



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 435**

51 Int. Cl.:
C07C 255/37 (2006.01)
C07C 235/32 (2006.01)
A61K 31/275 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03002806 .2**
96 Fecha de presentación : **11.08.1997**
97 Número de publicación de la solicitud: **1361210**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2003**

54 Título: **Nuevos agentes inmunoterapéuticos y su uso para la reducción de los niveles de citoquinas.**

30 Prioridad: **12.08.1996 US 695599**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

73 Titular/es: **CELGENE CORPORATION**
7 Powder Horn Drive
Warren, New Jersey 07059, US

72 Inventor/es: **Muller, George W. y**
Shire, Mary

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Nuevos agentes inmunoterapéuticos y su uso para la reducción de los niveles de citoquinas.

5 Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a un método de reducir en mamíferos el nivel de citoquinas y sus precursores y a un compuesto y composiciones útiles para dicho método. En particular, la invención se refiere a un compuesto que media la acción de fosfodiesterasas, particularmente PDE III y PDE IV y la formación de TNF α y NF κ B.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citoquina que es liberada principalmente por fagocitos mononucleados en respuesta a inmunoestimuladores. Cuando se administra a mamíferos o a seres humanos, el TNF α puede causar inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuestas de fase aguda similares a las observadas en infecciones agudas y estados de shock.

El factor nuclear κ B (NF κ B) es un activador de transcripción pleiotrópica (Leonardo *et al.*, *Cell*, 1989, 58, 227-229) que ha sido implicado en diversas enfermedades y trastornos inflamatorios. Se cree que el NF κ B regula los niveles de citoquinas, incluido, pero sin carácter limitativo, el nivel de TNF α , y que es un activador de transcripción del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) (Dbaibo *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1993, 17.762-17.766; Duh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1989, 86, 5.974-5.978; Bachelier *et al.*, *Nature*, 1991, 350, 709-712; Boswas *et al.*, *J. Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 1993, 6.778-6.786; Suzuki *et al.*, *Biochem. And Biophys. Res. Comm.*, 1993, 193, 277-283; Suzuki *et al.*, *Biochem. Mol. Bio. Int.*, 1993, 31(4), 693-700; Shakhov *et al.*, 1190, 171, 35-47; y Staal *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 9.943-9.947). Por lo tanto, la inhibición de la unión del NF κ B puede regular la transcripción de genes de citoquinas y, mediante esta modulación y otros mecanismos, ser útil en la inhibición de una multitud de enfermedades. Los niveles de TNF α y NF κ B están influenciados por un circuito de retroalimentación recíproca.

Muchas funciones celulares están mediadas por niveles del adenosina monofosfato cíclico (cAMP). Estas funciones celulares pueden contribuir a enfermedades y trastornos inflamatorios, incluidos asma, inflamación y otros trastornos (Lowe y Cheng, *Drugs of the Future*, 1992, 17(9), 799-807) Se ha demostrado que la elevación de cAMP en leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la liberación posterior de mediadores inflamatorios, incluidos el TNF α y NF κ B. Niveles mayores de cAMP originan también la relajación de músculos lisos de las vías respiratorias. El mecanismo celular principal de inactivación del cAMP es la rotura del cAMP por una familia de isoenzimas denominadas nucleótido cíclico fosfodiesterasas (PDE), de las que se conocen siete. Se reconoce, por ejemplo, que la inhibición de la PDE tipo IV es particularmente eficaz en la inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios y en la relajación de músculos lisos de las vías respiratorias. Por lo tanto, los compuestos que inhiban la PDE IV presentan la inhibición deseable de la inflamación y la relajación deseable de músculos lisos de las vías respiratorias, con un mínimo de efectos secundarios no deseados, como efectos cardiovasculares o antiplaquetas. Actualmente se sabe que la inhibición de la producción de TNF α es consecuencia de la inhibición de PDE IV (L. J. Lombardo, *Current Pharmaceutical Design*, 1995, 1.255-1.268).

Una producción excesiva o no regulada de TNF α ha sido implicada en una serie de enfermedades. Estas incluyen endotoxemia y/o síndrome de shock tóxico [Tracey *et al.*, *Nature*, 330, 662-664 (1987) y Hinshaw *et al.*, *Circ. Shock*, 30, 279-292 (1990)], caquexia (Dezube *et al.*, *Lancet*, 335 (8690), 662 (1990)] y síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS) en el que se han detectado concentraciones de TNF α superiores a 12.000 pg/ml en aspirados pulmonares de pacientes con ARDS [Millar *et al.*, *Lancet*, 2 (8665), 712-714 (1989)]. La infusión sistémica de TNF α recombinante origina también cambios observados típicamente en ARDS [Ferrai-Baliviera *et al.*, *Arch. Surg.*, 124(12), 1.400-1.405 (1989)].

También parece que el TNF α está implicado en enfermedades de resorción ósea, incluida la artritis, en las que se ha determinado que, cuando se han activado, los leucocitos pueden producir una actividad de resorción ósea y hay datos que sugieren que el TNF α contribuye a esta actividad [Bertolini *et al.*, *Nature*, 319, 516-518 (1986) y Johnson *et al.*, *Endocrinology*, 124(3), 1.424-1.427 (1989)]. Se ha determinado que el TNF α estimula la resorción ósea e inhibe la formación ósea *in vitro* e *in vivo* por estimulación de la formación y activación de osteoblastos combinadas con inhibición de la función de los osteoblastos. Aunque el TNF α puede estar implicado en muchas enfermedades de resorción ósea, incluida la artritis, la correlación más fuerte con la enfermedad es la asociación entre producción de TNF α por tumores o tejidos huéspedes e hipercalcemia asociada con el mal [Calci. *Tissue Int. (US)*, 46 (Suppl.) S3-10 (1990)]. En la reacción de injerto frente a huésped, se han asociado niveles séricos mayores de TNF α con complicaciones importantes secundarias a trasplantes de médula ósea alogénica [Holler *et al.*, *Blood*, 75(4), 1.011-1.016 (1990)].

La malaria cerebral es un síndrome neurológico hiperagudo letal asociado con niveles sanguíneos altos de TNF α y es la complicación más grave en pacientes con malaria. Los niveles séricos de TNF α están relacionados directamente con la gravedad de la enfermedad y la prognosis en pacientes con ataques agudos de malaria [Grau *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 320 (24), 1.586-1.591 (1989)].

Se sabe que la angiogénesis inducida por macrófagos está mediada por TNF α . Leibovich *et al.* [*Nature*, 329, 630-632 (1987)] describen que el TNF α induce *in vivo* a dosis muy bajas la formación de capilares sanguíneos en la córnea

de ratas y el desarrollo de membranas corioalantoicas en polluelos y sugieren que el TNF α es un candidato a inducir angiogénesis en inflamación, reparación de heridas y desarrollo de tumores. También se ha asociado la producción de TNF α con enfermedades cancerosas, particularmente tumores inducidos [Ching *et al.*, *Brit. J. Cancer*, 72, 339-343 (1955) y Koch, *Progress in Medicinal Chemistry*, 22, 166-242 (1985)].

También parece que el TNF α desempeña un papel en enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas. La deposición de partículas de sílice origina silicosis, una enfermedad de dificultad respiratoria progresiva causada por una reacción fibrótica. Los anticuerpos al TNF α bloquean completamente en ratones la fibrosis pulmonar inducida por sílice [Pignet *et al.*, *Nature*, 344, 245-247 (1990)]. Se han demostrado niveles altos de producción de TNF α (en el suero y en macrófagos aislados) en modelos animales de fibrosis inducida por sílice y asbestos [Bissonnette *et al.*, *Inflammation*, 13 (3), 329-339 (1989)]. También se ha encontrado que macrófagos alveolares de pacientes con sarcoidosis pulmonar liberan espontáneamente cantidades masivas de TNF α en comparación con macrófagos de donantes normales [Baughman *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.*, 115 (1), 36-42 (1990)].

El TNF α también está implicado en la respuesta inflamatoria que sigue a una reperusión, denominada daño de reperusión, y que es una causa importante de daño de tejidos después de una pérdida de flujo sanguíneo [Vedder *et al.*, *PNAS*, 87 2.643-2.646 (1990)]. El TNF α altera también las propiedades de células endoteliales y tiene diversas actividades procoagulantes, como producir un incremento de la actividad procoagulante del factor tisular y la supresión del recorrido de la proteína C anticoagulante así como regular la expresión de la trombomodulina [Sherry *et al.*, *J. Cell Biol.*, 107, 1.269-1.277 (1988)]. El TNF α tiene actividades proinflamatorias que, junto con su producción prematura (durante la fase inicial de un proceso inflamatorio), le hace un probable mediador de daño de tejidos en algunos trastornos importantes, incluidos, pero sin carácter limitativo, infarto de miocardio, ataque y shock circulatorio. De importancia específica puede ser la expresión inducida por TNF α de moléculas de adhesión, como molécula de adhesión intercelular (ICAM) o molécula de adhesión de leucocitos endoteliales (ELAM) en células endoteliales [Munro *et al.*, *Am. J. Path.*, 135 (1), 121-132 (1989)].

El bloqueo de TNF α con anticuerpos monoclonales anti-TNF α ha demostrado ser beneficioso en artritis reumatoide [Elliot *et al.*, *Int. J. Pharmac.*, 17 (2), 141-145 (1995)]. Se han asociado niveles altos de TNF α con la enfermedad de Crohn [Von Dullemen *et al.*, *Gastroenterology*, 109 (1), 129-135 (1995)] y se han conseguido beneficios clínicos con tratamiento con anticuerpos de TNF α , confirmando así la importancia del TNF α en esta enfermedad.

Además, actualmente se sabe que el TNF α es un potente activador de replicación de retrovirus, incluida la activación del HIV-1 [Duh *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 86, 5.974-5.978 (1989); Poll *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 87, 782-785 (1990); Clouse *et al.*, *J. Immunol.*, 142, 431-438 (1989); Poll *et al.*, *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197 (1992)]. El SIDA se origina por infección de linfocitos T por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Se han identificado al menos tres tipos o cepas de HIV, a saber, HIV-1, HIV-2 y HIV-3. Como consecuencia de la infección por HIV, se deteriora la inmunidad mediada por linfocitos T y los individuos infectados manifiestan infecciones oportunistas graves y/o neoplasmas inusuales. La entrada del HIV en los linfocitos T requiere la activación de estos. Otros virus, como el HIV-1 y el HIV-2, infectan linfocitos T después de su activación y esta expresión y/o replicación de las proteínas de los virus es mediada o mantenida por dicha activación de los linfocitos T. Una vez infectado por el HIV el linfocito activado, éste debe continuar mantenido en estado activado para permitir la expresión del gen del HIV y/o la replicación del HIV. Las citoquinas, específicamente el TNF α , están implicadas en la expresión de proteínas del HIV mediada por linfocitos T y/o en la replicación del virus, por desempeñar el papel de mantener la activación de los linfocitos T. Por lo tanto, una interferencia sobre la actividad de las citoquinas, como la prevención o inhibición de la producción de citoquinas, especialmente de TNF α , en un individuo infectado con HIV ayuda a limitar la conservación de la activación de los linfocitos T causada por infección por HIV.

Los monocitos, macrófagos y células relacionadas, como células de Kupffer y células gliales, también han sido implicadas en la conservación de la infección por HIV. Estas células, igual que los linfocitos T, son dianas para la replicación viral y el nivel de replicación viral depende del estado de activación de las células [Rosenberg *et al.*, *The Immunopathogenesis of HIV Infection*, Advances in Immunology, 57 (1989)]. También se ha demostrado que las citoquinas, como el TNF α , activan la replicación del HIV en monocitos y/o macrófagos [Poll *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782-784 (1990)]. Por lo tanto, la prevención o inhibición de la producción o actividad de citoquinas ayuda a limitar la progresión de HIV como se ha especificado antes para los linfocitos T. Estudios adicionales han identificado al TNF α como un factor común en la activación *in vitro* del HIV y han proporcionado un mecanismo de acción claro mediante una proteína nuclear reguladora encontrada en el citoplasma de células (Osborn *et al.*, *PNAS*, 86, 2.336-2.340). Esta evidencia sugiere que una reducción de la síntesis del TNF α puede tener un efecto antiviral en infecciones por HIV por reducir la transcripción y, por lo tanto, la producción del virus.

La replicación del HIV latente en líneas de linfocitos T y macrófagos puede ser inducida por TNF α [Folks *et al.*, *PNAS*, 86, 2.365-2.368 (1989)]. Se ha sugerido que un mecanismo molecular para inducir la actividad del virus es la capacidad del TNF α de activar una proteína reguladora del gen (NF κ B) encontrada en el citoplasma de células, que promueve la replicación del HIV por unión a una secuencia de genes reguladores del virus (LTR) (Osborn *et al.*, *PNAS*, 86, 2.336-2.340 (1989)). Se ha sugerido que el TNF α en caquexia asociada al SIDA viene indicado por niveles séricos altos de TNF α y niveles altos de producción espontánea de TNF α en monocitos de sangre periférica de pacientes [Wright *et al.*, *J. Immunol.*, 141 (1), 99-104 (1988)].

Se ha implicado el $\text{TNF}\alpha$ en otras infecciones víricas, como las causadas por citomegalovirus (CMV), virus de la gripe, adenovirus y la familia de los herpesvirus, por razones similares a las indicadas.

Se ha reconocido que la supresión de los efectos del $\text{TNF}\alpha$ puede ser beneficiosa en diversas enfermedades y, en el pasado, se han empleado para este fin esteroides, como dexametasona y prednisona, así como anticuerpos monoclonales y policlonales [Beutler *et al.*, *Science*, 234, 470-474 (1980); WO 92/11383]. Las enfermedades en las que es deseable la inhibición del $\text{TNF}\alpha$ incluyen shock séptico, sepsis, shock endotóxico, shock hemodinámico y síndrome de sepsis, daño por reperfusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, fallo cardíaco congestivo, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedad autoinmune, infecciones oportunistas en enfermos de SIDA, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras dolencias artríticas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en enfermos de lepra, daños por radiaciones, asma y daño alveolar hiperóxico.

La supresión de la acción del $\text{NF}\kappa\text{B}$ en el núcleo puede ser útil en el tratamiento de diversas enfermedades, incluidas, pero sin carácter limitativo, la artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otras dolencias artríticas, shock séptico, sepsis, shock endotóxico, enfermedad de injerto frente a huésped, debilidad, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en enfermos de lepra, SIDA e infecciones oportunistas en enfermos de SIDA.

La solicitud de patente internacional número WO 96/21435 describe compuestos y un método para inhibir la fosfodiesterasa IV. Los compuestos tienen mejor inhibición de la PDE IV en comparación con la teofilina y rolipram así como mejor selectividad con respecto a la inhibición de la PDE III.

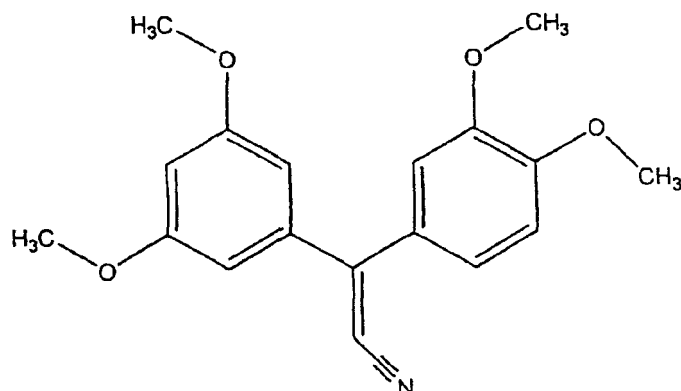
La solicitud de patente internacional número WO 96/20926 describe imidas sustituidas como factor de necrosis tumoral alfa que se pueden usar para combatir la caquexia, shock endotóxico y replicación de retrovirus. Un compuesto típico descrito es 2-ftalimido-3-(3',4'-dimetoxifenil)propano.

La solicitud de patente internacional número WO 94/14800 describe derivados de estirilo que son inhibidores activos de la PDE IV.

La solicitud de patente internacional número 94/14742 describe derivados de fenilo trisustituídos que son inhibidores de fosfodiesterasas.

Descripción detallada

La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula



o un isómero óptico de este compuesto.

El compuesto antes citado comprende sustancialmente el isómero (Z) o cis o sustancialmente el isómero (E) o trans.

Alternativamente, el compuesto antes citado puede ser una mezcla del isómero (Z) o cis y del isómero (E) o trans.

La presente invención proporciona también el uso del compuesto antes citado en la preparación de un medicamento para la reducción o inhibición de niveles no deseables de $\text{TNF}\alpha$ en un mamífero.

Ventajosamente, la presente invención proporciona también el uso del compuesto antes citado en la preparación de un medicamento para el tratamiento del shock séptico, sepsis, shock endotóxico, shock hemodinámico y síndrome de sepsis, daño por reperfusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, fallo cardíaco congestivo, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedad autoinmune, infección oportunista en

enfermos de SIDA, artritis, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otras dolencias artríticas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en enfermos de lepra, daños por radiaciones, asma y daño alveolar hiperóxico.

- 5 Convenientemente, la presente invención proporciona el uso del compuesto antes citado en la preparación de un medicamento para la reducción o inhibición de niveles no deseables de NFκB en un mamífero y el uso del compuesto antes citado en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la artritis, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otras dolencias artríticas, shock séptico, sepsis, shock endotóxico, enfermedad de injerto frente al huésped, debilidad, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, 10 ENL en enfermos de lepra, SIDA e infecciones oportunistas en enfermos de SIDA.

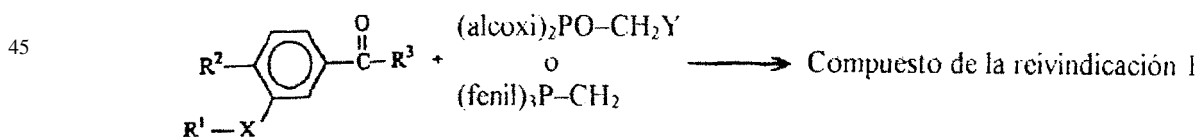
Además, la presente invención proporciona el uso del compuesto antes citado en la preparación de un medicamento para la reducción o inhibición de niveles no deseables de una fosfodiesterasa en un mamífero.

- 15 Ventajosamente, la fosfodiesterasa es fosfodiesterasa III (PDE III) o fosfodiesterasa IV (PDE IV).

En la presente memoria, el término “alquilo” indica un radical monovalente derivado de un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Salvo que se indique lo contrario, dichos radicales pueden contener 1 a 18 átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, 20 tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, etc. Cuando se le añade el adjetivo “inferior”, el grupo alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono. El mismo contenido de átomos de carbono se aplica al término matriz “alcano” y a términos derivados, como “alcoxi”.

25 En la presente memoria, el término “cicloalquilo” indica un radical monovalente derivado de un hidrocarburo saturado cíclico. Salvo que se indique lo contrario, dichos radicales pueden contener hasta 18 átomos de carbono. “Monocicloalquilo” se refiere a grupos que tienen un solo anillo. “Policicloalquilo” se refiere a sistemas de hidrocarburos que contienen dos o más anillos con dos o más átomos de carbono de los anillos en común. “Benzocicloalquilo” significa un grupo monocicloalquilo fusionado a un grupo benzo. Ejemplos representativos de grupos monocicloalquilo 30 son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, ciclotridecilo, ciclotetradecilo, ciclopentadecilo, ciclohexadecilo, cicloheptadecilo y ciclooctadecilo. Ejemplos representativos de policicloalquilo incluyen biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo y biciclo[2.2.2]octilo. Ejemplos representativos de benzocicloalquilo son tetrahidronaftilo, indanilo y 1,2-benzocicloheptanilo.

35 El compuesto se puede preparar usando métodos conocidos en general para la preparación de diarilalquenos. Por ejemplo, una bis(aril) cetona apropiadamente sustituida puede ser tratada con un cianometilfosfonato de dialquilo para dar el correspondiente [bis(aril)]acrilonitrilo. Este puede ser hidrolizado al correspondiente ácido carboxílico, ésteres y amidas por métodos conocidos *per se*. Alternativamente, la bis(aril) cetona sustituida puede ser tratada con un fosfonoacetato disustituido con alquilo o con un carbamoilmetilfosfonato disustituido y hexametildisilazida de litio 40 para formar directamente el éster o amida, respectivamente. Alternativamente, la bis(aril) cetona sustituida puede ser tratada con el trifenilfosfito apropiado.



50 Las bis(aril) cetonas también se pueden obtener por métodos conocidos *per se* como, por ejemplo, por acilaciones de Friedel-Crafts con cloruros de ácido en presencia de un ácido de Lewis.

El compuesto puede tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, puede existir en forma de isómeros ópticos. Tanto los racematos de estos isómeros como los propios isómeros individuales, así como los diastereoisómeros cuando 55 haya dos o más centros quirales, están dentro del alcance de la presente invención. Los racematos se puede usar como tales o se pueden separar en sus isómeros individuales mecánicamente o por cromatografía usando un absorbente quiral. Alternativamente, los isómeros individuales se pueden preparar en forma quiral o se pueden separar químicamente a partir de una mezcla formando sales con un ácido quiral, como los enantiómeros individuales del ácido canfo-10-sulfónico, ácido canfórico, ácido α-bromocanfórico, ácido metoxiacético, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido 60 málico, ácido pirrolidona-5-carboxílico, etc., y aislando después una o las dos bases resueltas, repitiendo opcionalmente el proceso, para obtener uno o los dos isómeros exentos sustancialmente del otro, esto es, en una forma que tiene una pureza óptica mayor que 95%.

65 El compuesto se puede usar, bajo la supervisión de profesionales cualificados, para inhibir los efectos no deseables del TNFα, NFκB y fosfodiesterasas. El compuesto puede ser administrado por vía oral, rectal o parenteral, solo o combinado con otros agentes terapéuticos, incluidos antibióticos, esteroides, etc., a un mamífero que necesite dicho tratamiento. Las formas de dosificación oral incluyen comprimidos, cápsulas, grageas y formas farmacéuticas compri-

midas de forma similar. Se pueden usar soluciones salinas isotónicas que contienen 20-100 mg/ml para administración parenteral, que incluyen las vías de administración intramuscular, intratecal, intravenosa e intraarterial. La administración rectal se puede realizar usando supositorios formulados con excipientes convencionales, como manteca de cacao.

Los regímenes de dosificación deben ser determinados en cada caso particular teniendo en cuenta la edad, peso y estado físico del paciente y la respuesta deseada, pero generalmente la dosis será de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg/día, según sea necesario, en una sola o en varias administraciones al día. En general, se puede copiar un régimen de tratamiento inicial de uno que se sabe es eficaz en interferir, por el compuesto de la presente invención, la actividad del TNF α en otras enfermedades mediadas por el TNF α . En los individuos tratados se debe comprobar regularmente el número de linfocitos T y la relación T4/T8 y/o realizar mediciones de viremia, como niveles de transcriptasa inversa o de proteínas víricas y/o la progresión de problemas asociados con enfermedades mediadas por citoquinas, como caquexia o degeneración muscular. Si no se observa defecto alguno después del régimen de tratamiento normal, entonces se incrementa la cantidad de agente administrado que interfiere la actividad de citoquinas, por ejemplo, un cincuenta por ciento por semana.

También se puede usar tópicamente el compuesto de la presente invención en el tratamiento o profilaxis de enfermedades tópicas mediadas o exacerbadas por una producción excesiva de TNF α , como enfermedades víricas, por ejemplo, las causadas por herpesvirus, conjuntivitis vírica, psoriasis, otras enfermedades y trastornos de la piel, etc.

También se puede usar el compuesto en veterinaria, en el tratamiento de mamíferos que necesiten prevención o inhibición de la producción de TNF α . Enfermedades mediadas por TNF α para ser tratadas terapéutica o profilácticamente en animales incluyen enfermedades como las indicadas anteriormente, pero en particular infecciones víricas. Ejemplos incluyen enfermedades causadas por el virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la anemia infecciosa equina, virus de la artritis caprina, virus visna y virus maedi así como otros lentivirus.

La inhibición de PDE III, PDE IV, TNF α y NF κ B por el compuesto de la presente invención puede ser ensayada convenientemente usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, inmunoensayo enzimático, radioinmunoensayo, inmunolectroforesis, marcaje de afinidad, etc., de los que son típicos los siguientes.

Ensayo inmunoenzimático (ELISA) de TNF α

Aislamiento de PBMC: Se obtuvo PBMC de donantes normales por centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Hypaque. Las células se cultivaron en RPMI suplementado con 10% de suero AB+, 2 mM de L-glutamina, 100 U/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomina.

Suspensiones de PBMC: Los fármacos se disolvieron en dimetil sulfóxido (Sigma Chemicals) y se hicieron diluciones adicionales en RPMI suplementado. La concentración final de dimetil sulfóxido en presencia o ausencia de fármaco en las suspensiones de PBMC fue 0,25% en peso. Los fármacos se ensayaron a diluciones semilogarítmicas, empezando a 50 mg/ml. Los fármacos se añadieron a PBMC (10^6 células/ml) en placas de 96 pocillos una hora antes de la adición de LPS.

Estimulación de las células: Se estimularon PBMC (10^6 células/ml) en presencia o ausencia de fármaco por tratamiento con 1 mg/ml de LPS de *Salmonella minnesota* R595 (List Biological Labs, Campbell, CA). Después las células se incubaron a 37°C durante 18-20 horas. Se recogieron los líquidos sobrenadantes en los que se ensayó inmediatamente el nivel de TNF α o se mantuvieron congelados a -70°C (durante no más de 4 días) hasta ser ensayados.

Determinación de TNF α : Se determinó la concentración de TNF α en los líquidos sobrenadantes con estuches de ensayo ELISA de TNF α humano (ENDOGEN, Boston, MA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La fosfodiesterasa puede ser determinada en modelos convencionales. Por ejemplo, usando el método de Hill y Mitchell, se cultivaron células U937 de la línea de células promonocíticas humanas hasta conseguir una concentración de 1×10^6 células/ml y se recogieron por centrifugación. Se lavó un aglomerado de 1×10^6 células con solución salina tamponada con fosfato y después se congeló a -70°C para su purificación posterior o se sometió inmediatamente a lisis en tampón de homogeneización frío [Tris-HCl 20 mM (pH 7,1), 2-mercaptoetanol 3 mM, cloruro magnésico 1 mM, etilenglicol-bis- β -aminoetil éter-N,N,N',N'-ácido tetraacético (EGTA) 0,1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1 μ M y leupeptina 1 tg/ml]. Las células se homogeneizaron con 20 sacudidas en un homogeneizador Dounce y por centrifugación se obtuvo el líquido sobrenadante que contenía la fracción citosólica. Después se cargó el líquido sobrenadante en una columna Sephacryl S-200 equilibrada en tampón de homogeneización. La fosfodiesterasa se eluyó en tampón de homogeneización a una velocidad de aproximadamente 0,5 ml/min y en las fracciones se ensayó la actividad de fosfodiesterasa $\pm$ rolipram. Las fracciones con actividad de fosfodiesterasa (sensibles a rolipram) se reunieron y se tomaron partes alícuotas para su uso posterior.

El ensayo de fosfodiesterasa se realiza de acuerdo con el procedimiento descrito por Hill y Mitchell. El ensayo se realiza en un volumen total de 100 μ l que contiene diversas concentraciones de los compuestos de ensayo, Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), cloruro magnésico 5 mM y cAMP 1 μ M, del que el 1% fue 3 H-cAMP. Las reacciones se incubaron a 30°C durante 30 minutos y se terminaron hirviendo durante 2 minutos. La cantidad de extracto que contenía fosfodiesterasa IV, usada en estos experimentos, se predetermina de modo que las reacciones estén dentro del

ES 2 315 435 T3

intervalo lineal y consuman menos del 15% del sustrato total. Una vez terminada la reacción, las muestras se enfrían rápidamente a 4°C y se tratan con 10 µl de veneno de víbora de 10 mg/ml durante 15 minutos a 30°C. Se elimina el sustrato no usado añadiendo 200 µl de una resina de intercambio de ion amonio cuaternario (AG1-X8, BioRad) durante 15 minutos. Después se centrifugan las muestras a 3.000 rpm durante 5 minutos y se toman 50 µl de la fase acuosa para el recuento. Cada punto de los datos se realiza por duplicado y la actividad se expresa como porcentaje con respecto al control. La IC₅₀ del compuesto se determina a partir de las curvas de dosis-respuesta de un mínimo de tres experimentos independientes.

Los ejemplos siguientes sirven para tipificar más la naturaleza de esta invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la invención, que queda definida sólo por las reivindicaciones adjuntas.

Los ejemplos 1 a 9 y 11 a 30 son ejemplos de referencia y no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

3,3-bis(3,4-Dimetoxifenil)acrilonitrilo

(A) *3,4,3',4'-Tetrametoxibenzofenona*

Se añadió cloruro de aluminio (2,20 g, 16,5 mmol) a una solución de veratrol (2,07 g, 15,0 mmol) en 30 ml de cloruro de metileno, agitada y enfriada en un baño de hielo y bajo una atmósfera de nitrógeno. Se originó una ligera exotermia. Se añadió después a la mezcla de reacción cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo (3,01 g, 15,0 mmol) y 20 ml de cloruro de metileno. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y después se mantuvo a reflujo durante 3,5 horas y después se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se vertió la mezcla de reacción en 50 ml de agua helada y se agitó durante 15 minutos. Se extrajo esta mezcla con cloruro de metileno (2x25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron *in vacuo* dando el producto bruto en forma de un sólido de color marrón. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo/cloruro de metileno 4/96) dando 2,97 g del producto en forma de un polvo de color blanco (rendimiento 66%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,4 (m, 4H), 6,91 (m, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,95 (s, 6H).

RMN-¹³C (DMSO-d₆) δ: 194,4, 152,5, 148,8, 130,7, 124,7, 112,2, 109,7, 56,0.

Análisis calculado para C₁₇H₁₈O₅:

Teórico	C 67,54	H 6,00
Encontrado	C 67,42	H 6,03.

(B) *3,3-bis(3',4'-Dimetoxifenil)acrilonitrilo*

Se añadió gota a gota con una jeringa 0,8 ml de cianometilfosfonato de dietilo a una suspensión de hidruro sódico (5,0 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano, agitada y enfriada en un baño de hielo. Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y después se añadió 3,4,3',4'-tetrametoxibenzofenona (1,51 g, 5,00 mmol) y 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 5 días y después se cortó con 100 ml de agua. Después se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (50 y 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron dando el producto bruto en forma de un aceite. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea dando el producto en forma de una cera de color blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,95 (br m, 6H), 5,57 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

RMN-¹³C (DMSO-d₆) δ: 162,4, 151,0, 150,5, 148,8, 148,5, 131,8, 129,5, 123,2, 122,2, 118,6, 112,7, 111,4, 110,7, 110,7, 91,9, 56,0, 55,9, 55,9.

Ejemplo 2

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)acrilonitrilo cis y trans

(A) *3,4-Dimetoxi-3-etoxi-4-metoxibenzofenona*

Se añadió cloruro de oxalilo (0,44 ml, 5,0 mmol) y 2 gotas de N,N-dimetil-formamida a una suspensión de ácido 3-etoxi-4-metoxibenzoico (0,98 g, 5,0 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno, agitada y enfriada en un baño de hielo. La mezcla resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos, tiempo en el que se formó una solución. La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió veratrol (0,64 ml, 5,0 mmol) y después cloruro

ES 2 315 435 T3

de aluminio (0,73 g, 5,5 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se siguió la reacción por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (columna Nova-Pak/C-8 de Waters, 3,9x150 mm, 4 μ m, 1 ml/min, acrilonitrilo/ácido fosfórico acuoso del 0,1% 35/65) y después de 37 horas se había completado la reacción. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de hielo, se agitó durante 30 minutos y después se extrajo con cloruro de metileno (3x20 ml). Los extractos en cloruro de metileno se lavaron sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso (30 ml), agua (2x50 ml) y salmuera (50 ml). Después la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró *in vacuo* dando 1,05 g de un sólido de color marrón. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 5% de acetato de etilo/cloruro de metileno) y después el producto resultante se secó *in vacuo* (60°C, <1 mm de Hg) dando 0,8 g del producto (rendimiento 51%).

P.f. 122-124,5°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 7,48-7,34 (m, 4H), 6,98-6,86 (m, 2H), 4,16 (q, J=7 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,49 (t, J=7 Hz, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ : 194,4, 152,8, 152,5, 148,8, 148,0, 130,7, 130,6, 124,6, 124,5, 113,5, 112,2, 109,9, 109,7, 64,3, 55,9, 55,9, 14,6.

HPLC (columna Nova-Pak/C-8 de Waters, 3,9x150 mm, 4 μ m, 1 ml/min, acrilonitrilo/ácido fosfórico acuoso del 0,1% 35/65, 8 min): 99%.

Análisis calculado para C₁₈H₂₀O₅:

Teórico	C 68,34	H 6,37
Encontrado	C 68,56	H 6,51.

(B) 3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)acrilonitrilo *cis* y *trans*

Se añadió una solución 1,3M de hexametildisilazida de litio (4,2 ml, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano a una solución de cianometilfosfonato de dietilo (0,9 ml, 5,5 mmol) agitada y enfriada en un baño de hielo. La solución se calentó hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y después se añadió una suspensión de 3,4-dimetoxi-3-etoxi-4-metoxibenzofenona (1,58 g, 5,00 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas y después se cortó con 100 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (2x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron *in vacuo* dando el producto bruto en forma de un aceite de color naranja. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 3% de acetato de etilo/cloruro de metileno) y después se recrystalizó en hexano/etilo. Después el producto resultante se secó *in vacuo* (40°C, <1 mm de Hg) dando 0,6 g de un sólido de color blanco (rendimiento 35%).

P.f. 103-106°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 7,10-6,75 (m, 6H), 5,55 (s, 1H), 4,17-3,76 (m, 1H), 1,54-1,36 (m, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ : 162,5, 151,0, 150,8, 150,5, 148,8, 148,6, 148,1, 147,8, 131,9, 131,7, 129,6, 129,5, 123,2, 123,1, 122,1, 122,0, 118,6, 114,2, 112,9, 112,8, 111,4, 110,9, 110,9, 110,7, 110,7, 91,8, 64,5, 56,0, 55,9, 14,6.

HPLC (columna Nova-Pak/C-8 de Waters, 3,9x150 mm, 4 μ m, 1 ml/min, acrilonitrilo/ácido fosfórico acuoso del 0,1% 35/65, 8 min): 100%.

Análisis calculado para C₂₀H₂₁NO₄:

Teórico	C 70,78	H 6,24	N 4,13
Encontrado	C 70,62	H 6,21	N 4,07.

Ejemplo 3

3-Fenilacetato de 3-(3,4-dimetoxifenilo)

(A) 3,4-Dimetoxibenzofenona

Se preparó 3,4-dimetoxibenzofenona de manera análoga a la 3,4,3',4'-tetrametoxibenzofenona usando veratrol (2 ml, 15 mmol), cloruro de aluminio (2,2 g, 16,5 mmol) y cloruro de benzoílo (1,8 ml, 15,5 mmol). La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 3% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 3,44 g del producto en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 93%).

ES 2 315 435 T3

P.f. 99-100°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,82-7,30 (m, 7H), 6,95-6,85 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 195,5, 153,0, 149,0, 138,2, 131,8, 130,2, 129,6, 128,1, 125,4, 112,1, 109,7, 56,0, 56,0.

Análisis calculado para C₁₅H₁₄O₃:

Teórico	C 74,36	H 5,82
Encontrado	C 74,21	H 6,01.

(B) 3-Fenilacetato de 3-(3,4-dimetoxifenilo) (isómeros E y Z)

Se preparó 3-fenilacetato de 3-(3,4-dimetoxifenilo) de manera análoga al 3,3-bis(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 3,4-dimetoxibenzofenona (4,8 g, 20 mmol), fosfonoacetato de trimetilo (4,1 g, 22 mmol) y hexametildisilazida de litio (1M, 22 ml, 22 mmol) con un tiempo de reacción de 138 horas a reflujo. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 1% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 14,39 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un aceite (rendimiento 73%). Los isómeros se separaron por una purificación adicional (gel de sílice, 1% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando muestras puras de cada uno de los isómeros.

Isómero 1:

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,40-7,36 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 166,5, 156,9, 150,4, 148,7, 138,9, 133,4, 129,1, 128,1, 128,0, 127,8, 122,1, 114,9, 110,8, 110,6, 55,9, 55,8, 51,1.

Análisis calculado para C₁₈H₁₈O₄:

Teórico	C 72,47	H 6,08
Encontrado	C 72,08	H 6,11.

Isómero 2:

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,35-7,32 (m, 5H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 166,6, 156,7, 149,2, 148,3, 141,2, 131,1, 129,4, 128,5, 128,3, 122,4, 116,4, 112,7, 110,4, 55,8, 55,7, 51,2.

Análisis calculado para C₁₈H₁₈O₄:

Teórico	C 72,47	H 6,08
Encontrado	C 72,28	H 5,94.

Ejemplo 4

3-Fenil-3-(3'-eto-4-metoxifenil)acrilamida (isómeros E y Z)

Se preparó la acrilamida de manera análoga al 3,3-bis(3,4-dimetoxi-fenil)acrilonitrilo usando 3-eto-4-metoxibenzofenona (0,3 g, 1,2 mmol), metilfosfonato de dietilcarbamoilo (0,25 g, 1,3 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 1 ml, 1,3 mmol) con un tiempo de reacción de 54 horas a reflujo. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 45% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 0,06 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un aceite (rendimiento 17%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,54-7,19 (m, 10H), 7,00-6,65 (m, 6H), 6,34 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,16 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,60-1,33 (m, 6H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 168,7, 168,6, 150,8, 150,4, 149,7, 148,4, 148,0, 140,7, 138,2, 133,0, 130,2, 129,2, 129,1, 128,8, 128,3, 128,0, 121,9, 121,6, 120,0, 113,7, 111,9, 111,4, 110,8, 64,4, 64,3, 55,9, 14,6.

ES 2 315 435 T3

Análisis calculado para $C_{18}H_{19}NO_3 \cdot 0,35H_2O$:

Teórico	C 71,19	H 6,54	N 4,61
Encontrado	C 71,19	H 6,68	N 4,45.

Ejemplo 5

1-(3,4-Dimetoxifenil)-1-fenilprop-1-eno (isómeros E y Z)

Se preparó 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-fenilprop-1-eno de manera análoga al metil-3,3-bis(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 3,4-dimetoxibenzofenona (3 g, 12,4 mmol), bromuro de etiltrifenilfosfonio (5,1 g, 13,6 mmol) y hexametildisilazida de litio (1M, 13,6 ml, 13,6 mmol) con un tiempo de reacción de 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 10% de hexano/cloruro de metileno) dando 1,3 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 41%).

P.f. 72-73°C.

RMN- 1H ($CDCl_3$) δ : 7,40-6,80 (m, 16H), 6,16-6,08 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 12H), 1,97-1,73 (m, 6H).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 148,6, 148,5, 148,1, 147,8, 142,9, 142,3, 142,0, 140,0, 136,0, 132,5, 129,9, 128,0, 128,0, 127,1, 126,7, 126,6, 123,8, 122,6, 122,5, 119,8, 113,6, 110,8, 110,7, 110,4, 55,8, 55,8, 55,7, 15,7, 15,5.

Análisis calculado para $C_{17}H_{18}O_2$:

Teórico	C 80,28	H 7,13
Encontrado	C 79,94	H 7,12.

Ejemplo 6

1-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)prop-1-eno (isómeros E y Z)

Se preparó 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)prop-1-eno de manera análoga al metil-3,3-bis(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 3,4-dimetoxi-3'-etoxi-4'-metoxibenzofenona (1,6 g, 5 mmol), bromuro de etiltrifenilfosfonio (2,04 g, 5,5 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 4,2 ml, 5,5 mmol) con un tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 10% de hexano/cloruro de metileno) dando 0,8 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 49%).

P.f. 65,5-68°C.

RMN- 1H ($CDCl_3$) δ : 6,95-6,65 (m, 12H), 6,14-6,00 (m, 2H), 4,11-3,78 (m, 22H), 1,86-1,74 (m, 6H), 1,50-1,36 (m, 6H).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 148,5, 148,4, 148,1, 147,7, 141,8, 141,7, 136,1, 136,0, 132,6, 132,5, 122,5, 122,3, 119,7, 114,7, 113,1, 111,9, 111,0, 110,7, 110,4, 55,9, 55,8, 55,8, 55,7, 15,7, 14,7.

Análisis calculado para $C_{20}H_{24}O_4$:

Teórico	C 73,15	H 7,37
Encontrado	C 73,33	H 7,39.

Ejemplo 7

1-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)but-1-eno (isómeros E y Z)

Se preparó 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)but-1-eno de manera análoga al metil-3,3-bis(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 3,4-dimetoxi-3'-etoxi-4'-metoxibenzofenona (1 g, 3,2 mmol), bromuro de propiltrifenilfosfonio (1,34 g, 3,5 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 2,7 ml, 3,5 mmol) con un tiempo de reacción de 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, cloruro de metileno) seguida de una destilación Kugelrohr dando 0,77 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un aceite (rendimiento 71%).

ES 2 315 435 T3

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 6,92-6,65 (m, 12H), 6,02-5,89 (m, 2H), 4,12-3,96 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,22-2,04 (m, 4H), 1,51-1,38 (m, 6H), 1,14-0,98 (m, 6H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 148,5, 148,1, 147,8, 147,7, 140,4, 140,4, 136,0, 135,9, 133,0, 132,9, 130,1, 130,0, 122,2, 119,8, 114,6, 113,1, 112,0, 111,0, 110,7, 110,4, 64,3, 64,2, 55,9, 23,2, 14,8, 14,7.

Análisis calculado para C₂₁H₂₆O₄:

Teórico	C 73,66	H 7,65
Encontrado	C 73,32	H 7,26.

Ejemplo 8

3-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-fenilacrilonitrilo (isómeros E y Z)

Se preparó 3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-fenilacrilonitrilo de manera análoga al 3,3-bis(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 3-etoxi-4-metoxibenzofenona (1,3 g, 5 mmol), cianometilfosfonato de dietilo (0,9 ml, 5,5 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 4,2 ml, 5,5 mmol) con un tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, cloruro de metileno) dando 1,35 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 96%).

P.f. 74-77°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,50-7,24 (m, 10H), 7,07-6,75 (m, 6H), 5,67 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,15-3,95 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,50-1,36 (m, 6H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 162,8, 162,7, 151,4, 150,9, 148,1, 147,9, 147,1, 139,3, 137,1, 131,3, 130,2, 129,9, 129,5, 129,3, 128,6, 128,5, 128,4, 123,1, 122,0, 118,3, 118,2, 113,9, 112,5, 110,9, 93,3, 92,9, 64,4, 55,9, 55,9, 14,6.

Análisis calculado para C₁₈H₁₇NO₂:

Teórico	C 77,40	H 6,13	N 5,01
Encontrado	C 77,14	H 6,06	N 4,75.

Ejemplo 9

3-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-fenilpropionitrilo

Se añadió en porciones 0,5 g de catalizador (10% de paladio sobre carbono) a una solución de 3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-fenilacrilonitrilo (0,9 g, 3,2 mmol) en una mezcla de etanol y acetato de etilo (20 ml/30 ml). Se hidrógeno la mezcla en un aparato Parr-Shaker durante 12 días a una presión de hidrógeno de 379-414 kPa. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró *in vacuo* dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 4% de hexano/cloruro de metileno) dando 0,15 g del producto en forma de un aceite (rendimiento 15%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,40-7,16 (m, 5H), 6,88-6,78 (m, 3H), 4,32 (t, J=7,5 Hz, 1H), 4,03 (q, J=7 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,00 (d, J=7,5 Hz, 2H), 1,42 (t, J=7 Hz, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 148,7, 148,5, 141,5, 133,7, 128,8, 127,4, 127,3, 119,5, 118,5, 112,7, 111,6, 64,4, 55,9, 46,7, 24,5, 14,7.

Análisis calculado para C₁₈H₁₇NO₂:

Teórico	C 76,84	H 6,81	N 4,98
Encontrado	C 76,53	H 6,92	N 4,95.

ES 2 315 435 T3

Ejemplo 10

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(3',5'-dimetoxifenil)acrilonitrilo (isómeros E y Z)

(A) 3,4,3',5'-Tetrametoxibenzofenona

Se preparó 3,4,3',5'-tetrametoxibenzofenona de manera análoga a la 4-(3,4-dimetoxibenzoil)piridina usando butil-litio (2,5M, 9 ml, 22 mmol), 4-bromoveratrol (2,9 ml, 20 mmol) y 3,5-dimetoxibenzonitrilo (3,75 g, 23 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, cloruro de metileno) dando 1,54 g del producto (rendimiento 26%).

P.f. 107-110°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,53-7,39 (m, 2H), 6,95-6,84 (m, 3H), 6,70-6,60 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 6H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 195,0, 160,4, 153,0, 148,9, 140,1, 130,0, 125,4, 112,0, 109,7, 107,5, 104,1, 56,0, 55,5.

Análisis calculado para C₁₇H₁₈O₅:

Teórico	C 67,54	H 6,00
Encontrado	C 67,38	H 5,96.

(B) 3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(3',5'-dimetoxifenil)acrilonitrilo

Se preparó 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3',5'-dimetoxifenil)acrilonitrilo de manera análoga al metil-3,3-bis(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 3,4,3',5'-tetrametoxibenzofenona (0,7 g, 2,3 mmol), cianometilfosfonato de dietilo (0,42 ml, 2,5 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 1,9 ml, 2,5 mmol) con un tiempo de reacción de 60 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 1% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 0,66 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 81%).

P.f. 88-90°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,10-6,80 (m, 6H), 6,61-6,40 (m, 6H), 5,66 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 6H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 162,7, 162,5, 160,7, 160,6, 151,1, 150,6, 148,8, 148,5, 141,3, 138,9, 131,1, 129,2, 123,2, 122,1, 118,2, 118,0, 112,6, 110,9, 110,7, 110,7, 107,6, 107,0, 102,1, 102,0, 93,4, 93,1, 56,0, 55,9, 55,5, 55,4.

Análisis calculado para C₁₉H₁₉NO₄:

Teórico	C 70,14	H 5,89	N 4,30
Encontrado	C 70,33	H 5,89	N 4,03.

Ejemplo 11

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(3'-nitrofenil)acrilonitrilo

(A) 3,4-Dimetoxi-3'-nitrobenzofenona

Se añadió cloruro de aluminio (2,93 g, 22 mmol) a una solución de veratrol (2,55 ml, 20 mmol) en cloruro de metileno (30 ml), agitada y enfriada en un baño de hielo y bajo una atmósfera de nitrógeno. Se originó una ligera exotermia. Se añadió a la mezcla resultante cloruro de 3-nitrobenzoil (3,8 g, 20 mmol) en 30 ml de cloruro de metileno. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó hasta conseguir reflujo. Después de 5 horas a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. Después la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua helada y se agitó durante 20 minutos. Esta mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3x60 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró *in vacuo* dando el producto bruto en forma de un sólido de color verde. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, cloruro de metileno) dando 2,21 g del producto en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento 39%).

P.f. 133-135°C.

ES 2 315 435 T3

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,64-8,56 (m, 1H), 8,49-8,39 (m, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,76-7,65 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,00-6,87 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 192,8, 153,8, 149,4, 147,9, 139,7, 135,2, 129,5, 128,9, 126,2, 125,6, 124,4, 111,8, 110,0, 56,2, 56,1.

Análisis calculado para C₁₅H₁₃NO₅:

Teórico	C 62,72	H 4,56	N 4,88
Encontrado	C 62,74	H 4,59	N 4,89.

(B) 3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(3'-nitrofenil)acrilonitrilo

Se preparó 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3'-nitrofenil)acrilonitrilo de manera análoga al metil-3,3-bis(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 3,4-dimetoxi-3'-nitrobenzofenona (1,44 g, 5 mmol), cianometilfosfonato de dietilo (0,91 ml, 5,5 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 4,2 ml, 5,5 mmol) con un tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 3% de hexano/cloruro de metileno) dando 1,12 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento 72%).

P.f. 117,5-120°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,40-8,17 (m, 4H), 7,90-7,55 (m, 4H), 7,08-6,89 (m, 6H), 5,84 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 160,2, 160,1, 151,7, 151,1, 149,2, 148,3, 148,2, 141,0, 138,8, 135,4, 134,4, 129,9, 129,7, 129,7, 128,1, 124,8, 124,6, 124,4, 123,3, 123,1, 122,3, 117,4, 117,3, 112,3, 111,0, 110,4, 95,7, 94,8, 56,0, 55,9.

Análisis calculado para C₁₇H₁₄N₂O₄:

Teórico	C 65,80	H 4,55	N 9,03
Encontrado	C 65,57	H 4,64	N 8,92.

Ejemplo 12

3-(3'-Aminofenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo (isómeros E y Z)

Se añadió 0,1 g de catalizador (10% de paladio sobre carbono) a una solución de 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3'-nitrofenil)acrilonitrilo (0,7 g, 2,3 mmol) en 40 ml de acetato de etilo. La mezcla se hidrógeno en un aparato Parr-Shaker durante 2,5 horas a una presión de hidrógeno de 379-414 kPa. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró *in vacuo* dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 15% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 0,25 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento 56%).

P.f. 100-101°C).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,30-6,59 (m, 14H), 5,63 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 163,1, 162,9, 151,1, 150,5, 148,8, 148,7, 146,5, 146,4, 140,4, 138,2, 131,5, 129,5, 129,5, 129,4, 123,2, 122,1, 119,9, 119,0, 118,4, 118,2, 116,8, 116,6, 115,9, 115,0, 112,7, 111,0, 110,7, 93,3, 92,7, 56,1, 56,0, 55,9.

Análisis calculado para C₁₇H₁₆N₂O₃:

Teórico	C 72,84	H 5,75	N 9,99
Encontrado	C 72,48	H 6,05	N 9,58.

ES 2 315 435 T3

Ejemplo 13

3,4-Dimetoxi-3'-aminobenzofenona

5 Se añadió 0,05 g de catalizador (10% de paladio sobre carbono) a una solución de 3,4-dimetoxi-3'-nitrobenzofenona (0,5 g, 1,7 mmol) en 40 ml de acetato de etilo. La mezcla se hidrógeno en un aparato Parr-Shaker durante 1,5 horas a una presión de hidrógeno de 379-414 kPa. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró *in vacuo* dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 10% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 0,17 g del producto en forma de un sólido de color
10 amarillo (rendimiento 38%).

P.f. 157-175°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,56-6,80 (m, 7H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

15 RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 195,7, 152,9, 148,9, 146,4, 139,3, 130,3, 128,9, 125,4, 120,1, 118,4, 115,6, 112,1, 109,7, 56,0, 56,0.

Análisis calculado para C₁₅H₁₅NO₃:

20

Teórico	C 70,02	H 5,88	N 5,44
Encontrado	C 70,00	H 6,10	N 5,13.

25 Ejemplo 14

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(4-nitrofenil)acrilonitrilo (isómeros E y Z)

30 (A) 3,4-Dimetoxi-4'-nitrobenzofenona

Se preparó 3,4-dimetoxi-4'-nitrobenzofenona de manera análoga a la 3,4-dimetoxi-3'-nitrobenzofenona usando veratrol (3,8 ml, 30 mmol), cloruro de aluminio (4,4 g, 33 mmol) y cloruro de 4-nitrobenzoílo (5,7 g, 30 mmol) con un tiempo de reacción de 38 horas a reflujo. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 4% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 1,69 g del producto en forma de un sólido de color blanco
35 (rendimiento 78%).

P.f. 172-173°C.

40 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,43-8,31 (m, 2H), 7,97-7,86 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,00-6,89 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 193,4, 153,8, 149,4, 149,3, 143,8, 130,2, 130,0, 125,8, 123,4, 111,7, 109,9, 56,1, 56,0.

45 Análisis calculado para C₁₅H₁₃NO₅:

Teórico	C 62,72	H 4,56	N 4,88
Encontrado	C 62,49	H 4,68	N 4,86.

50 (B) 3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(4'-nitrofenil)acrilonitrilo

Se preparó 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4'-nitrofenil)acrilonitrilo de manera análoga al metil-3,3-bis(3',4'-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 3,4-dimetoxi-4'-nitrobenzofenona (4 g, 14 mmol), cianometilfosfonato de dietilo (2,5 ml, 15,4 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 11,8 ml, 15,4 mmol) con un tiempo de reacción de 17 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 3% de hexano/cloruro de metileno) dando 2,38 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento 55%).
55

60 P.f. 117,5-120°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,40-8,20 (m, 4H), 7,70-7,46 (m, 4H), 7,06-6,75 (m, 6H), 5,84 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

65 RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 160,3, 151,7, 151,1, 149,2, 148,9, 148,7, 148,5, 148,5, 143,5, 130,6, 129,9, 129,6, 128,2, 123,7, 123,1, 122,2, 117,4, 117,3, 112,3, 111,0, 110,5, 96,2, 94,9, 56,0, 56,0.

ES 2 315 435 T3

Análisis calculado para $C_{17}H_{14}N_2O_4$:

Teórico	C 65,80	H 4,55	N 9,03
Encontrado	C 65,45	H 4,66	N 8,82.

Ejemplo 15

3-(4-Aminofenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo

Se preparó 3-(4-aminofenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo de manera análoga al 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3-aminofenil)acrilonitrilo usando 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-nitrofenil)acrilonitrilo (1,24 g, 4 mmol) y 0,15 g de catalizador (10% de paladio sobre carbono) en 100 ml de acetato de etilo. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 5% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 0,19 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento 17%).

P.f. 150-152°C.

RMN- 1H ($CDCl_3$) δ : 7,38-6,56 (m, 14H), 5,51 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,97 (br s, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 162,8, 162,6, 150,8, 150,3, 148,8, 148,7, 148,5, 148,4, 132,4, 131,4, 130,1, 129,9, 129,5, 128,6, 126,7, 123,0, 122,1, 114,4, 114,3, 112,8, 111,6, 110,7, 90,3, 89,9, 56,0, 55,9.

Análisis calculado para $C_{17}H_{16}N_2O_3$:

Teórico	C 72,84	H 5,75	N 9,99
Encontrado	C 72,79	H 5,83	N 9,59.

Ejemplo 16

3,4-Dimetoxi-4'-aminobenzofenona

Se preparó 3,4-dimetoxi-4'-aminobenzofenona de manera análoga a la 3,4-dimetoxi-3'-aminobenzofenona usando 3,4-dimetoxi-4'-nitrobenzofenona (1 g, 3,5 mmol) y 0,1 g de catalizador (10% de paladio sobre carbono) en 110 ml de acetato de etilo. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 12% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 0,32 g del producto en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento 36%).

P.f. 189-191°C.

RMN- 1H ($CDCl_3$) δ : 7,80-7,62 (m, 2H), 7,45-7,29 (m, 2H), 6,96-6,80 (m, 1H), 6,75-6,61 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 194,2, 152,2, 150,5, 148,8, 132,6, 131,3, 128,0, 124,3, 113,6, 112,3, 109,7, 56,0.

Análisis calculado para $C_{15}H_{15}NO_3$:

Teórico	C 70,02	H 5,88	N 5,44
Encontrado	C 69,95	H 6,18	N 5,13.

Ejemplo 17

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(4-metilfenil)acrilonitrilo

(A) 3,4-Dimetoxi-4'-metilbenzofenona

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a la 3,4,3',4'-tetrametoxibenzofenona usando veratrol (3,9 ml, 28 mmol), cloruro de aluminio (4,1 g, 31 mmol) y cloruro de 4-metilbenzoílo (4,6 ml, 29 mmol) con un tiempo de reacción de 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 2% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 4,22 g del producto en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 59%).

P.f. 121,5-122°C.

ES 2 315 435 T3

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,70-7,67 (d, J=8 Hz, 2H), 7,48-7,26 (m, 4H), 6,91-6,88 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 195,1, 152,6, 148,8, 142,4, 135,3, 130,3, 129,8, 128,7, 125,0, 112,0, 109,6, 55,9, 55,8, 21,4.

Análisis calculado para C₁₆H₁₆O₃:

Teórico	C 74,98	H 6,29
Encontrado	C 74,84	H 6,43.

(B) 3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(4-metilfenil)acrilonitrilo

Se preparó 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-metilfenil)acrilonitrilo de manera análoga al metil-3,3-bis(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 3,4-dimetoxi-4'-metilbenzofenona (2,3 g, 9 mmol), cianometilfosfonato de dietilo (1,8 ml, 9,9 mmol) y hexametildisilazida de litio (1M, 9,9 ml, 9,9 mmol) con un tiempo de reacción de 22 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 1% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 1,83 g (rendimiento 73%) de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 73%).

P.f. 83,5-86,5°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,35-7,20 (m, 8H), 7,04-6,81 (m, 6H), 5,62 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,90, 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 162,7, 162,6, 160,0, 150,4, 148,8, 148,5, 140,6, 140,1, 136,3, 134,1, 131,6, 129,5, 129,2, 129,0, 128,5, 123,0, 122,1, 118,4, 118,3, 112,6, 111,1, 110,7, 92,6, 92,4, 55,9, 55,8, 21,3, 21,2.

Análisis calculado para C₁₈H₁₇NO₂:

Teórico	C 77,40	H 6,13	N 5,01
Encontrado	C 77,64	H 5,93	N 5,01

Ejemplo 18

3-(4-Bifenilil)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo

(A) 3,4-Dimetoxi-4'-fenilbenzofenona

Se preparó 3,4-dimetoxi-4'-fenilbenzofenona de manera análoga a la 3,4,3',4'-tetrametoxibenzofenona usando veratrol (2,4 g, 17 mmol), cloruro de aluminio (2,5 g, 19 mmol) y cloruro de 4-bifenilcarbonilo (4 g, 18 mmol) con un tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 2% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 3,86 g del producto en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 70%).

P.f. 103-104°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,88-7,84 (m, 2H), 7,73-7,64 (m, 4H), 7,52-7,40 (m, 5H), 6,93-6,90 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 194,9, 152,9, 148,9, 144,5, 139,8, 136,8, 130,2, 130,2, 128,8, 127,9, 127,1, 126,7, 125,2, 112,0, 109,7, 55,9, 55,9.

Análisis calculado para C₂₁H₁₈O₃:

Teórico	C 79,23	H 5,70
Encontrado	C 78,91	H 5,87.

(B) 3-(4-Bifenilil)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo

Se preparó 3-(4-bifenilil)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo de manera análoga al metil-3,3-bis(3',4'-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 3,4-dimetoxi-4'-metilbenzofenona (2,33 g, 7,32 mmol), cianometilfosfonato de dietilo (1,5 ml, 8,1 mmol) y hexametildisilazida de litio (1M, 8,1 ml, 8,1 mmol) con un tiempo de reacción de 22 horas. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, 1% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 1,76 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 70%).

ES 2 315 435 T3

P.f. 132,0-134°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,70-7,39 (m, 18H), 7,10-6,80 (m, 6H), 5,69 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 162,2, 151,1, 148,8, 148,6, 143,0, 142,6, 140,0, 137,9, 135,9, 131,4, 130,1, 129,3, 129,1, 128,8, 128,8, 127,9, 127,1, 127,0, 126,9, 126,0, 123,1, 122,2, 118,3, 112,6, 111,1, 110,7, 93,2, 92,9, 56,0, 55,9, 55,8.

Análisis calculado para C₂₃H₁₉NO₂:

Teórico	C 80,92	H 5,61	N 4,10
Encontrado	C 80,55	H 5,80	N 3,95.

Ejemplo 19

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(4'-fluorofenil)acrilonitrilo

Se preparó 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4'-fluorofenil)acrilonitrilo de manera análoga al metil-3,3-bis(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 3,4-dimetoxi-4'-fluorobenzofenona (1,3 g, 5 mmol), cianometilfosfonato de dietilo (0,91 ml, 5,5 mmol) y hexametildisilazida de litio (1M, 5,5 ml, 5,5 mmol) con un tiempo de reacción de 22 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, 1% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 2,38 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 55%).

P.f. 100-102°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,54-6,74 (m, 14H), 5,67 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 166,0, 165,6, 162,0, 161,6, 151,3, 150,7, 148,9, 148,7, 135,4, 135,4, 133,2, 133,1, 131,7, 131,6, 131,3, 130,7, 130,5, 129,2, 123,1, 122,1, 118,1, 118,0, 115,8, 115,8, 115,5, 115,4, 112,6, 111,0, 110,8, 93,4, 93,2, 56,0, 56,0, 55,9.

Análisis calculado para C₁₇H₁₄FNO₂:

Teórico	C 72,07	H 4,98	N 4,94
Encontrado	C 71,91	H 4,98	N 4,79.

Ejemplo 20

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-naft-2-ilacrilonitrilo (isómeros E y Z)

(A) 2-(3,4-Dimetoxibenzoil)naftaleno

Se preparó 2-(3,4-dimetoxibenzoil)naftaleno de manera análoga a la 3,4,3',4'-tetrametoxibenzofenona usando veratrol (2,6 ml, 20 mmol), cloruro de aluminio (2,9 g, 22 mmol) y cloruro de 2-naftóilo (3,9 g, 20 mmol) con un tiempo de reacción de 4 horas a reflujo. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 2,5% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 4,52 g del producto en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 77%).

P.f. 120-121,5°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,24 (s, 1H), 8,03-7,84 (m, 4H), 7,68-7,40 (m, 4H), 7,00-6,87 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 195,5, 153,0, 149,0, 135,5, 134,9, 132,2, 131,0, 130,4, 129,2, 128,1, 128,0, 127,8, 126,7, 125,9, 125,4, 112,2, 109,8, 56,1, 56,0.

Análisis calculado para C₁₉H₁₆O₃:

Teórico	C 78,06	H 5,52
Encontrado	C 77,73	H 5,69.

ES 2 315 435 T3

(B) 3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-naft-2-ilacrilonitrilo

Se preparó 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-naft-2-ilacrilonitrilo de manera análoga al 3,3-bis(3',4'-dimetoxifenil)acrilato de metilo usando 2-(3,4-dimetoxi-benzoil)naftaleno (2,9 g, 10 mmol), cianometilfosfonato de dietilo (1,8 ml, 11 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 8,5 ml, 11 mmol) con un tiempo de reacción de 1 hora a reflujo. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno) dando 2,93 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 93%).

P.f. 121-123°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,11-6,78 (m, 20H), 5,76 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 162,7, 162,7, 151,2, 150,6, 148,9, 148,7, 136,6, 134,5, 134,0, 133,8, 132,8, 131,5, 129,7, 129,4, 129,0, 128,6, 128,3, 128,1, 127,7, 127,7, 127,4, 127,2, 126,8, 126,6, 125,4, 123,2, 122,2, 118,4, 118,2, 112,7, 111,1, 110,8, 93,9, 93,4, 56,0, 56,0, 55,9.

Análisis calculado para C₂₁H₁₇NO₂:

Teórico	C 79,98	H 5,43	N 4,44
Encontrado	C 79,90	H 5,65	N 4,46.

Ejemplo 21

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(3,4-metilenodioxifenil)acrilonitrilo (isómeros E y Z)

(A) 1-(3,4-Dimetoxibenzoil)-3,4-metilenodioxibenceno

Se preparó 1-(3,4-dimetoxibenzoil)-3,4-metilenodioxibenceno de manera análoga a la 3,4,3',4'-tetrametoxibenzo-fenona usando veratrol (1,3 ml, 10 mmol), cloruro de aluminio (1,5 g, 11 mmol) y cloruro de piperoniloilo (1,9 g, 10 mmol) con un tiempo de reacción de 2,5 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 5% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 1,99 g del producto en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 69%).

P.f. 164-165°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,46-7,26 (m, 4H), 6,95-6,82 (m, 2H), 6,06 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 193,9, 152,7, 151,0, 148,9, 147,8, 132,4, 130,6, 126,1, 124,8, 112,2, 109,9, 109,7, 107,6, 101,7, 56,0, 56,0.

Análisis calculado para C₁₆H₁₄O₅:

Teórico	C 67,13	H 4,93
Encontrado	C 66,86	H 5,11.

(B) 3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(3,4-metilenodioxifenil)acrilonitrilo

Se preparó 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3,4-metilenodioxifenil)acrilonitrilo de manera análoga al metil-3,3-bis(3',4'-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 1-(3,4-dimetoxibenzoil)-3,4-metilenodioxibenceno (1,43 g, 5 mmol), cianometil-fosfonato de dietilo (0,91 ml, 5,5 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 4,2 ml, 5,5 mmol) con un tiempo de reacción de 1 hora a reflujo y 24 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, 2% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 0,79 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 51%).

P.f. 121-123°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,10-6,73 (m, 12H), 6,13-5,94 (m, 4H), 5,57 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 162,3, 151,0, 150,5, 149,6, 149,1, 148,8, 148,5, 147,9, 133,2, 131,6, 130,8, 129,4, 124,3, 123,5, 123,1, 122,1, 118,5, 118,3, 112,6, 111,1, 110,7, 109,9, 108,5, 108,2, 101,6, 101,5, 92,2, 92,2, 56,0, 55,9, 55,9.

ES 2 315 435 T3

Análisis calculado para $C_{18}H_{15}NO_4$:

Teórico	C 68,89	H 4,89	N 4,53
Encontrado	C 69,61	H 5,01	N 4,37.

Ejemplo 22

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-piridin-4-ilacrilonitrilo (isómeros E y Z)

(A) 4-(3,4-Dimetoxibenzoil)piridina

Se añadió lentamente y agitando una solución de butil-litio en hexano (2,5M, 9 ml, 22 mmol) a una solución de 4-bromoveratrol (2,9 ml, 20 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano a -70°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos se añadió a la mezcla de reacción una solución de 4-cianopiridina en 12 ml de tetrahidrofurano y se continuó agitando durante 45 minutos. Se calentó la reacción hasta -10°C y después se enfrió rápidamente con ácido clorhídrico (1N, 45 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se ajustó el pH a 12 con 50 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico del 10%. Se extrajo la mezcla con éter (3x50 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron *in vacuo* dando un sólido de color marrón. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 3% de metanol/cloruro de metileno) dando, después de secar *in vacuo* (60°C , 1 mm de Hg), 1,99 g del producto (rendimiento 39%).

P.f. $117-118^{\circ}\text{C}$.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 8,85-8,76 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ : 193,7, 153,9, 150,1, 149,3, 145,2, 128,7, 125,9, 122,6, 111,5, 109,9, 56,1, 56,0.

Análisis calculado para $C_{14}H_{13}NO_3$:

Teórico	C 69,12	H 5,39	N 5,76
Encontrado	C 69,05	H 5,39	N 5,85.

(B) 3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-piridin-4-ilacrilonitrilo

Se preparó 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-piridin-4-ilacrilonitrilo de manera análoga al metil-3,3-bis(3',4'-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 4-(3,4-dimetoxibenzoil)piridina (1 g, 4 mmol), cianometilfosfonato de dietilo (0,73 ml, 4,4 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 3,4 ml, 4,4 mmol) con un tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se suspendió en 10 ml de hexano. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con hexano y se secó al aire y después *in vacuo* dando 0,91 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 85%).

P.f. $116-125^{\circ}\text{C}$.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 8,80-8,63 (m, 4H), 7,40-7,20 (m, 4H), 7,04-6,74 (m, 6H), 5,81 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ : 160,1, 157,0, 151,6, 151,1, 150,3, 149,2, 148,9, 146,7, 144,9, 129,6, 127,8, 123,7, 123,1, 122,7, 122,1, 117,4, 117,1, 112,3, 111,0, 110,5, 96,1, 94,8, 56,0, 56,0.

Análisis calculado para $C_{16}H_{14}N_2O_2$:

Teórico	C 72,17	H 5,30	N 10,52
Encontrado	C 72,35	H 5,43	N 10,47.

Ejemplo 23

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-piridin-2-ilacrilonitrilo(A) *2-(3,4-Dimetoxibenzoil)piridina*

Se preparó 2-(3,4-dimetoxibenzoil)piridina de manera análoga a la 4-(3,4-dimetoxibenzoil)piridina usando 2-cianopiridina. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 1% de metanol/cloruro de metileno) dando, después de secar *in vacuo* (60°C, 1 mm de Hg), 1,67 g del producto (rendimiento 34%).

P.f. 91,5-93°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,76-8,70 (m, 1H), 8,05-7,71 (m, 4H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,00-6,89 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 192,1, 155,7, 153,3, 148,7, 148,2, 136,9, 128,9, 126,7, 125,7, 124,4, 112,6, 109,8, 56,0, 55,9.

Análisis calculado para C₁₄H₁₃NO₃:

Teórico	C 69,12	H 5,39	N 5,76
Encontrado	C 68,96	H 5,47	N 5,66.

(B) *3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-piridin-2-ilacrilonitrilo*

Se preparó 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-piridin-2-ilacrilonitrilo de manera análoga al metil-3,3-bis(3',4'-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 2-(3,4-dimetoxi-benzoil)piridina (1 g, 4 mmol), cianometilfosfonato de dietilo (0,73 ml, 4,4 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 3,4 ml, 4,4 mmol) con un tiempo de reacción de 17 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 1% de metanol/cloruro de metileno) dando 0,8 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color marrón (rendimiento 75%). Los isómeros se separaron mediante una purificación adicional (gel de sílice, 10% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando muestras puras de cada uno de los isómeros.

Isómero 1

P.f. 125-126°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,75-8,65 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 1H), 7,41-7,16 (m, 2H), 7,10-6,90 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 159,9, 154,9, 150,4, 149,9, 148,9, 136,7, 128,0, 124,6, 124,1, 122,6, 118,1, 112,4, 111,1, 97,8, 56,1, 56,0.

Análisis calculado para C₁₆H₁₄N₂O₂:

Teórico	C 72,17	H 5,30	N 10,52
Encontrado	C 71,90	H 5,28	N 10,33.

Isómero 2

P.f. 134,5-135,5°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,82-8,70 (m, 1H), 7,88-7,76 (m, 1H), 7,60-7,34 (m, 2H), 6,94-6,80 (m, 3H), 5,82 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 160,8, 155,3, 151,2, 149,9, 149,0, 136,6, 130,2, 124,9, 124,3, 122,1, 117,6, 110,9, 95,4, 56,0.

Análisis calculado para C₁₆H₁₄N₂O₂:

Teórico	C 72,17	H 5,30	N 10,52
Encontrado	C 72,13	H 5,23	N 10,40.

ES 2 315 435 T3

Ejemplo 24

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(2-furil)acrilonitrilo (isómeros E y Z)

(A) 2-(3,4-Dimetoxibenzoil)furano

Se preparó 2-(3,4-dimetoxibenzoil)furano de manera análoga a la 3,4,3',4'-tetrametoxibenzofenona usando veratrol (1,3 ml, 10 mmol), cloruro de aluminio (1,5 g, 10 mmol) y cloruro de 2-furoilo (1,2 ml, 10 mmol) con un tiempo de reacción de 2 horas a reflujo. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 4% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 1,69 g del producto en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 78%).

P.f. 112-114°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,78-7,66 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,63-6,55 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 180,9, 153,0, 152,5, 148,9, 146,5, 129,8, 124,0, 119,6, 112,0, 111,7, 110,0, 56,0, 55,9.

Análisis calculado para C₁₃H₁₂O₄:

Teórico	C 67,23	H 5,21
Encontrado	C 67,09	H 5,21.

(B) 3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(2-furil)acrilonitrilo

Se preparó 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-furil)acrilonitrilo de manera análoga al metil-3,3-bis(3',4'-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 2-(3,4-dimetoxibenzoil)furano (0,87 g, 4 mmol), cianometilfosfonato de dietilo (0,73 ml, 4,4 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 3,4 ml, 4,4 mmol) con un tiempo de reacción de 3 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, 2% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 0,78 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento 76%).

P.f. 78-82°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,68-7,73 (m, 2H), 7,16-6,75 (m, 7H), 6,54-6,39 (m, 3H), 5,87 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 152,0, 150,7, 150,5, 150,4, 149,3, 148,8, 148,7, 148,7, 145,2, 145,0, 129,6, 126,7, 122,1, 121,6, 118,1, 118,0, 116,5, 115,6, 112,5, 112,1, 112,0, 111,5, 110,9, 110,8, 90,5, 90,2, 55,9, 55,9, 55,8.

Análisis calculado para C₁₅H₁₃NO₃:

Teórico	C 70,58	H 5,13	N 5,49
Encontrado	C 70,61	H 5,09	N 5,18.

Ejemplo 25

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-fenilacrilonitrilo (isómeros E y Z)

(A) 3,4-Dietilbenzofenona

Se añadió cloruro de aluminio (2,93 g, 22 mmol) a una solución agitada y enfriada en un baño de hielo de dietilbenceno (1,7 ml, 10 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se originó una ligera exotermia. Se añadió a la solución resultante cloruro de benzoilo (1,2 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar la temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en 60 ml de agua helada y se agitó durante 20 minutos. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (2x40 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron *in vacuo* dando el producto bruto en forma de un aceite de color naranja. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 2,5% de acetato de etilo/hexano) dando 1,22 g del producto en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 51%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,85-7,41 (m, 7H), 7,30-7,20 (m, 1H), 2,83-2,61 (m, 4H), 1,35-1,17 (m, 6H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 196,8, 147,0, 141,9, 138,1, 135,3, 132,1, 132,1, 130,1, 130,0, 128,1, 128,1, 25,6, 25,4, 15,1, 15,0.

ES 2 315 435 T3

Análisis calculado para $C_{17}H_{18}O$:

Teórico	C 85,67	H 7,61
Encontrado	C 85,38	H 7,42.

(B) 3-(3,4-Dietilfenil)-3-fenilacrilonitrilo

Se preparó 3-(3,4-dietilfenil)-3-fenilacrilonitrilo de manera análoga al metil-3,3-bis(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando 3,4-dietilbenzofenona (0,95 g, 4 mmol), cianometilfosfonato de dietilo (0,73 ml, 4,4 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 3,4 ml, 4,4 mmol) con un tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 8% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando un aceite que se agitó en hexano hasta que solidificó. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con hexano y se secó al aire y después *in vacuo* dando 0,6 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 57%).

P.f. 63-64°C.

RMN- 1H ($CDCl_3$) δ : 7,51-6,99 (m, 16H), 5,72 (s, 2H), 2,76-2,55 (m, 8H), 1,32-1,14 (m, 12H).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 163,3, 144,7, 142,2, 137,3, 136,5, 130,2, 129,8, 129,6, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 127,2, 126,2, 118,2, 93,9, 93,7, 25,5, 25,3, 15,2, 15,0.

Ejemplo 26

3-(3,4-Dietilfenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo

(A) 3',4'-Dietil-3,4-dimetoxibenzofenona

Se preparó 3',4'-dietil-3,4-dimetoxibenzofenona de manera análoga a la 3,4-dietilbenzofenona usando dietilbenzo (2,5 ml, 15 mmol), cloruro de aluminio (2,2 g, 16,5 mmol) y cloruro de 3,4-dimetoxibenzoílo (3 g, 15 mmol) con un tiempo de reacción de 3 horas a reflujo. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 1,5% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 0,84 g del producto en forma de un sólido de color naranja (rendimiento 20%).

P.f. 60-61°C.

RMN- 1H ($CDCl_3$) δ : 7,74-7,15 (m, 5H), 7,00-6,80 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,93-2,60 (m, 4H), 1,43-1,15 (m, 6H).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 195,5, 152,7, 148,8, 146,3, 141,7, 135,9, 130,6, 129,8, 128,0, 127,7, 125,1, 112,2, 109,7, 56,0, 25,6, 25,4, 15,1, 15,0.

Análisis calculado para $C_{19}H_{22}O_3$:

Teórico	C 76,48	H 7,43
Encontrado	C 76,53	H 7,34.

(B) 3-(3,4-Dietilfenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo

Se preparó 3-(3,4-dietilfenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo de manera análoga al metil-3,3-bis(3,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo usando (3',4'-dietil-3,4-dimetoxibenzofenona (0,51 g, 1,7 mmol), cianometilfosfonato de dietilo (0,31 ml, 1,9 mmol) y hexametildisilazida de litio (1,3M, 1,4 ml, 1,9 mmol) con un tiempo de reacción de 60 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, 1% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando un aceite que se agitó en hexano hasta que solidificó. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con hexano y se secó al aire y después *in vacuo* dando 0,31 g de una mezcla de los isómeros E y Z en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento 57%).

P.f. 78-82°C.

RMN- 1H ($CDCl_3$) δ : 7,30-6,75 (m, 12H), 5,61 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,80-2,59 (m, 8H), 1,35-1,14 (m, 12H).

ES 2 315 435 T3

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 163,0, 163,0, 151,0, 150,5, 148,8, 148,6, 144,6, 143,9, 142,1, 141,8, 136,8, 134,5, 131,9, 129,7, 128,6, 128,5, 128,2, 127,3, 126,3, 123,2, 122,2, 118,7, 118,6, 112,8, 111,3, 110,7, 92,5, 92,2, 56,1, 56,0, 25,5, 25,4, 25,4, 25,3, 15,3, 15,2, 15,0, 14,9.

5 Análisis calculado para C₂₁H₂₃NO₂:

Teórico	C 78,47	H 7,21	N 4,36
Encontrado	C 77,80	H 7,25	N 4,68.

10

Ejemplo 27

4-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-4-fenil-3-butan-2-ona

15

Se añadió una solución de fenil-litio en ciclohexiléter (1,8M, 2,6 ml, 4,6 mmol) a una suspensión de cianuro cuproso (0,21 g, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a -70°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 45 minutos se añadió lentamente a la mezcla de reacción una solución de 4-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-buten-2-ona (0,51 g, 2,3 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de 1 hora a -78°C se dejó calentar la mezcla hasta que alcanzara la temperatura ambiente. Después se cortó cuidadosamente la reacción añadiendo 10 ml de una solución acuosa de cloruro amónico. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron *in vacuo* dando 0,7 g del producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, 2% de acetato de etilo/hexano) dando 0,41 g del producto en forma de un aceite que solidificó (rendimiento 60%).

25

P.f. 57-58°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,31-7,13 (m, 5H), 6,83-6,69 (m, 3H), 4,48 (t, J=7,5 Hz, 1H), 4,03 (q, J=7 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,13 (d, J=7,5 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,41 (t, J=7 Hz, 3H).

30

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 207,0, 148,2, 148,0, 144,2, 136,4, 128,6, 127,6, 126,4, 119,4, 113,0, 111,5, 64,3, 55,9, 49,9, 45,6, 30,6, 14,8.

Análisis calculado para C₁₉H₂₂O₃:

35

Teórico	C 76,48	H 7,43
Encontrado	C 76,81	H 7,44.

40 Ejemplo 28

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(naft-1-il)acrilonitrilo

45

Se preparó 1-(3,4-dimetoxibenzoil)naftaleno de manera análoga a la 3,4,3',4'-tetrametoxibenzofenona usando veratrol (1,3 ml, 10 mmol), cloruro de aluminio (1,5 g, 11 mmol) y cloruro de 1-naftoilo (1,5 ml, 10 mmol) con un tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 2,5% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 1,85 g del producto en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 63%).

50

P.f. 92,5-94,5°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,06-7,84 (m, 3H), 7,80-7,39 (m, 5H), 7,31-7,21 (m, 1H), 6,84-6,74 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

55

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 196,6, 153,5, 149,0, 136,8, 133,6, 131,1, 130,9, 130,5, 128,2, 126,9, 126,7, 126,3, 126,3, 125,6, 124,3, 111,3, 109,7, 56,0, 55,9.

Análisis calculado para C₁₉H₁₆O₃:

60

Teórico	C 78,06	H 5,52
Encontrado	C 77,97	H 5,66.

Se preparó 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(naft-1-il)acrilonitrilo de una manera similar a la descrita en el ejemplo 20.

65

ES 2 315 435 T3

Ejemplo 29

3-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(2,5-diclorofenil)acrilonitrilo

Se preparó 2',5'-dicloro-3,4-dimetoxibenzofenona de manera análoga a la 3,4,3',4'-tetrametoxibenzofenona usando veratrol (2,15 ml, 15 mmol), cloruro de aluminio (2,2 g, 16,5 mmol) y cloruro de 2,5-diclorobenzóilo (1,9 ml, 15 mmol) con un tiempo de reacción de 3 horas a reflujo. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 2,5% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 3,88 g del producto en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 83%).

P.f. 129-130°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,65-7,56 (m, 1H), 7,41-7,12 (m, 4H), 6,89-6,81 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 191,1, 154,4, 149,6, 137,9, 132,0, 130,5, 128,7, 128,0, 125,7, 110,2, 56,1, 56,0.

Análisis calculado para C₁₅H₁₂Cl₂O₃:

Teórico	C 57,90	H 3,89
---------	---------	--------

Encontrado	C 57,58	H 3,87.
------------	---------	---------

Se preparó 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2,5-diclorofenil)acrilonitrilo de una manera similar a la descrita en el ejemplo 26 partiendo de 5'-dicloro-3,4-dimetoxibenzofenona.

Ejemplo 30

2',6',3,4-Tetrametoxibenzofenona

Se preparó 2',6',3,4-tetrametoxibenzofenona de manera análoga a la 3,4,3',4'-tetrametoxibenzofenona excepto que se usó veratrol (1,3 ml, 10 mmol), cloruro de aluminio (1,47 g, 11 mmol) y cloruro de 2,6-dimetoxibenzóilo (2,0 ml, 10 mmol) con un tiempo de reacción de 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 4% de acetato de etilo/cloruro de metileno) dando 2,11 g del producto en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 70%).

P.f. 128-129°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,66-7,60 (m, 1H), 7,40-7,20 (m, 2H), 6,88-6,79 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (s, 6H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 193,8, 157,4, 153,4, 148,9, 130,9, 130,5, 125,3, 118,0, 110,2, 109,9, 104,0, 55,9, 55,8.

Análisis calculado para C₁₇H₁₈O₅:

Teórico	C 67,54	H 6,00
---------	---------	--------

Encontrado	C 66,51	H 5,91.
------------	---------	---------

Se preparó 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2,6-dimetoxifenil)acrilonitrilo de una manera similar a la descrita en el ejemplo 10 partiendo de 2',6',3,4-tetrametoxibenzofenona.

Ejemplo 31

Se pueden preparar comprimidos que contienen cada uno 50 mg de ingrediente activo de la manera siguiente:

Constituyentes (para 1.000 comprimidos)

Ingrediente activo	50,0 g
--------------------	--------

Lactosa	50,7 g
---------	--------

Almidón de trigo	7,5 g
------------------	-------

ES 2 315 435 T3

	Polietilenglicol 6.000	5,0 g
	Talco	5,0 g
5	Estearato magnésico	1,8 g
	Agua desmineralizada	c.s.

10 En primer lugar, se fuerzan los ingredientes sólidos a través de un tamiz de 0,6 mm de malla. Después se mezclan el ingrediente activo, la lactosa, el talco, el estearato magnésico y la mitad del almidón. Se suspende la otra mitad del almidón en 40 ml de agua y se añade esta suspensión a una solución hirviendo del polietilenglicol en 100 ml de agua. Se añade la pasta resultante a las sustancias pulverulentas y se granula la mezcla, si fuera necesario con adición de agua. El granulado se seca durante una noche a 35°C, se fuerza a través de un tamiz de 1,2 mm de malla y se comprime formando comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro, cóncavos por ambas caras.

Ejemplo 32

20 Se pueden preparar comprimidos que contienen cada uno 100 mg de ingrediente activo de la manera siguiente:

Constituyentes (para 1.000 comprimidos)

	Ingrediente activo	100,0 g
25	Lactosa	100,0 g
	Almidón de trigo	47,0 g
30	Estearato magnésico	3,0 g

35 En primer lugar, se fuerzan todos los ingredientes sólidos a través de un tamiz de 0,6 mm de malla. Después se mezclan el ingrediente activo, la lactosa, el estearato magnésico y la mitad del almidón. Se suspende la otra mitad del almidón en 40 ml de agua y se añade esta suspensión al polietilenglicol en 100 ml de agua hirviendo. Se añade la pasta resultante a las sustancias pulverulentas y se granula mezcla, si fuera necesario con adición de agua. El granulado se seca durante una noche a 35°C, se fuerza a través de un tamiz de 1,2 mm de malla y se comprime formando comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro, cóncavos por ambas caras.

40 Ejemplo 33

Se pueden preparar comprimidos para chupar que contienen cada uno 75 mg de ingrediente activo de la manera siguiente:

45 Composición (para 1.000 comprimidos)

	Ingrediente activo	75,0 g
	Manitol	230,0 g
50	Lactosa	150,0 g
	Talco	21,0 g
55	Glicina	12,5 g
	Ácido esteárico	10,0 g
	Sacarina	1,5 g
60	Solución de gelatina del 5%	c.s.

65 En primer lugar, se fuerzan todos los ingredientes sólidos a través de un tamiz de 0,25 mm de malla. Después se mezclan el manitol y la lactosa, se granulan con adición de la solución de gelatina, se fuerzan a través de un tamiz de 2 mm de malla, se secan a 50°C y se fuerzan de nuevo a través de un tamiz de 1,7 mm de malla. Se mezclan cuidadosamente el ingrediente activo, la glicina y la sacarina, se añaden el granulado de lactosa, el ácido esteárico y el talco, se mezcla perfectamente todo y se comprime formando comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro, cóncavos por ambas caras y que tienen una ranura de ruptura en la cara superior.

ES 2 315 435 T3

Ejemplo 34

Se pueden preparar comprimidos que contienen cada uno 10 mg de ingrediente activo de la manera siguiente:

Composición (para 1.000 comprimidos)

Ingrediente activo	10,0 g
Lactosa	328,5 g
Almidón de maíz	17,5 g
Polietilenglicol 6.000	5,0 g
Talco	25,0 g
Estearato magnésico	4,0 g
Agua desmineralizada	c.s.

En primer lugar, se fuerzan los ingredientes sólidos a través de un tamiz de 0,6 mm de malla. Después se mezclan íntimamente el ingrediente activo, lactosa, talco, estearato magnésico y la mitad del almidón. Se suspende la otra mitad del almidón en 65 ml de agua y se añade esta suspensión a una solución hirviendo del polietilenglicol en 260 ml de agua. Se añade la pasta resultante a las sustancias pulverulentas y se mezcla y granula todo, si fuera necesario con adición de agua. El granulado se seca durante una noche a 35°C, se fuerza a través de un tamiz de 1,2 mm de malla y se comprime formando comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro, cóncavos por ambas caras y que tienen una muesca de ruptura en la cara superior.

Ejemplo 35

Se pueden preparar cápsulas de gelatina rellenas en seco que contienen cada una 100 mg de ingrediente activo de la manera siguiente:

Composición (para 1.000 comprimidos)

Ingrediente activo	100,0 g
Celulosa microcristalina	30,0 g
Laurilsulfato sódico	2,0 g
Estearato magnésico	8,0 g

Se tamiza el laurilsulfato sódico en el ingrediente activo a través de un tamiz de 0,2 mm de malla y se mezclan íntimamente estos dos componentes durante 10 minutos. Se añade después la celulosa microcristalina a través de un tamiz de 0,9 mm de malla y se mezcla íntimamente todo durante 10 minutos. Finalmente, se añade el estearato magnésico a través de un tamiz de 0,8 mm de malla y, después de mezclar durante 3 minutos, se introduce la mezcla en porciones de 140 mg en cápsulas de gelatina de tamaño 0 (alargadas).

Ejemplo 36

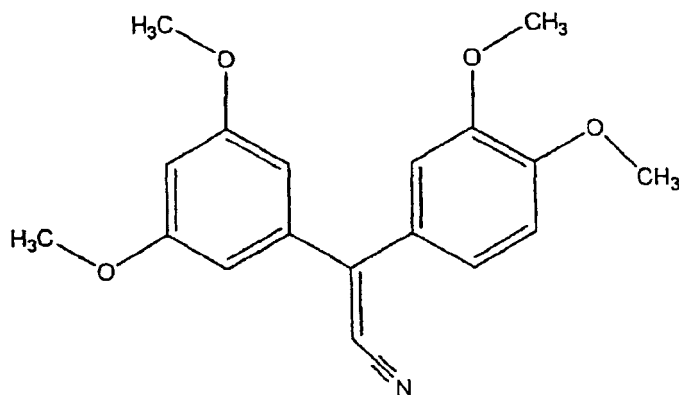
Se puede preparar una solución del 0,2% para inyección o infusión de la manera siguiente:

Ingrediente activo	5,0 g
Cloruro sódico	22,5 g
Tampón fosfato (pH 7,4)	200,0 g
Agua desmineralizada	c.s.p. 2.500,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en 1.000 ml de agua y se filtra a través de un microfiltro o se suspende en 1.000 ml de agua. Se añade la solución tampón y se completa con agua hasta 2.500 ml. Para preparar formas unitarias de dosificación, se introducen porciones de 1,0 ó 2,5 ml en ampollas de vidrio (que contienen cada una 2,0 ó 5,0 mg de ingrediente activo, respectivamente).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula



o un isómero óptico de este compuesto.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende sustancialmente el isómero (Z) o cis.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende sustancialmente el isómero (E) o trans.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una mezcla del isómero (Z) o cis y el isómero (E) o trans.

5. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para la reducción o inhibición de niveles no deseables de $TNF\alpha$ en un mamífero.

6. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento del shock séptico, sepsis, shock endotóxico, enfermedad de injerto frente a huésped, debilidad, shock hemodinámico y síndrome de sepsis, daño por reperfusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, fallo cardíaco congestivo, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedad autoinmune, artritis, artritis reumatoide, espondilits reumatoide, osteoartritis, otras dolencias artríticas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en enfermos de lepra, daños por radiaciones, asma, daño alveolar hiperóxico, SIDA e infección oportunista en enfermos de SIDA.

7. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para la reducción o inhibición de niveles no deseables de $NF\kappa B$ en un mamífero.

8. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para la reducción o inhibición de niveles no deseables de una fosfodiesterasa en un mamífero.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la fosfodiesterasa es fosfodiesterasa III (PDE III) o fosfodiesterasa IV (PDE IV).

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la fosfodiesterasa es PDE III.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la fosfodiesterasa es PDE IV.