamente en las tres condiciones de incubación. Como se muestra en la tabla 3 (condición ácida), donde la estabilidad de JM77 fue de 8 % a 1 h, la estabilidad mejoró hasta 99 % en el compuesto 7. Además, a las 24 h cuando la estabilidad de JM49 era solo de 4 %, al mismo tiempo su derivado compuesto 6 había mejorado a 79 %. También se observaron mejoras similares en la estabilidad 15 (de 6-24 h) en las condiciones de plasma de rata (tabla 4) y plasma humano (tabla 5). Estos datos indican que la modificación de los compuestos con un grupo enol-cetona a un resto de di-cetona en el conector mediante modificación química, según Fórmula VI, su estabilidad química así como metabólica ha mejorado inesperada y drásticamente.

Tabla 3. Cambios relativos de concentración de compuestos (estabilidad) en condiciones ácidas

Tiempo (h)	Cambio de concentración (%)			
	JM49	Compuesto 6	JM77	Compuesto 7
0	100	100	100	100
1	73	-	14	-
2	56	100	8	99
4	-	99	-	98
6	38	-	0	-
24	4	79	0	81
48	-	56	-	58

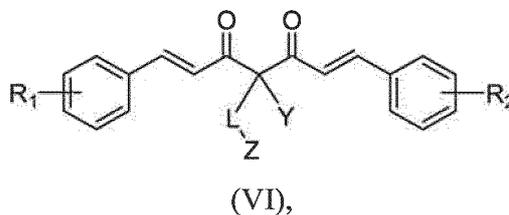
20

Tabla 4. Cambios relativos de concentración de compuestos (estabilidad) en plasma de rata

Tiempo (h) Plasma de rata	Cambio de concentración (%)			
	JM49	Compuesto 6	JM77	Compuesto 7
0	100	100	100	100
1	68	98	93	101
2	54	96	88	100
6	27	93	73	101
24	2	77	27	99
48	0	51	7	86

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (VI):



5

en la que

10

cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente entre un grupo metoxi, un grupo hidroxilo y un grupo alquilsulfonilo;

L es un carbonilo, alquilenos o alquilenos, o alquilenos cuando Z no está presente;

Z es -H, -OH, un estirenilo sustituido, un anillo aromático, un cicloalquilo, -COR₃,

-CONR₃R₄ o -CX₃, en los que R₃ y R₄ son cada uno -H, -CH₃, -C_nH_{2n+1}, en el que n = 2-4, un heterocíclico, un heteroarilo o un cicloalquilo, o R₃ y R₄ forman juntos un heterocíclico; o Z es COOR en el que R es -H, -CH₃, -C_nH_{2n+1}, en el que n = 2-4, o un cicloalquilo, cuando Y no es H; y

15

X es -F, -Cl o -Br;

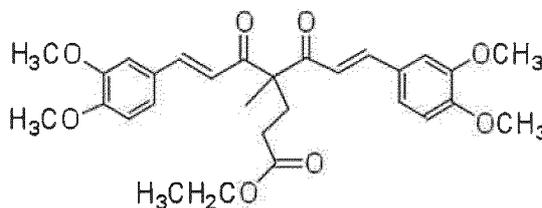
Y es un alquilo corto C₁₋₃;

en el que cada fenilo sustituido con R_1 o R_2 del compuesto está mono o disustituido con R_1 o R_2 .

20

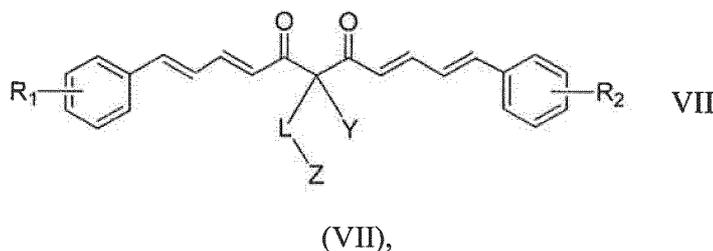
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de R_1 y R_2 es -OCH₃, L es un alquilenos, Z es COOR, R siendo -C_nH_{2n+1}, en el que n = 2-4.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



25

4. Un compuesto de fórmula (VII):



30

en la que

cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente entre un grupo metoxi, un grupo hidroxilo y un grupo alquilsulfonilo;

L es un carbonilo, alquilenos o alquilenos, o alquilenos cuando Z no está presente;

35

Z es -H, -OH, un estirenilo sustituido, un anillo aromático, un cicloalquilo, -COR₃, -CONR₃R₄ o -CX₃, en los que R₃ y

R₄ son cada uno -H, -CH₃, -C_nH_{2n+1}

en el que n = 2-4, un heterocíclico, un heteroarilo o un cicloalquilo, o R₃ y R₄ forman juntos un heterocíclico; o Z es

40

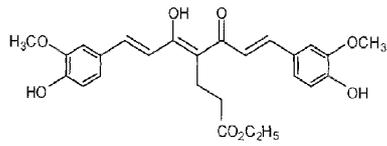
COOR en el que R es -H, -CH₃, -C_nH_{2n+1}, en el que n = 2-4, o un cicloalquilo, cuando Y no es H; y

X es -F, -Cl o -Br;

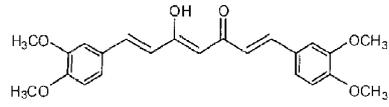
Y es un alquilo corto C₁₋₃,

en el que cada fenilo sustituido con R_1 o R_2 del compuesto está mono o disustituido con R_1 o R_2 .

5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4.
- 5 6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento de una afección médica asociada al receptor de andrógenos, comprendiendo la composición farmacéutica un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la afección médica asociada al receptor de andrógenos se selecciona de inflamación, acné, alopecia, hirsutismo, herida, atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA, enfermedad de Kennedy), respuesta inmunitaria no deseada o cáncer.
- 10 7. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de cáncer según la reivindicación 6, en donde dicho cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de páncreas y cáncer de ovario.
8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como un medicamento.



Éster etílico del ácido 5-hidroxi-7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4- [3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-acrilóil]-hepta-4,6-dienoico (ASC-J15)



1,7-Bis-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-hidroxi-hepta-1,4,6-trien-3-ona (dimetil curcumina) (ASC-J9)

FIG. 1

Sumario de Compuestos ASC seleccionados, estructuras y pesos moleculares.

ID del Compuesto	Estructura	Fórmula peso molecular
ASC-Q9		$C_{25}H_{28}O_7$ 440,49
ASC-Q12		$C_{26}H_{28}O_6$ 436,50
ASC-Q30		$C_{27}H_{33}NO_5$ 451,55
ASC-Q35		$C_{26}H_{31}NO_5$ 437,53
ASC-Q44		$C_{27}H_{30}O_8$ 482,52
ASC-Q49		$C_{29}H_{35}NO_7$ 509,59
ASC-Q50		$C_{25}H_{26}O_8$ 454,47

FIG. 2A

ASC-Q70		$C_{31}H_{33}NO_6$ 515,60
ASC-Q77		$C_{27}H_{31}NO_7$ 481,54
ASC-Q98		$C_{27}H_{31}NO_7$ 481,54
ASC-Q99		$C_{26}H_{28}O_7$ 452,50
ASC-Q100		$C_{26}H_{26}O_6$ 434,48
ASC-Q101		$C_{26}H_{28}O_6$ 436,50
ASC-Q102		$C_{25}H_{28}O_6$ 424,49

FIG. 2B

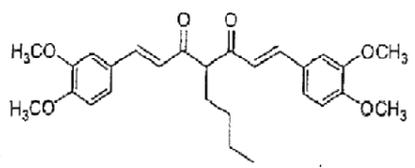
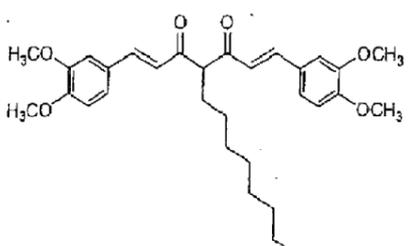
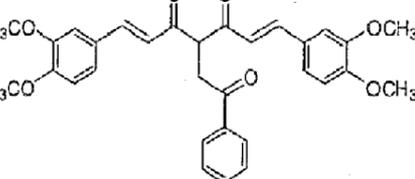
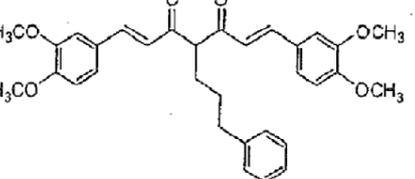
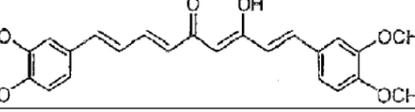
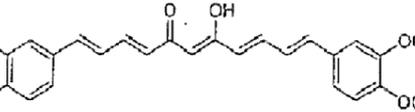
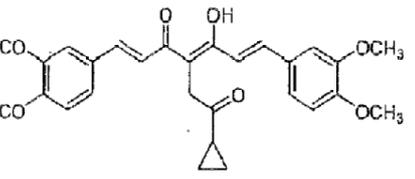
ASC-Q103		$C_{27}H_{32}O_6$ 452,54
ASC-Q104		$C_{31}H_{40}O_6$ 508,65
ASC-Q106		$C_{31}H_{30}O_7$ 514,57
ASC-Q108		$C_{32}H_{34}O_6$ 514,61
ASC-Q110		$C_{25}H_{26}O_6$ 422,47
ASC-Q111		$C_{27}H_{28}O_6$ 448,51
ASC-Q113		$C_{28}H_{30}O_7$ 478,53

FIG. 2C

ASC-Q114		$C_{21}H_{20}O_4$ 336,38
ASC-Q115		$C_{25}H_{28}O_4$ 392,49
ASC-Q116		$C_{31}H_{28}O_6$ 496,55
ASC-JM1		$C_{32}H_{32}O_6$ 512,59
ASC-JM2		$C_{25}H_{27}NO_7$ 453,48
ASC-JM4		$C_{34}H_{34}O_9$ 586,63
ASC-JM5		$C_{47}H_{48}O_{12}$ 804,87

FIG. 2D

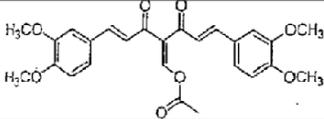
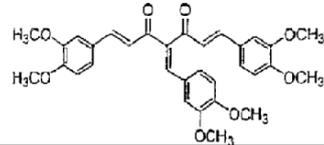
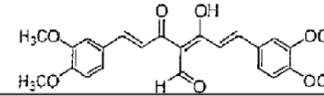
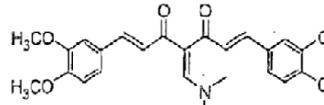
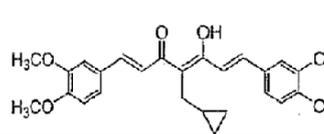
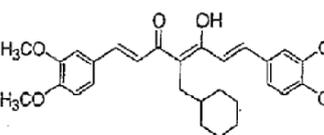
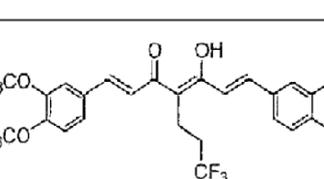
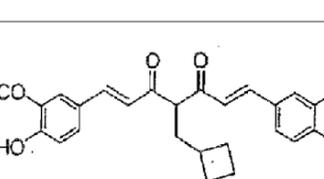
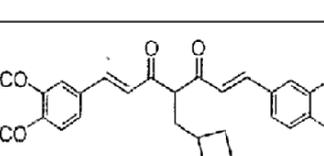
ASC-JM6		$C_{26}H_{26}O_8$ 466,48
ASC-JM7		$C_{37}H_{32}O_8$ 544,59
ASC-JM10		$C_{24}H_{24}O_7$ 424,44
ASC-JM11		$C_{26}H_{29}NO_6$ 451,51
ASC-JM12		$C_{27}H_{30}O_6$ 450,52
ASC-JM13		$C_{30}H_{36}O_6$ 492,60
ASC-JM14		$C_{26}H_{27}F_3O_6$ 492,48
ASC-JM16		$C_{26}H_{28}O_6$ 436,50
ASC-JM17		$C_{28}H_{32}O_6$ 464,55

FIG. 2E

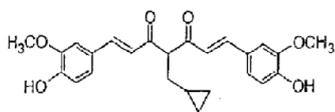
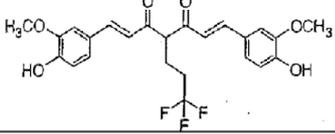
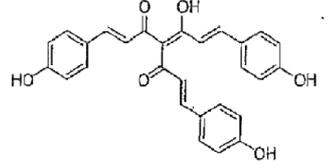
ASC-JM18		$C_{25}H_{26}O_6$ 422,47
ASC-JM19		$C_{24}H_{23}F_2O_6$ 464,43
ASC-JM20		$C_{28}H_{22}O_6$ 454,47

FIG. 2F

FIG. 3. Los compuestos con restos de (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propenal reducen la expresión de proteína de RA (% de reducción) en células de cáncer de próstata CWR22Rv1.

Tratamiento (concentración)	Número de resto	0,1 μ M	0,5 μ M	1,0 μ M	2,5 μ M	5,0 μ M	40,0 μ M
Monómero-5	1					0	37
ASC-J9	2				0	43	
ASC-JM4	3	0	68	90			
ASC-JM5	4		28	54	87	86	
ASC-JM7	3	0	0	81			

FIG. 4. Los compuestos de ASC representativos reducen la expresión de proteína RA.

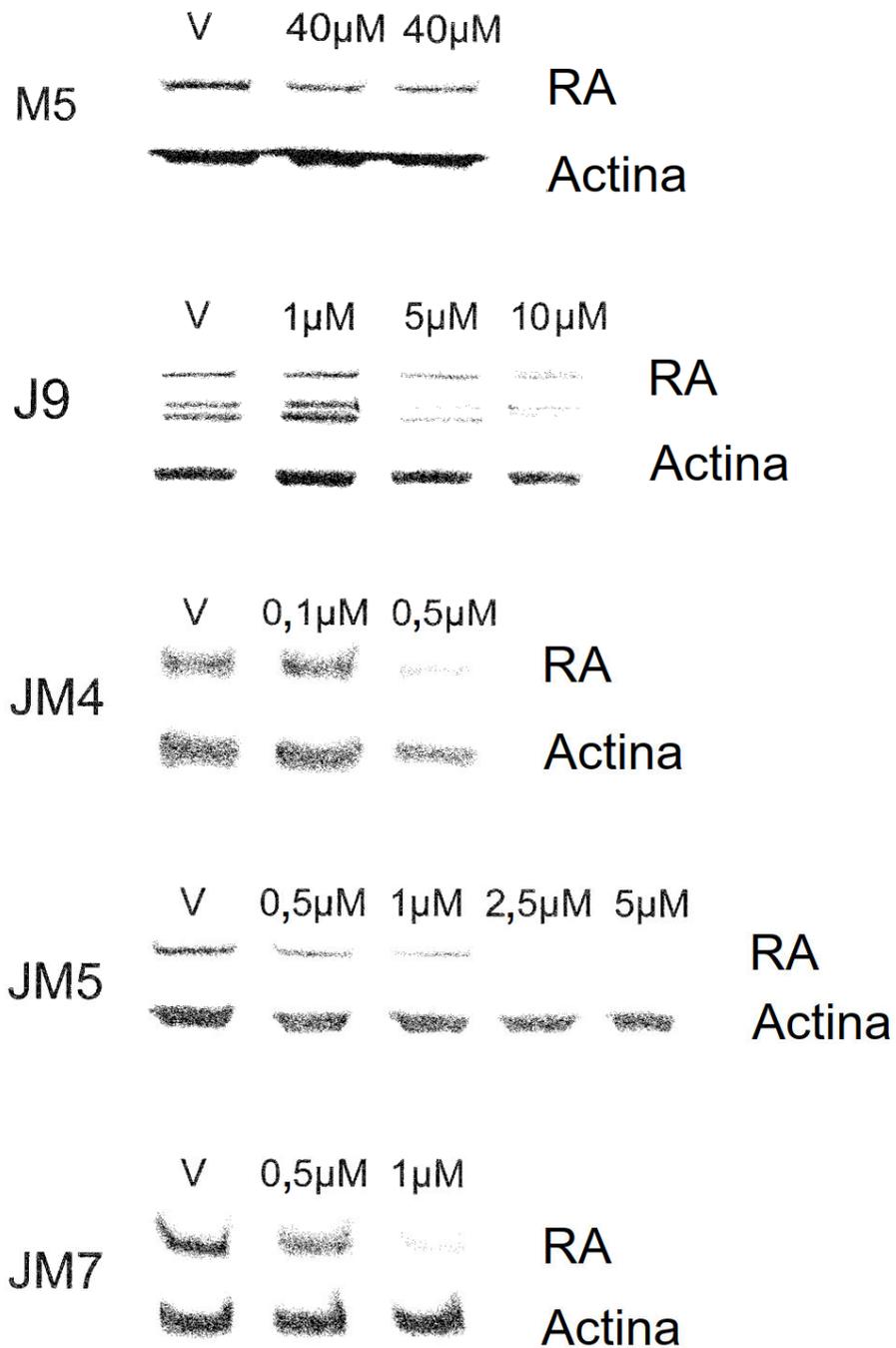


FIG. 5. Los compuestos de ASC representativos inhiben el crecimiento de células de cáncer de próstata (LNCaP y CWR22Rv1) *in vitro*.

Compuesto	Inhibición de crecimiento celular mediado por RA/DHT	
	LNCaP	CWR22rv1
ASC-Q8	+++	
ASC-Q9	+++	
ASC-Q12	++	
ASC-Q30	+++	
ASC-Q35	++	
ASC-Q44	++	
ASC-Q49	++	
ASC-Q50	++	
ASC-Q70	+	
ASC-JM1	++	
ASC-JM4	++++	
ASC-JM5	++++	
ASC-JM6	++	
Monómero-1		+
Monómero-5		++

FIG. 6. Los compuestos de ASC-Q49, ASC-Q103, ASC-JM12, y ASC-JM4 reducen la expresión de proteína de RA en células cancerosas LNCaP y CWR22Rv1.

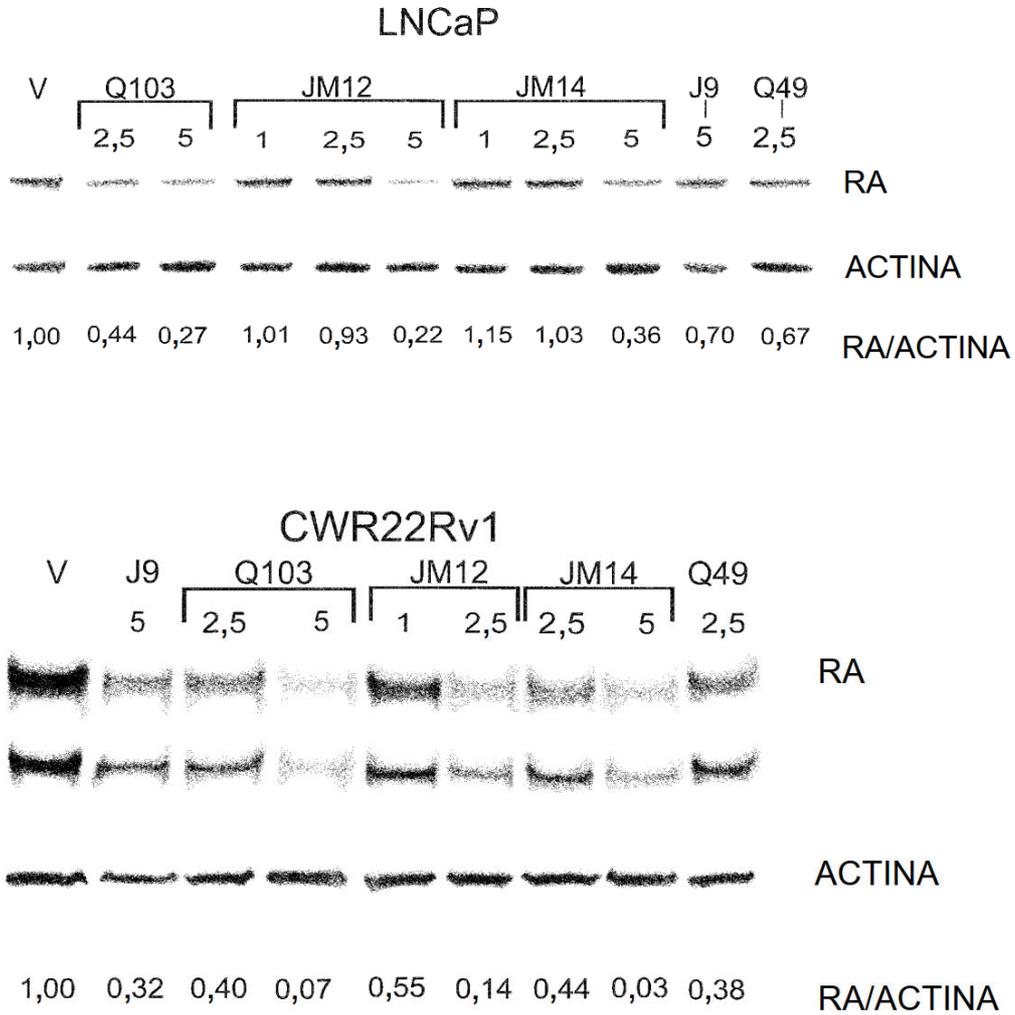


FIG. 7. ASC-J9 y ASC-JM5 potencian la degradación de proteína de RA en presencia de cicloheximida en células LNCaP.

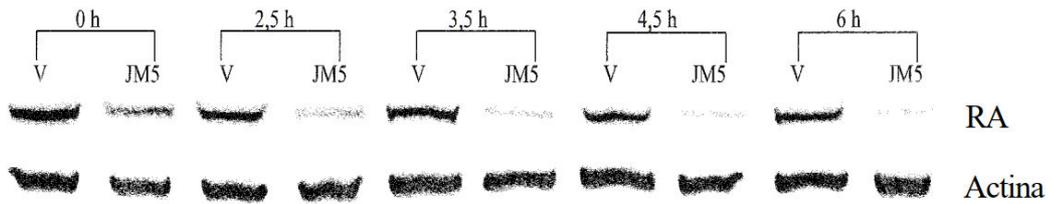
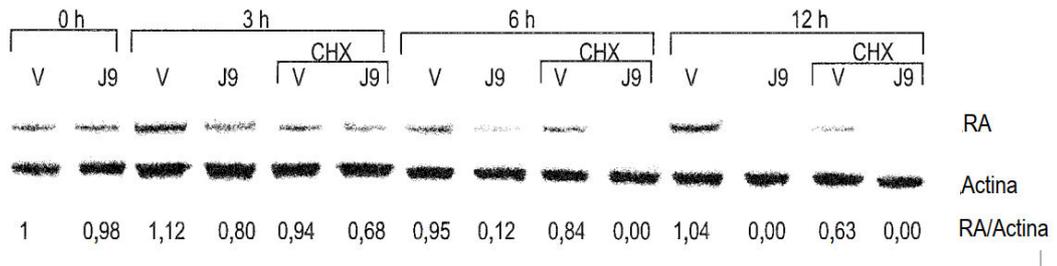


FIG. 8. Los compuestos de ASC representativos reducen la expresión de proteína de RA (% de reducción) en células LNPCaP y CWR22Rv1.

Probado en células LNCaP

Tratamiento	1 μ M	2,5 μ M	5 μ M	7,5 μ M	20 μ M	40 μ M	Potencia
ASC-Q101		4	47				++
ASC-Q102	0	15	muerte celular				+++
ASC-Q103	0	48	73				++++
ASC-Q104			27	56			++
ASC-Q106		0	6	52			+
ASC-Q108		0	14	49			+
ASC-Q110	0	0*	58	muerte celular			++
ASC-Q111			50	62			++
ASC-Q113	0	11	muerte celular				+++
ASC-Q116		0	30	68			++
ASC-JM12	5	22	81				++++
ASC-JM13		0	43	76			++
ASC-JM14	0	21	74				++++

Probado en células CWR22Rv1

Tratamiento	1 μ M	2,5 μ M	5 μ M	7,5 μ M	20 μ M	40 μ M	Potencia
ASC-Q101		0	53				++
ASC-Q103	8	49	93				++++
ASC-Q113	0	28	muerte celular				+++
ASC-Q116		77	muerte celular				++++
ASC-JM12	36	71					++++
ASC-JM13		15	40	87			++
ASC-JM14	0	43	95				++++

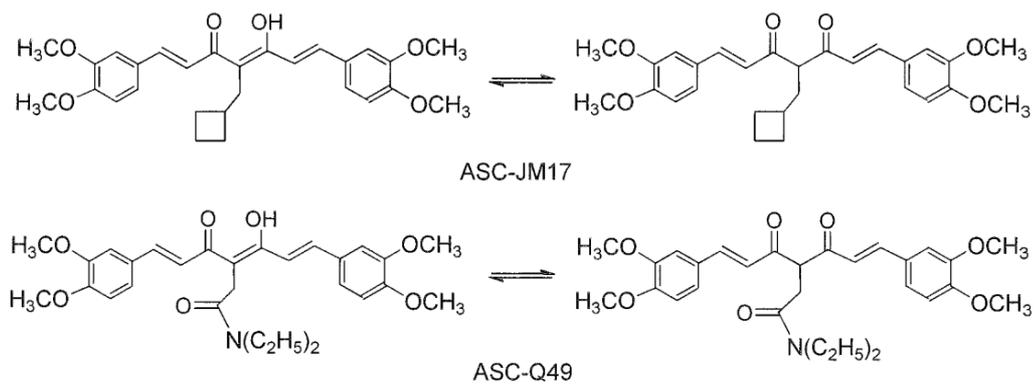
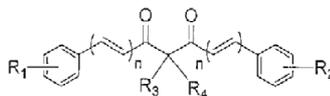
FIG. 9. Tautómeros de ASC-JM17 y ASC-Q19

FIG. 10A. Sumario de compuestos representativos que incluyen armazones de 1,7-bis-(3,4-dimetoxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona 4,4-disustituida y 1,11-bis(fenilo sustituido)-undeca-1,3,8,10-tetraeno-5,7-diona 6,6-disustituida.



ID del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	fórmula
1	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ -	CH ₃	1	C ₂₈ H ₃₂ O ₅ 464,55
2	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ -	CH ₃	1	C ₂₉ H ₃₄ O ₆ 478,5767
3	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ -	H	1	C ₂₉ H ₃₄ O ₆ 478,58
4	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ -	CH ₃	1	C ₃₀ H ₃₆ O ₆ 492,60
5	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ -	CH ₃	1	C ₃₁ H ₃₈ O ₆ 506,63
6	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ -	CH ₃	1	C ₃₀ H ₃₇ NO ₇ 523,62
7	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ -	CH ₃	1	C ₂₈ H ₃₃ NO ₇ 495,56
8	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	1	C ₂₈ H ₃₄ O ₆ 466,57
9	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ -	H	1	C ₂₉ H ₃₃ NO ₈ 523,57
10	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ -	H	1	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₇ S 536,60
11	3'4'-CH ₃	3'4'-CH ₃	CH ₂ -	CH ₃	1	C ₃₀ H ₃₅ NO ₈ 537,60
12	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ -	CH ₃	1	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₇ S 550,62
13	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ -	F	1	C ₂₇ H ₂₉ FO ₆ 468,51
14	3'4'-OOCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ -	F	1	C ₂₈ H ₃₁ FO ₆ 482,54
15	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ -	F	1	C ₂₉ H ₃₃ FO ₆ 496,57

ES 2 775 173 T3

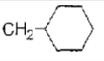
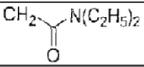
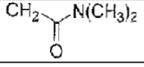
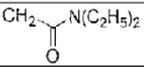
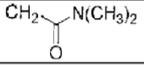
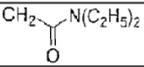
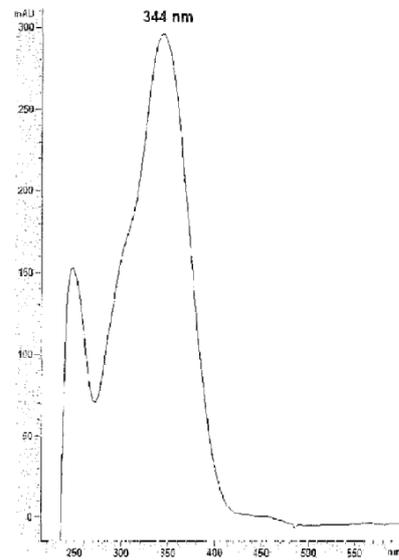
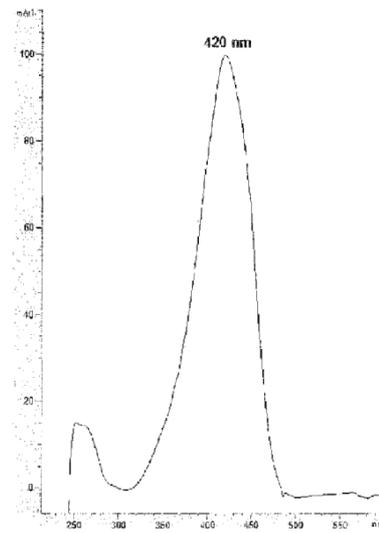
16	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃		F	1	C ₃₀ H ₃₅ FO ₆ 510,59
17	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃		F	1	C ₂₉ H ₃₄ FNO ₇ 527,58
18	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃		F	1	C ₂₇ H ₃₀ FNO ₇ 499,53
19	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	F	1	C ₂₇ H ₃₁ FO ₆ 470,53
20	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃		Cl	1	C ₂₉ H ₃₄ ClNO ₇ 544,04
21	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃		Cl	1	C ₂₇ H ₃₀ ClNO ₇ 515,98
22	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H	CH ₃	1	C ₂₉ H ₃₄ O ₈ 510,58
23	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H	F	1	C ₂₈ H ₃₁ FO ₈ 514,54
24	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ COOH	CH ₃	1	C ₂₇ H ₃₀ O ₈ 482,52
25	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ COOH	F	1	C ₂₆ H ₂₇ FO ₈ 486,49
26	3'OCH ₃ ,4'OH	3'OCH ₃ ,4'OH	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H	CH ₃	1	C ₂₇ H ₃₀ O ₈ 482,52
27	3'OCH ₃ ,4'OH	3'OCH ₃ ,4'OH	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	F	1	C ₂₆ H ₂₇ FO ₈ 486,49
28	3'-OCH ₃	3'-OCH ₃		CH ₃		C ₂₇ H ₃₀ O ₄ 418,52
29	3'-OH	3'-OH		CH ₃	1	C ₂₅ H ₂₆ O ₄ 390,47
30	3'-OCH ₃	3'-OSO ₂ C ₂ H ₅		CH ₃	1	C ₂₈ H ₃₂ O ₆ S 496,62
31	3'-OSO ₂ C ₂ H ₅	3'-OSO ₂ C ₂ H ₅		CH ₃	1	C ₂₉ H ₃₄ O ₈ S ₂ 574,71
32	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃		CH ₃	2	C ₃₄ H ₄₁ NO ₇ 575,69
33	3'4'-OCH ₃	3'4'-OCH ₃		F	2	C ₃₂ H ₃₅ FO ₆ 534,62

FIG. 10B

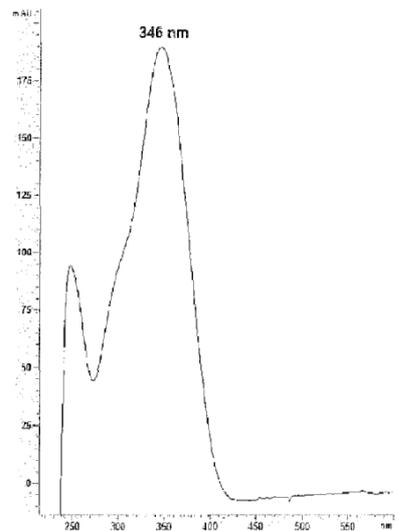
FIG. 11: Espectros de UV de ASC-Q49: pico tautomérico de dicetona (**FIG. 11A**, TR 20,6 minutos), pico de tautómero enol (**FIG. 11B**, TR 23,7 minutos) y compuesto **6** (**FIG. 11C**, TR 21,1 minutos).



A



B



C