



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 420**

51 Int. Cl.:

C07C 49/84 (2006.01)

C07C 49/835 (2006.01)

C07D 311/22 (2006.01)

A61K 31/12 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07C 45/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05758124 .1**

96 Fecha de presentación : **06.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1768945**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.04.2007**

54 Título: **Derivados de hidroxiacetofenona sustituidos.**

30 Prioridad: **06.07.2004 DE 10 2004 032 711**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.08.2009

73 Titular/es: **RIEMSER Arzneimittel AG.**
An der Wiek 7
17493 Greifswald - Insel Riems, DE

72 Inventor/es: **Quincoces Suarez, Jose Augustin;**
Peseke, Klaus y
Estrada Roger, Ernesto

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de hidroxiacetofenona sustituidos.

La invención se refiere a derivados de hidroxiacetofenona sustituidos que tienen propiedades antiproliferativas y antimicrobianas, a composiciones farmacéuticas que los contienen así como a un procedimiento para producirlos. Adicionalmente, los derivados de hidroxiacetofenona según la invención pueden servir de productos intermedios orgánicos para producir compuestos biológicamente activos.

El documento US 5.449.794 describe el efecto antibacteriano, antiviral o inmunoestimulante de derivados de benzopirano. Los documentos WO98/29404 y WO01/60359 también describen el uso de derivados de benzopirano.

La presente invención proporciona derivados de hidroxiacetofenona sustituidos, un procedimiento para producirlos, además de su uso en la producción de una composición farmacéutica antiproliferativa y antimicrobiana. Los derivados de hidroxiacetofenona según la invención pueden usarse adicionalmente como productos intermedios orgánicos para la producción de compuestos biológicamente activos.

Se omiten las desventajas del aislamiento/extracción de propóleos con su composición variable y localmente variada; los compuestos según la invención también están optimizados con respecto a su actividad.

Los compuestos nombrados en este documento son conocidos en la bibliografía como materiales de partida o productos intermedios.

La producción de 1-[2-(3-metilbut-2-eniloxi)fenil]etanona a partir de orto-hidroxiacetofenona en presencia de hidruro de sodio como base en dimetilsulfóxido se describe en Gazz. Chim. Ital. 1989, 119, 385-388. La desprotección electroquímica de 1-[2-(3-metilbut-2-eniloxi)fenil]etanona para formar orto-hidroxiacetofenona se describe en Tetrahedron 2002, 58(45), 9289-9296, y la desprotección catalizada por titanio se describe en Tetrahedron Letters 1999, 40 (46), 8121-8124.

La desprotección catalizada por triflato de iterbio de 1-[4-(3-metilbut-2-eniloxi)fenil]etanona para formar el derivado de fenol respectivo se describe en J. Org. Chem. 1998, 63(24), 9103-9104. La síntesis catalizada por ácido de 1-[4-(3-metilbut-2-eniloxi)fenil]etanona partiendo de 1-[(4-hidroxi)fenil]etanona y 2-metil-3-buten-2-ol se describe en Tetrahedron 2003, 59(27), 5091-5104.

La síntesis de varios derivados de chalcona se describe en el documento JP 54019948. Entre otras, la 1-[2,4-bis(3-metilbut-2-eniloxi)fenil]etanona también se usa como material de partida.

Mitsuo Takasugi, Takahiro Masuda, Phytochemistry, vol. 43, n° 5, 1996, páginas 1019-1021, desvela tres fitoalexinas relacionadas con 4'-hidroxiacetofenona preparados a partir de *Polymnia sonchifolia*.

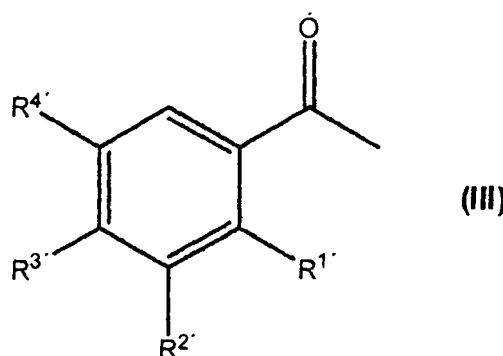
F. Tomás-Barberán y col. Phytochemistry, vol. 29, n° 4, 1990, páginas 1093-1095, desvelan compuestos de fenol antimicrobianamente activos preparados a partir de tres especies de *Helichrysum* española.

Rios, J. L. y col., Journal of Ethnopharmacology, vol. 33, n° 1, 1991, páginas 51-55, describen el aislamiento y la identificación de compuestos antibacterianos preparados a partir de *Helichrysum stoechas*.

Parmer, V. S. y col. Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 11, n° 6, 2003, páginas 913-929, trata la síntesis, caracterización y selección *in vitro* con respecto al efecto antiinvasivo de compuestos polifenólicos y heterocíclicos.

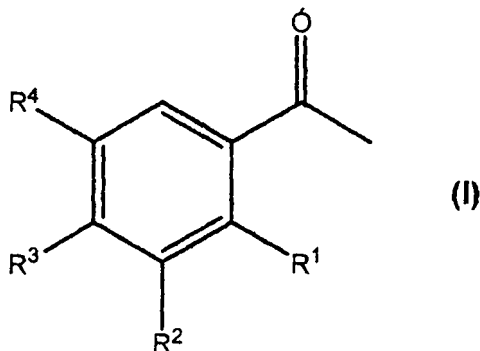
Parmer, V. S. y col. Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 5, n° 8, 1997, páginas 1609-1619, también trata del efecto antiinvasivo de alcaloides y polifenoles *in vitro*.

Los derivados de hidroxiacetofenona sustituidos de fórmula general III:



en la que $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, y $R^{4'}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo prenilo, un grupo 1,1-dimetilalilo o un grupo 3-metilbut-2-enilo, con la condición de que al menos uno de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, y $R^{4'}$ sea hidrógeno y que al menos uno de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, y $R^{4'}$ sea un grupo 3-metilbut-2-enilo,

pueden producirse haciendo reaccionar un derivado de hidroxiacetofenona de fórmula general I:



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son, independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo prenilo, un grupo 1,1-dimetilalilo o un grupo hidroxilo, con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sea hidrógeno y que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sea un grupo hidroxilo,

en presencia de una base, a una temperatura de reacción de 10 a 50°C, en un disolvente orgánico con un haluro de 3-metilbut-2-enilo de fórmula II:

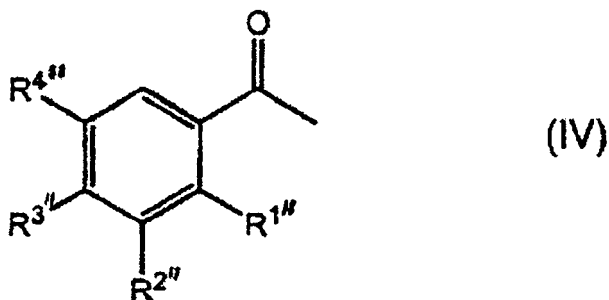


en la que X es cloro, bromo o yodo, [O-alilación según el procedimiento general 1 (PG1), véase también el siguiente esquema de fórmulas (1)].

Preferentemente, los compuestos de fórmula general III se producen según el PG1, en la que $R^{1'}$, y/o $R^{3'}$ es un grupo 3-metilbut-2-enilo, es decir, se producen a partir de compuestos de fórmula general I, en la que R^1 y/o R^3 es un grupo hidroxilo.

La O-alilación se realiza preferentemente en dimetilformamida (DMF) como disolvente a una temperatura de reacción de 20 a 40°C en presencia de la base carbonato de potasio (véase el PG1).

Entonces, los compuestos O-alilados de fórmula general III que se producen de esta forma pueden hacerse reaccionar según los procedimientos generales 2 ó 3 (PG2 o PG3) en N,N-dietilanolilina y a una temperatura de reacción de 160 a 220°C (preferentemente a reflujo) para formar los compuestos prenilados en C o alquilados en C correspondientes de fórmula general IV:



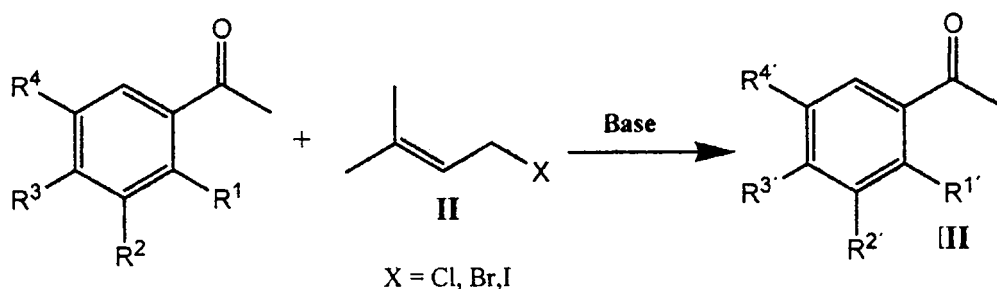
en la que $R^{1''}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$ y $R^{4''}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo prenilo, un grupo 1,1-dimetilalilo o un grupo hidroxilo, con la condición de que al menos uno de $R^{1''}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$ y $R^{4''}$ sea un grupo prenilo o un grupo 1,1-dimetilalilo y que al menos uno de $R^{1''}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$ y $R^{4''}$ sea un grupo hidroxilo [véase el siguiente esquema de fórmulas (2)].

Preferentemente, los compuestos de fórmula general IV se producen según el PG2 o PG3, en la que R^{1''} y/o R^{3''} es un grupo hidroxilo.

Los compuestos de fórmula general IV, en la que R^{1''} es un grupo hidroxilo, pueden hacerse reaccionar adicionalmente con al menos dos equivalentes en moles de oxiclورو de fósforo (POCl₃) en DMF a una temperatura de reacción de 40 a 50°C (preferentemente 45°C) para formar los derivados de 4-oxo-4H-cromen-3-carbaldehído respectivos de fórmula general V, en la que R^{2''}, R^{3''} y R^{4''} son, independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo prenilo, un grupo 1,1-dimetilalilo o un grupo hidroxilo, con la condición de que al menos un grupo de R^{2''}, R^{3''} y R^{4''} sea un grupo prenilo o un grupo 1,1-dimetilalilo [véase el siguiente esquema de fórmulas (3)].

Esquema de fórmulas 1

O-alilación de grupos hidroxilo fenólicos con bromuro de 3-metilbut-2-enilo



Productos de partida I

Ia (o-Hidroxiacetofenona)

R¹ = OH

R², R³, R⁴ = H

Ib (p-Hidroxiacetofenona)

R³ = OH

R⁴, R², R¹ = H

Ic (2,4-Dihidroxiacetofenona)

R¹, R³ = OH

R², R⁴ = H

Id (L2)

R¹ = OH

R², R³ = H

R⁴ = 3-metil-but-2-enilo

Ie (LMK3)

R¹ = OH

R² = 1,1-dimetilalilo

R³, R⁴ = H

Si (LP2)

R¹, R² = H

R³ = OH

Productos de reacción III

IIIa (L1): R^{1'} = 3-metil-but-2-eniloxi

R^{2'}, R^{3'}, R^{4'} = H

IIIb (LP1): R^{1'}, R^{2'}, R^{4'} = H

R^{3'} = 3-metil-but-2-eniloxi

IIIc (2,4O): R^{1'}, R^{3'} = 3-metil-but-2-eniloxi

R^{2'}, R^{4'} = H

IIId (L3): R^{1'} = 3-metil-but-2-eniloxi

R^{4'} = 3-metil-but-2-enilo

R^{2'}, R^{3'} = H

IIIe (LMK6): R^{1'} = 3-metil-but-2-eniloxi

R^{2'} = 1,1-dimetilalilo

R^{3'}, R^{4'} = H

IIIIf (LP3): R^{1'}, R^{2'} = H

R^{3'} = 3-metil-but-2-

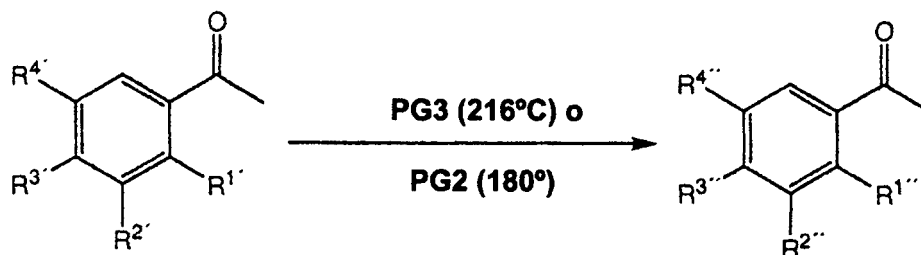
$R^4 = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

eniloxi

$R^{4'} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

Esquema de fórmulas 2

Transposición de Claisen de los éteres 3-metilbut-2-eniloxifenílicos



Éter 3-metil-but-2-eniloxifenílico III

Productos de reacción IV

IIIa (L1): $R^{1'} = 3\text{-metil-but-2-eniloxi}$ **IVa** (L2): $R^{1''} = \text{OH}$

$R^{2''}, R^{3''} = \text{H}$

$R^{2'}, R^{3'}, R^{4'} = \text{H}$

$R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

IIIb (LP1): $R^{1'}, R^{2'}, R^{4'} = \text{H}$

$R^{3'} = 3\text{-metil-but-2-eniloxi}$ **IVb** (LP2): $R^{1''}, R^{2''} = \text{H}$

$R^{3''} = \text{OH}$

IIIc (2,4O): $R^{1'}, R^{3'} = 3\text{-metil-but-2-eniloxi}$

$R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

$R^{2'}, R^{4'} = \text{H}$

IVc: $R^{1''}, R^{3''} = \text{OH}$

IIId (L3): $R^{1'} = 3\text{-metil-but-2-eniloxi}$

$R^{2''}, R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

$R^{4'} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

IVd: $R^{1''} = \text{OH}$

$R^{2'}, R^{3'} = \text{H}$

$R^{3''} = \text{H}$

$R^{2''}, R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

IIIe (LMK6): $R^{1'} = 3\text{-metil-but-2-eniloxi}$

IVe: $R^{1''} = \text{OH}$

$R^{2'} = 1,1\text{-dimetilalilo}$

$R^{2''} = 1,1\text{-dimetilalilo}$

$R^{3'}, R^{4'} = \text{H}$

$R^{3''} = \text{H}$

IIIf (LP3): $R^{4'} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

$R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

$R^{3'} = 3\text{-metil-but-2-eniloxi}$

IVf: $R^{1''} = \text{H}$

$R^{1'}, R^{2'} = \text{H}$

$R^{2''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

IIIa (LI): $R^{1'}$ = 3-metil-but-2-enilo
eniloxi

$R^{2'}, R^{3'}, R^{4'} = H$

enilo

$R^{3''} = OH$

$R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

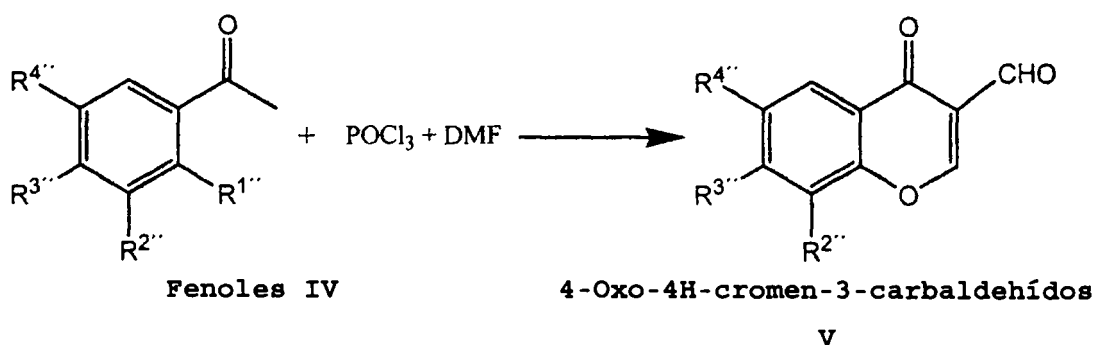
IVg (LMK3): $R^{1''} = OH$

$R^{2''} = 1,1\text{-dimetilalilo}$

$R^{3''}, R^{4''} = H$

Esquema de fórmulas 3

Heterociclación de los fenoles según Vilsmeier-Haack



IVa (L2): $R^{2''}, R^{3''} = H$

$R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}, R^{1''} = OH$

Va (LMK21): $R^{2''}, R^{3''} = H$

$R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

IVc: $R^{3''} = OH$

$R^{2''}, R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

Vc: $R^{2''}, R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

$R^{3''} = OH$

IVd: $R^{2''}, R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

$R^{3''} = H; R^{1''} = OH$

Vd: $R^{2''}, R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

$R^{3''} = H$

IVe (LMK7): $R^{2''} = 1,1\text{-dimetilalilo}$

$R^{3''} = H, R^{1''} = OH$

$R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

Ve: $R^{2''} = 1,1\text{-dimetilalilo}$

$R^{3''} = H$

$R^{4''} = 3\text{-metil-but-2-enilo}$

IVg (LMK3): $R^{2''} = 1,1\text{-dimetilalilo}$

$R^{3''}, R^{4''} = H$

$R^{1''} = OH$

Vg: $R^{2''} = 1,1\text{-dimetilalilo}$

$R^{3''}, R^{4''} = H$

The reaction scheme illustrates the synthesis of various compounds from precursors. Key intermediates and products include:

- LP1**: A precursor with a 4-hydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- L1**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- L2**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- L3**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- LP2**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- LP3**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- LP4**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- Vg**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- LMK3**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- LMK6**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- LMK7**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- LMK21**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- Ve**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- IVb (LP2)**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- IVc**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- IVd (L4)**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- Vc**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- Vd**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.
- Vg**: A precursor with a 2,4-dihydroxyphenyl group and an isopropenyl ether.

Todavía no se han descrito los derivados de hidroxiacetofenona de fórmula III, excepto 1-[2-(3-metilbut-2-enilo-xi)fenil]etanona, 1-[4-(3-metilbut-2-enilo-xi)fenil]etanona y 1-[2,4-bis(3-metilbut-2-enilo-xi)fenil]etanona, y por tanto, representan otro aspecto de la presente invención.

ES 2 324 420 T3

Los compuestos preferidos de la presente invención son los siguientes compuestos de fórmula III:

1-[5-(3-metilbut-2-enil)-2-(3-metilbut-2-eniloxi)fenil]etanona,

1-[3-(1,1-dimetilalil)-2-(3-metilbut-2-eniloxi) fenil] etanona y

1-[5-(3-metilbut-2-enil)-4-(3-metilbut-2-eniloxi)fenil]etanona.

10 *Procedimientos generales (PG) para la síntesis de derivados de hidroxiacetofenona*

PG1: O-agilación de grupos hidroxifenólicos con bromuro de 3-metilbut-2-enilo

Se añaden 6 mmoles de carbonato de potasio a una disolución con agitación de 2 mmoles de la hidroxiacetofenona respectiva de fórmula general I en 10 ml de dimetilformamida. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo atmósfera de argón. Luego se inyectan 3 mmoles de bromuro de 3-metilbut-2-enilo a la disolución con agitación continua. Después de aproximadamente 8 horas de agitación continua bajo gas inerte a 40°C, la mezcla se vierte en 20 ml de una mezcla de hielo/agua. La suspensión acuosa se extrae tres veces con cada vez 30 ml de cloroformo. Entonces, la fase orgánica se lava con una disolución de hidrogenosulfato de sodio y luego con agua. El secado de la fase de cloroformo se lleva a cabo sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la disolución se concentra a presión reducida y el residuo se trata finalmente mediante cromatografía.

PG2: Transposición de CLAISEN de los éteres 3-metilbut-2-eniloxifenílicos

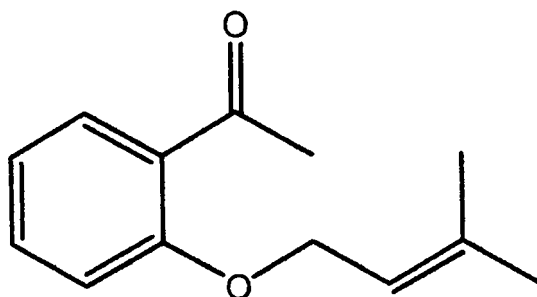
Se disuelve 1 mmol del éter alilfenílico respectivo de fórmula general III en 10 ml de N,N-dietilanilina. La disolución se calienta hasta 180°C durante 5 horas. Después de enfriarse la disolución de reacción, se recoge en 50 ml de cloroformo. La disolución de cloroformo se lava tres veces con ácido clorhídrico al 15% y luego con agua para obtener un valor de pH neutro. Después de esto, el cloroformo se elimina mediante destilación a presión reducida y el residuo se recoge en 20 ml de metanol. A esta disolución se añade una punta de espátula de Amberlite IR-120 y esta mezcla se agita durante 20 minutos. Después de la filtración, la disolución se concentra a presión reducida y el residuo se trata finalmente mediante cromatografía.

PG3: Transposición de CLAISEN-COPE de los éteres 3-metilbut-2-eniloxifenílicos

Se recoge 1 mmol del éter 3-metilbut-2-eniloxifenílico respectivo de fórmula general III en 10 ml de N,N-dietilanilina. Entonces, esta disolución se calienta a reflujo durante 8 horas (216°C). Después de completarse este tiempo de reacción, la mezcla se disuelve en 50 ml de cloroformo. La N,N-dietilanilina se extrae con ácido clorhídrico al 15% y la fase orgánica restante se lava con agua hasta que se obtiene un pH neutro. La fase de cloroformo se separa y el cloroformo se elimina mediante destilación a presión reducida. El residuo se disuelve en 20 ml de metanol y se agita durante 20 minutos después de haberse añadido una punta de espátula de Amberlite IR-120. La disolución se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se trata finalmente mediante cromatografía.

Ejemplos de preparación

1. Síntesis de 1-[2-(3-metilbut-2-eniloxi)fenil]etanona (L1)



fórmula empírica: $C_{13}H_{16}O_2$

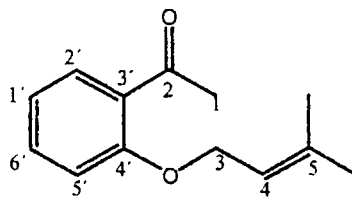
masa molar: 204

Se hace reaccionar 1-(2-hidroxifenil)etanona con bromuro de 3-metilbut-2-enilo según el PG1. Para el tratamiento final cromatográfico se usó una mezcla de tolueno/acetato de etilo = 9/1 como eluyente.

Rendimiento: 85% como líquido incoloro; valor de R_f medido (CCF, tolueno:acetato de etilo 9:1): 0,41.

ES 2 324 420 T3

Identificación estructural del compuesto sintetizado L1 mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) e infrarroja (IR)



Numeración de RMN de la estructura

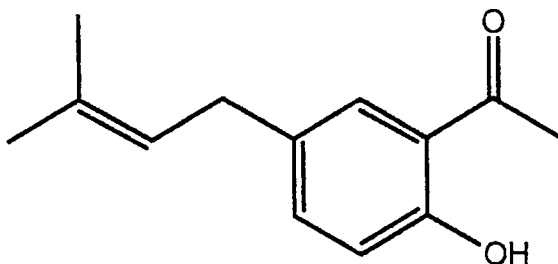
RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 7,6 (d, 2H, H-1'/H-5'), 7,1 (d, 2H, H-2'/H-6'), 5,44 (m, 1H, H-4), 4,6 (d, 2H, H-3), 2,6 (s, 3H, CH_3CO), 1,8 (s, 3H, CH_3 prenilo), 1,7 (s, 3H, CH_3 prenilo).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 200,1 (CO), 158,3 (C-4'), 138,3 (C-5), 133,5 (C-6'), 130,4 (C-2'), 128,5 (C-3'), 120,4 (C-1'), 119,1 (C-4), 112,7 (C-5'), 65,3 (C-3), 32,0 (C-1), 25,7 (CH_3), 18,2 (CH_3).

IR (registrado como una película): 3072, 3028 ($=\text{CH}$), 2976, (CH_3), 2879 (CH_2), 1674 ($\text{C}=\text{O}$), 1236 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} .

Ejemplo de referencia

2. Síntesis de 1-[2-hidroxi-5-(3-metilbut-2-enil)fenil]etanona (L2)



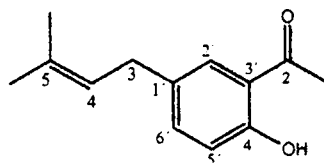
fórmula empírica: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$

masa molar: 204

La 1-[2-(3-metilbut-2-enil)fenil]etanona (L1), obtenida en el ejemplo de preparación 1, se hace reaccionar según el PG 3. Para el tratamiento final se usó una mezcla de tolueno/acetato de etilo (9,5/0,5) como eluyente.

Rendimiento: 70% como líquido incoloro; valor de R_f medido (CCF, tolueno:acetato de etilo 9:1): 0,79.

Identificación estructural del compuesto sintetizado L2 mediante espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN), infrarroja (IR) y de masas (EM)



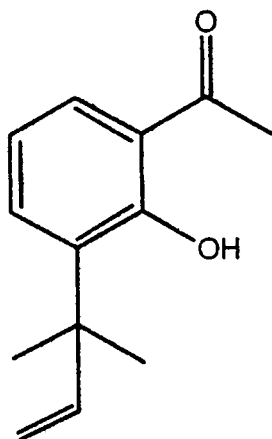
Numeración de RMN de la estructura

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 12,1 (s, 1H, OH), 7,5 (d, 1H, H-6'), 7,2 (d, 2H, H-2'/H-5'), 5,3 (m, 1H, H-4), 3,3 (d, 2H, H-3), 2,5 (s, 3H, H-1), 1,8 (s, 3H, CH_3 prenilo), 1,7 (s, 3H, CH_3 prenilo).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 204,4 (CO), 160,5 (C-4'), 136,8 (C-6'), 133,1 (C-5), 132,1 (C-1'), 129,6 (C-2'), 122,7 (C-4), 119,3 (C-3'), 118,2 (C-5'), 33,3 (C-3), 26,6 (CH_3CO), 25,7 (CH_3 prenilo), 17,8 (CH_3 prenilo).

IR (registrado como una película): 3437 (OH), 3029 ($\text{HC}=\text{hidrocarburo aromático}$), 2971, 2916 (CH_3), 2857, (CH_2), 1642 ($\text{C}=\text{O}$), 1589 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

EM (70 eV): 204 M^+ ; 189 ($\text{M}^+ - 15$ (CH_3)); 161 ($\text{M}^+ - 43$ (CH_3CO)); 69 (C_5H_9 , prenilo); 43 (CH_3CO).

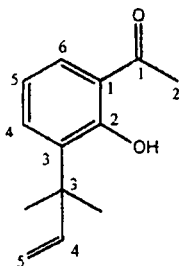
Ejemplo de referencia**3. Síntesis de 1-[3-(1,1-dimetilalil)-2-hidroxifenil]etanona (LMK 3)**fórmula empírica: $C_{13}H_{16}O_2$

masa molar: 204

La 1-[2-(3-metilbut-2-enilo)fenil]etanona (L1), obtenida en el ejemplo de preparación 1, se hace reaccionar según el PG 2. Para el tratamiento final se usó una mezcla de tolueno/acetato de etilo (9,5/0,5) como eluyente.

Rendimiento: 28% como líquido incoloro; valor de R_f medido (CCF, tolueno:acetato de etilo 9,5:0,5): 0,71.

Identificación estructural del compuesto sintetizado LMK3 mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), infrarroja (IR) y de masas (EM)

**Numeración de RMN de la estructura**

RMN^1H ($CDCl_3$): 13,1 (s, 1H, OH); 7,64 (dd, 1H, H-6'); 7,49 (dd, 1H, H-4'); 6,83 (m, 1H, H-5'); 6,25 (dd, 1H, H-4); 5,29 (dd, 1H, vinilo CH_2); 4,97 (dd, 1H, vinilo CH_2); 2,63 (s, 3H, CH_3CO); 1,5 (s, 6H, CH_3 -alilo).

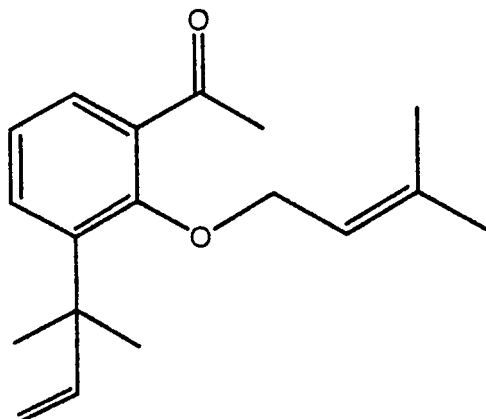
$RMN^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$): 205,1 (CO); 161,7 (C-2'); 147,2 (C-4, vinil-CH); 134,1 (C-3'); 132,1 (C-3'); 129,1 (C-6'), 124,3 (C-1'); 119,6 (C-5'); 110,5 (C-5, vinil- CH_2); 40,6 (C-3); 27,0 (C-2); 26,8 ((CH_3) $2C$ -5).

IR (registrado como una película): 3435 (OH), 3030 (=CH hidrocarburo aromático), 2970, 2915 (CH_3), 2855, (CH₂), 1644 (C=O), 1587 (C=C) cm^{-1} .

EM (70 eV): 204 M^{+} ; 189 ($M^{+} - 15$ (CH_3)); 161 ($M^{+} - 43$ (CH_3CO)); 43 (CH_3CO).

ES 2 324 420 T3

4. Síntesis de 1-[3-(1,1-dimetilalil)-2-(3-metilbut-2-enilo)-fenil]-etanona (LMK6)



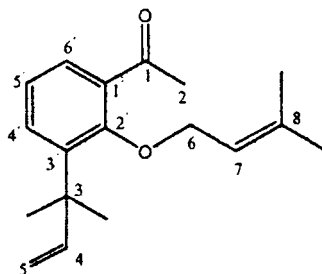
fórmula empírica: $C_{18}H_{24}O_2$

masa molar: 272

La 1-[3-(1,1-dimetilalil)-2-hidroxifenil]etanona (LMK3), obtenida en el ejemplo de preparación 3, se hace reaccionar con bromuro de 3-metilbut-2-enilo según el PG1. Para el tratamiento final cromatográfico se usó una mezcla de tolueno/acetato de etilo = 9,5/0,5 como eluyente.

Rendimiento: 67% como líquido incoloro; valor de R_f medido (CCF, tolueno:acetato de etilo 9:1): 0,37.

Identificación estructural del compuesto sintetizado LMK6 mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), infrarroja (IR) y de masas (EM)



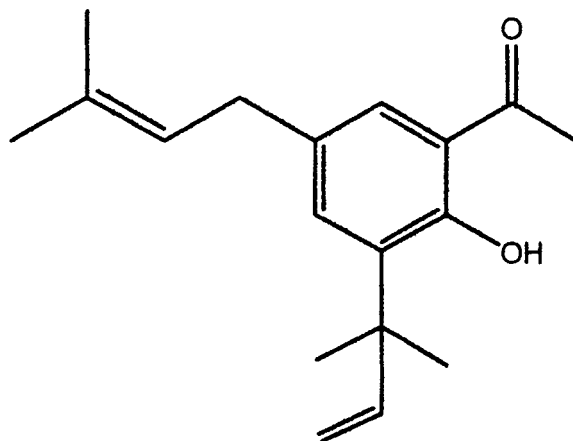
Numeración de RMN de la estructura

RMNN 1H ($CDCl_3$): 7,43 (dd, 1H, H-6'); 7,33 (dd, 1H, H-4'); 7,07 (m, 1H, H-5'); 6,21 (dd, 1H, H-4); 5,48 (m, 1H, H-7); 5,03 (dd, 1H, H-5, vinyl- CH_2); 4,98 (dd, 1H, H-5, vinyl- CH_2); 4,27 (d, 2H, H-6, O- CH_2); 2,61 (s, 3H, CH_3CO); 1,79 (s, 3H, CH_3 -prenilo); 1,63 (s, 3H, CH_3 -prenilo); 1,51 (s, 6H, $(CH_3)_2C$ -3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 203,0 (CO); 157,0 (C-2'); 148,3 (C-4, vinyl-CH); 136,8 (C-8); 131,3 (C-3'); 128,2 (C-8); 127,6 (C-4'); 123,2 (C-6'); 120,3 (C-1'); 120,1 (C-5'); 120,0 (C-7); 110,3 (C-5); 40,7 (C-3); 29,9 (C-2); 28,2 ($(CH_3)_2C$ -3); 25,7 (CH_3 -prenilo); 18,3 (CH_3 -prenilo).

IR (registrado como una película): 3032 (=CH hidrocarburo aromático), 2975, 2917 (CH_3), 2850, (CH_2), 1675 (C=O), 1585 (C=C) cm^{-1} .

EM (70 eV): 272 M^+ ; 257 ($M^+ - 15$ (CH_3)); 229 ($M^+ - 43$ (CH_3CO)); 43 (CH_3CO).

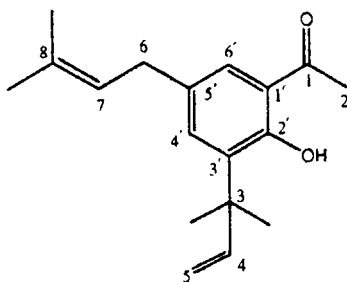
Ejemplo de referencia**5. Síntesis de 1-[3-(1,1-dimetilalil)-2-hidroxi-5-(3-metilbut-2-enil)fenil]-etanona (LMK7)**fórmula empírica: $C_{18}H_{24}O_2$

masa molar: 272

La 1-[3-(1,1-dimetilalil)-2-(3-metilbut-2-eniloxi)fenil]etanona (LMK6) obtenida en el ejemplo de preparación 4 se hace reaccionar según el PG 3. Para el tratamiento final cromatográfico se usó una mezcla constituida por tolueno/acetato de etilo = 9,5/0,5 como eluyente.

Rendimiento: 23% como líquido incoloro.

Identificación estructural del compuesto sintetizado LMK7 mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), infrarroja (IR) y de masas (EM)

**Numeración de RMN de la estructura**

RMN 1H ($CDCl_3$): 12,92 (s, 1H, OH); 7,40 (d, 1H, -H-6'); 7,31 (d, 1H, H-4'); 6,25 (dd, 1H, H-4); 5,30 (m, 1H, H-7); 5,02 (dd, 1H, H-5, vinyl- CH_2); 4,97 (dd, 1H, H-5, vinyl- CH_2); 3,28 (d, 2H, H-6); 2,61 (s, 3H, CH_3CO); 1,77 (s, 3H, CH_3 -prenilo); 1,73 (s, 3H, CH_3 -prenilo); 1,50 (s, 6H, $(CH_3)_2C-3$).

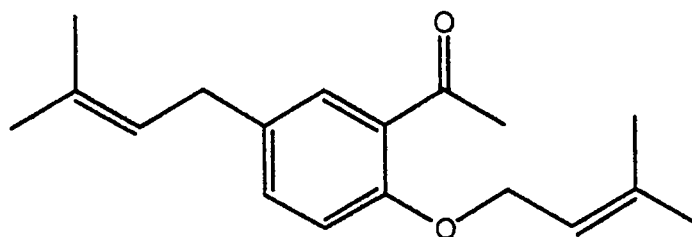
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 204,5 (CO); 160,2 (C-2'); 147,6 (C-4, vinyl-CH); 136,8 (C-8); 134,7 (C-3'); 131,1 (C-4'); 129,9 (C-5'); 123,2 (C-6'); 117,8 (C-1'); 110,1 (C-5); 40,6 (C-3); 38,1 (C-6); 34,1 (CH_3CO); 33,9 ($(CH_3)_2C-3$); 26,2 (CH_3 -prenilo); 18,1 (CH_3 -prenilo).

IR (registrado como una película): 3035 (=CH hidrocarburo aromático), 2973, 2920 (CH_3), 2847, (CH_2), 1643 (C=O), 1580 (C=C) cm^{-1} .

EM (70 eV): 272 M^+ ; 257 ($M^+ - 15$ (CH_3))); 229 ($M^+ - 43$ (CH_3CO))); 43 (CH_3CO).

ES 2 324 420 T3

6. Síntesis de 1-[5-(3-metilbut-2-enil)-2-(3-metilbut-2-eniloxi)fenil]etanona (L3)



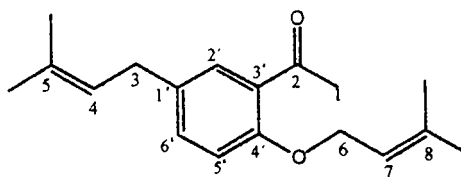
fórmula empírica: $C_{18}H_{24}O_2$

masa molar: 272

La 1-[2-hidroxi-5-(3-metilbut-2-enil)fenil]etanona (L2), obtenida en el ejemplo de preparación 2, se hace reaccionar con bromuro de 3-metilbut-2-enilo según el PG1. Para el tratamiento final cromatográfico se usó una mezcla constituida por tolueno/acetato de etilo = 9/1 como eluyente.

Rendimiento: 80%.

Identificación estructural del compuesto sintetizado L3 mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) e infrarroja (IR)

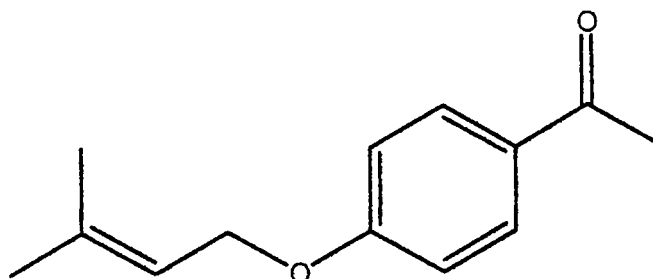


Numeración de RMN de la estructura

RMN 1H (DMSO- d_6): 7,5 (d, 1H, H-2'), 7,2 (d, 1H, H-6'), 6,8 (d, 1H, H-5'), 5,5 (m, 1H, H-4), 5,2 (m, 1H, H-7), 4,6 (d, 2H, H-6), 3,2 (d, 2H, H-3), 2,5 (s, 3H, H-1), 1,8 (s, 6H, CH_3 prenilo), 1,7 (s, 6H, CH_3 prenilo).

IR (registrado como una película): 3070, 3026 (=CH), 2970 (CH_3), 2879 (CHZ), 1678 (C=O), 1236(C-O) cm^{-1} .

7. Síntesis de 1-[4-(3-metilbut-2-eniloxi)fenil]etanona (LP1)



fórmula empírica: $C_{13}H_{16}O_2$

masa molar: 204

La 1-(4-hidroxifenil)etanona se hace reaccionar con bromuro de 3-metilbut-2-enilo según el PG1. La 1-[4-(3-metilbut-2-eniloxi)fenil]etanona (LP1), precipitada como un sólido, se lava con agua para el tratamiento final y se seca a temperatura ambiente.

Rendimiento: 80% como compuesto incoloro; p.f. 47°C.

ES 2 324 420 T3

Identificación cuantitativa del compuesto sintetizado LP1 mediante análisis elemental

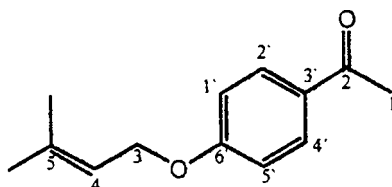
Relaciones de masa calculadas según la composición de la fórmula: 76,47% de C; 7,84% de H.

5 Las relaciones de masa halladas confirman la fórmula empírica: 76,43% de C; 7,81% de H.

Identificación estructural del compuesto sintetizado LP1 mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), infrarroja (IR) y de masas (EM)

10

15



20

Numeración de RMN de la estructura

RMN ^1H (DMSO- d_6): 7,9 (d, 2H, H-2'/H-4'), 6,9 (d, 2H, H-1'/H-5'), 5,5 (m, 1H, H-4), 4,6 (d, 2H, H-3), 2,6 (s, 3H, CH₃CO), 1,8 (s, 3H, CH₃ prenilo), 1,7 (s, 3H, CH₃ prenilo)

25

RMN ^{13}C (CDCl₃): 196,7 (CO), 162, 7 (C-6'), 138,8 (C-5), 130,5 (C-2'; C-4'), 130,1 (C-3'), 118,8 (C-4), 114,2 (C-5'; C-1'), 64, 9 (C-3), 26, 2 (C-1), 25,7 (CH₃), 18,1 (CH₃).

30

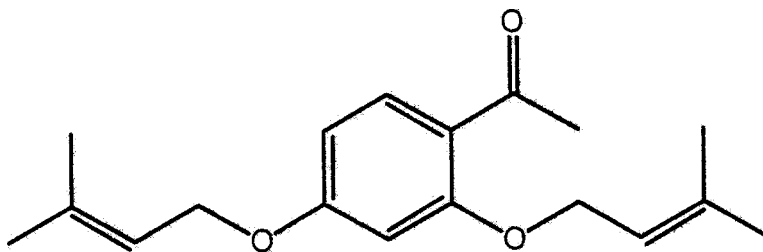
IR (registrado como una película): 3072, 3029 (=CH), 2970, 2935 (CH₃), 2875 (CH₂), 1668 (C=O), 1242 (C-O) cm⁻¹.

EM (70 eV): 204 M⁺, 136 (M⁺ -68), 69 (prenilo).

35

8. Síntesis de 1-[2,4-bis(3-metilbut-2-eniloxi)fenil]etanona (2,40)

40



45

fórmula empírica: C₁₈H₂₂O₃

masa molar: 288

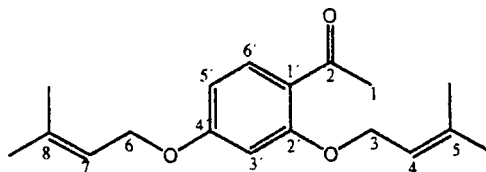
50

La 1-(2,4-dihidroxifenil)etanona se hace reaccionar con bromuro de 3-metilbut-2-enilo según el PG1. Para el tratamiento final cromatográfico se usó una mezcla constituida por tolueno/acetato de etilo = 9/1 como eluyente.

Identificación estructural del compuesto sintetizado 2,40 mediante espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

55

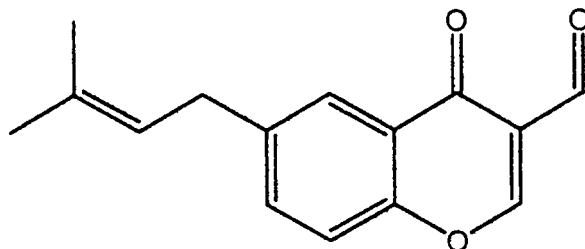
60



Numeración de RMN de la estructura

65

RMN ^1H (DMSO- d_6): 7,6 (d, 1H, H-6'), 6,5 (d, 1H, H-5'), 6,4 (d, 1H, H-3'), 5,6 (m, 1H, H-7), 5,5 (m, 1H, H-4), 4,7 (d, 2H, H-6), 4,6 (d, 2H, H-3), 2,5 (s, 3H, H-1), 1,8 (s, 6H, CH₃ prenilo), 1,7 (s, 6H, CH₃ prenilo).

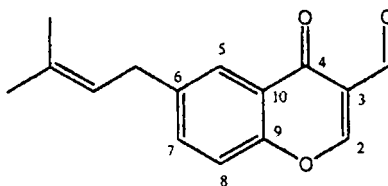
Ejemplo de referencia**9. Síntesis de 6-(3-metilbut-2-enil)-4-oxo-4H-cromen-3-carbaldehído (LMK21)**fórmula empírica: $C_{15}H_{14}O_3$

masa molar: 242

Se disuelven 4 mmoles de la 1-[2-hidroxi-5-(3-metilbut-2-enil)-fenil]etanona (L2) obtenida en el ejemplo de preparación 2 en 2 ml de dimetilformamida anhidra. Se añaden gota a gota con enfriamiento 1,29 g de oxocloruro de fósforo. La mezcla de reacción se calienta durante 1 hora a 45°C con agitación. Entonces, la mezcla de reacción se vierte en agua con hielo y luego se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La fase acuosa se extrae tres veces con cloroformo, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo = 1/0,1).

Rendimiento: 11%.

Identificación estructural del compuesto sintetizado LMK21 mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), infrarroja (IR) y de masas (EM)

**Numeración de RMN de la estructura**

RMN 1H ($CDCl_3$): 10,35 (s, 1H, CHO); 8,52 (s, 1H, H-2); 8,07 (d, 1H, H-5); 7,56 (m, 1H, H-7); 7,44 (d, 1H, H-8); 5,32 (m, 1H, =CH vinilo); 3,46 (d, 2H, CH_2); 1,77 (s, 3H, CH_3 -prenilo); 1,73 (s, 3H, CH_3 -prenilo).

RMN ^{13}C (75 MHz $CDCl_3$): 188,6 (CHO); 175,3 (C-4); 164,1 (C-2); 156,1 (C-9); 135,7 (C-7); 127,2 ($C(CH_3)_2$), 125,8 (C-6); 125,1 (C-10); 123,6 (C-5); 119,2 (C-8); 117,9 (=CH-prenilo); 36,5 (CH_2 -prenilo); 25,1 (CH_3 -prenilo); 18,9 (CH_3 -prenilo).

IR (registrado como una película): 3040, 3020 (=C-H), 2975 (CH_3), 2870 (CH_2), 1695 (CHO) y 1645 (CO) cm^{-1} .

EM (70 eV): 242 M^+ , 241 ($M^+ - 1(H)$), 69 (prenilo), 29 (CHO).

Efecto antitumoral de los compuestos según la invención

(Resultados de pruebas referentes a la actividad antitumoral de los compuestos sintetizados (véanse las figuras 1-6))

Las pruebas se llevaron a cabo con las siguientes líneas de células cancerosas humanas:

Pulmón NCI-460, mama normal MCF-7, mama NCI-ADR (expresa el fenotipo MDR), cáncer de piel (melanoma) UACC-62, leucemia K-562, colon HT-29, cáncer renal 786-0, cáncer de ovario OVCAR-3 y cáncer de próstata PC-3 (una donación del Instituto nacional del cáncer, Frederick, MA, EE.UU.).

Las células se cultivaron en matraces de cultivo de células de 25 ml (Nunc) con 5 ml de RPMI 1640 (Gibco BRL, Life Technologies) con 5% de suero bovino fetal.

ES 2 324 420 T3

Las células adherentes se tripsinaron (0,5 ml de tripsina, Nuticell Nutrientes Celulares). Entonces, la tripsina se inactivó añadiendo 5 ml de 5% de suero en RPMI 1640. Se preparó una única suspensión de células pipeteando cuidadosamente, las células se contaron, se prepararon diluciones con una densidad celular apropiada, variando según la línea celular, y se sembraron 100 μ l/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos. Las placas de microtitulación se preincubaron durante 24 horas a 37°C para estabilizar los cultivos. Las células se incubaron durante 48 horas a 37°C y 5% de CO₂ con 100 μ l de las diluciones de las sustancias de prueba (0,25; 2,5; 25 y 250 μ g/ml, por triplicado). La doxirubicina (Sigma Chemical Co.) y el tamoxifen (Sigma Chemical Co.) sirvieron de controles positivos.

La prueba de la sulforodamina B (SRB) para la actividad antiproliferativa se llevó a cabo según las especificaciones de Skehan y col. (*Journal of National Cancer Institute* vol. 82, páginas 1107-1118, 1990). Las células se fijaron durante una hora a 4°C mediante precipitación de proteínas con ácido tricloroacético al 50% (TCA, Sigma Chemicals Co.) (50 μ l/pocillo, concentración final 10%). El sobrenadante se desechó y las placas se lavaron cinco veces con agua de grifo. Las células se tiñeron durante 30 minutos con SRB al 0,4% en ácido acético al 1% (50 μ l/pocillo) y posteriormente se lavaron cuatro veces con ácido acético al 1% con el fin de eliminar el colorante no unido. Las placas se secaron y el colorante unido se solubilizó con 150 μ l/pocillo de tampón Trizma 10 mM (Sigma Chemicals Co.). La densidad óptica se determinó con un lector de placas automatizado (lector de microplacas Max de Molecular Devices) a 540 nm. Todas las determinaciones se realizaron como determinación por triplicado. La densidad óptica se calculó con el programa Excel® (Microsoft Office Package).

Los compuestos según la invención presentan tanto actividad citostática como citocida a concentraciones que oscilan entre 0,5 y 250 μ g/ml. La 1-[2-hidroxi-5-(3-metilbut-2-enil)etanona, ejemplo de referencia, presentó propiedades selectivas sin dañar los fibroblastos y todavía estaba activa a una dilución de 1:2000.

La inhibición del crecimiento celular dependiente de la concentración de los compuestos elegidos según la invención se muestra en las figuras 1 a 6.

Figura 1

El compuesto L1 presentó actividad citostática (inhibición del crecimiento celular) contra todas las líneas celulares probadas y actividad citocida contra NCI-460, UACC-62 y NCI-ADR.

Figura 2

El compuesto L2, ejemplo de referencia, mostró una actividad muy fuerte en todas las líneas celulares a concentraciones que oscilaban entre 0,5 y 250 μ g/ml.

Además, esta sustancia se probó en las siguientes líneas celulares:

MIAPaCa2 pancreática; C205 de colon y T47D de mama y para comparación se probó en la línea no patógena: WI38 (fibroblastos).

El compuesto L2 fue selectivamente activo contra las 3 líneas tumorales (es decir, no fue activa contra fibroblastos) e incluso era activa a una dilución de 1:2000.

TABLA 1

DE_{50} (dosificación eficaz que destruyó el 50% de las células cancerosas humanas, valores en μ g/ml)

Compuesto	NCI460	UACC62	MCF7	NCIADR
L1	25,0	45,0	25,0	8,0
L2	9,0	4,2	6,0	6,0
Ejemplo de referencia				

Figura 3

La actividad citostática y citocida contra las líneas celulares probadas, además de la selectividad del compuesto L3, se ilustra en la figura 3.

Figura 4

El compuesto LP1 mostró una actividad citostática media contra todas las líneas celulares probadas empezando a 25 µg/ml y actividad citocida empezando a 250 µg/ml.

Figura 5

El compuesto 2,40 mostró una actividad citostática media contra todas las líneas celulares probadas empezando a 25 µg/ml y actividad citocida empezando a 250 µg/ml.

Figura 6

El compuesto LMK7, ejemplo de referencia, mostró una actividad citostática media contra todas las líneas celulares probadas empezando a 25 µg/ml, sin embargo, no presentó actividad citocida contra la línea celular de cáncer de pulmón probada.

Pruebas antimicrobianas (concentración mínima de inhibición, CMI)

El inóculo para las pruebas se preparó diluyendo los microorganismos en NaCl al 0,85%, la dilución se ajustó al nivel 0,5 según McFarland y se comprobó a 580 nm en el espectrofotómetro. Las suspensiones de células se diluyeron a 10⁴ UFC/ml para la aplicación en las pruebas. Las pruebas de CMI se llevaron a cabo según las instrucciones de J.N.P. Eloff (*Planta Medica* Vol. 64, páginas 711-713, 1998)) en placas de microtitulación con 96 pocillos. Se prepararon diluciones seriadas de las concentraciones de 1,00-0,0015 mg/ml. El cloranfenicol o la nistatina, respectivamente (Merck), sirvieron de sustancias de control en una concentración de 0,062-0,005 mg/ml o 0,0125-0,001 mg/ml, respectivamente. El inóculo (100 µl) se colocó en todos los pocillos y las placas se incubaron durante 48 h a una temperatura de 36°C. La actividad antimicrobiana se detectó añadiendo 20 µl de una disolución acuosa al 0,5% de TTC (cloruro de tetrazolio, Merck) por pocillo. La concentración mínima de inhibición (CMI) se definió como la menor concentración del compuesto que inhibió el crecimiento visible (indicado por tinción con TTC).

Los resultados de las pruebas antimicrobianas se muestran en la tabla 2

TABLA 2

Valores de CMI (en mg/ml)

Microorganismos	L1	L2 Ejemplo de referencia	L3	Sustancia comparativa Cloranfenicol
<i>B. subtilis</i>	0,5-1,0	0,5-1,0	> 1,0	0,02
<i>Micrococcus luteus</i>	0,25-0,5	0,5-1,0	0,5-1,0	0,05
<i>Rhodococcus equi</i>	> 1,0	> 1,0	> 1,0	0,04
<i>E. falcium</i>	0,25	0,5-1,0	0,5-1,0	0,12
<i>Salmonella choterasuis</i>	0,25	0,5-1,0	> 1,5	0,06
<i>Escherichia coli</i>	> 1,0	0,05	> 1,0	0,04
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,05	0,9	0,05**
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5	> 1,0	> 1,0	0,02

** Sustancia comparativa contra nistatina de *Candida albicans*

ES 2 324 420 T3

TABLA 3

Valores de CMI (en mg/ml)

Microorganismos	2,40	Sustancia comparativa Cloranfenicol
<i>S. epidermides</i>	0,5-1,0	0,04
<i>E. coli</i>	0,5-1,0	0,04
<i>Rhodococcus equi</i>	0,5-1,0	0,04
<i>S. falcium</i>	0,5-1,0	0,12
<i>B. subtilis</i>	0,5-1,0	0,02
<i>Micrococcus luteus</i>	0,5-1,0	0,05
<i>E. faecium</i>	0,5-1,0	0,12
<i>Salmonella</i>	0,5-1,0	0,06
<i>S. aureus</i>	0,5-1,0	0,02
<i>Candida albicans</i>	0,5-1,0	0,12**

** Sustancia comparativa contra nistatina de *Candida albicans*

TABLA 4

Valores de CMI (en mg/ml)

Microorganismos	LP1	Sustancia comparativa Cloranfenicol
<i>S. epidermides</i>	0,06-0,12	0,04
<i>E. coli</i>	> 1,5	0,04
<i>Rhodococcus equi</i>	> 1,5	0,04
<i>Candida albicans</i>	> 1,5	0,12**
<i>B. subtilis</i>	> 1,5	0,02
<i>Micrococcus luteus</i>	> 1,5	0,05
<i>E. faecium</i>	> 1,5	0,12
<i>Salmonella</i>	0,12-0,25	0,06
<i>S. aureus</i>	> 1,5	0,02
<i>S. falcium</i>	> 1,5	0,12

** Sustancia comparativa contra nistatina de *Candida albicans*

Los resultados de las pruebas anteriores demuestran la excelente actividad antimicrobiana (contra bacterias y hongos), antiviral o antiproliferativa de los compuestos según la invención y, por tanto, pueden usarse para la terapia y la profilaxis de tumores malignos en seres humanos, como por ejemplo tumores sólidos tales como carcinoma de colon, carcinoma de recto, cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer de la lengua, cáncer de vejiga, carcinoma de co-
 5 rion, cáncer de hígado, cáncer de útero, carcinoma de próstata, carcinoma de faringe, cáncer de pulmón, carcinoma de mama, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi, tumores cerebrales, neuroblastoma, carcinoma de ovario, cáncer de testículos, osteosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, hipernefoma y angioendotelioma; y tumores malignos hematopoyéticos tales como leucemia o linfoma.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse como fármacos contra bacterias y micosis como, por ejemplo, aquellas producidas por *Candida albicans* en el caso de candidosis bucal, faringitis, micosis interdigitales y para el tratamiento de micosis locales y sistémicas.

Además, los compuestos según la invención también pueden usarse como agentes activos inmunoestimulantes o
 15 inmunomoduladores.

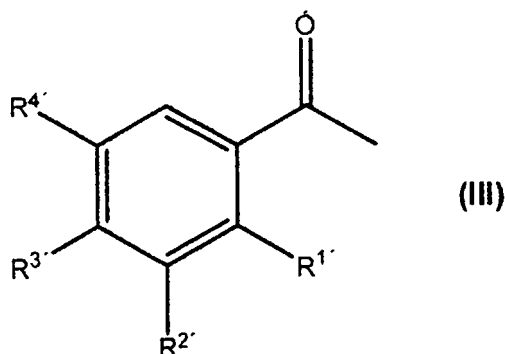
Además, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o al menos un compuesto según la invención, opcionalmente en mezcla con adyuvantes y excipientes que son comúnmente usados en el campo. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse/producirse según procedimientos y técnicas convencionales muy conocidos para un experto en la materia.

Por este documento se prefieren las formas farmacéuticas para administración oral, parenteral (por ejemplo, i.v., s.c., i.p., i.c., intratecal) y local (por ejemplo, tópica, rectal, vaginal, bucal, aplicación en el ojo o por medio de inhala-
 25 ción).

Por tanto, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden presentarse en particular como comprimidos (especialmente también comprimidos gastrorresistentes o comprimidos con una liberación modificada de agentes activos), cápsulas (cápsulas de gelatina duras y blandas), píldoras, gránulos, supositorios, óvulos, pomadas, cremas, geles, escayolas, TTS o también como emulsiones, suspensiones, disoluciones o como polvos reconstituibles (también
 30 para administración parenteral).

REIVINDICACIONES

1. Derivado de hidroxiacetofenona de fórmula general III:



en la que $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo prenilo, un grupo 1,1-dimetilalilo o un grupo 3-metilbut-2-enilo, con la condición de que al menos uno de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$ sea hidrógeno y que al menos uno de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$ sea un grupo 3-metilbut-2-enilo, en el que se excluyen 1-[2-(3-metilbut-2-enilo)fenil]etanona, 1-[4-(3-metilbut-2-enilo)fenil]etanona y 1-[2,4-bis(3-metilbut-2-enilo)fenil]etanona.

2. Derivado de hidroxiacetofenona según la reivindicación 1, que comprende:

1-[5-(3-metilbut-2-enil)-2-(3-metilbut-2-enilo)fenil]etanona,

1-[3-(1,1-dimetilalil)-2-(3-metilbut-2-enilo)fenil]etanona y

1-[5-(3-metilbut-2-enil)-4-(3-metilbut-2-enilo)fenil]etanona.

3. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, 1-[2-(3-metilbut-2-enilo)fenil]etanona, 1-[4-(3-metilbut-2-enilo)fenil]etanona y 1-[2,4-bis(3-metilbut-2-enilo)fenil]etanona.

4. Uso de al menos un compuesto seleccionado de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, 1-[2-(3-metilbut-2-enilo)fenil]etanona, 1-[4-(3-metilbut-2-enilo)fenil]etanona y 1-[2,4-bis(3-metilbut-2-enilo)fenil]etanona para la preparación de una composición farmacéutica antiproliferativa, antimicrobiana (contra bacterias y hongos), antiviral, inmunomoduladora o inmunoestimulante.

5. Uso según la reivindicación 4 para la profilaxis o terapia de enfermedades neoplásicas seleccionadas de cáncer de pulmón, cáncer de mama (normal y que expresa el fenotipo MDR), melanoma, leucemia, carcinoma de colon, carcinoma renal, carcinoma de ovario, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

6. Uso según la reivindicación 4 para la profilaxis o terapia de una infección producida por un microorganismo del género *Candida*, *Bacillus*, *Micrococcus*, *Rhodococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Treponema*, *Mycobacterium* o *Trichomonas*.

7. Uso según la reivindicación 6 para la profilaxis o terapia de una infección que se produce por un microorganismo seleccionado del grupo que está constituido por *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Rhodococcus equi*, *Enterococcus faecium*, *Salmonella choleraesuis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*, *S. falcium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella pullorum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Treponema pallidum*, *Bacillus coagulans*, *Mycobacterium leprae*, *Trichomonas vaginalis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Micrococcus roseus*, *Micrococcus varians*, *Salmonella typhi* o *Mycobacterium tuberculosis*.

Figura 1: Compuesto L1

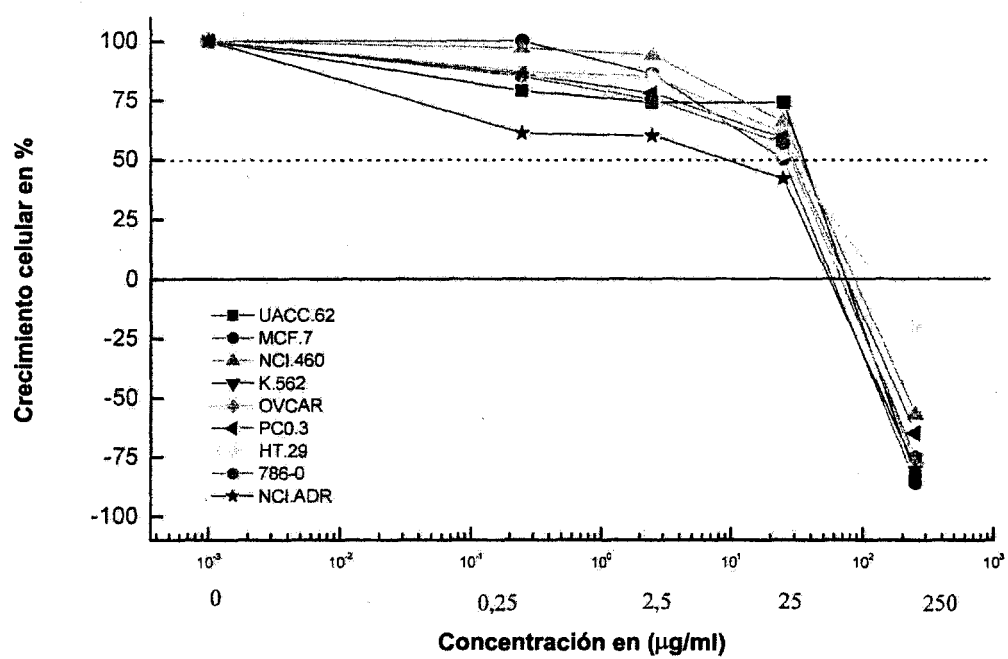


Figura 2: Compuesto L2

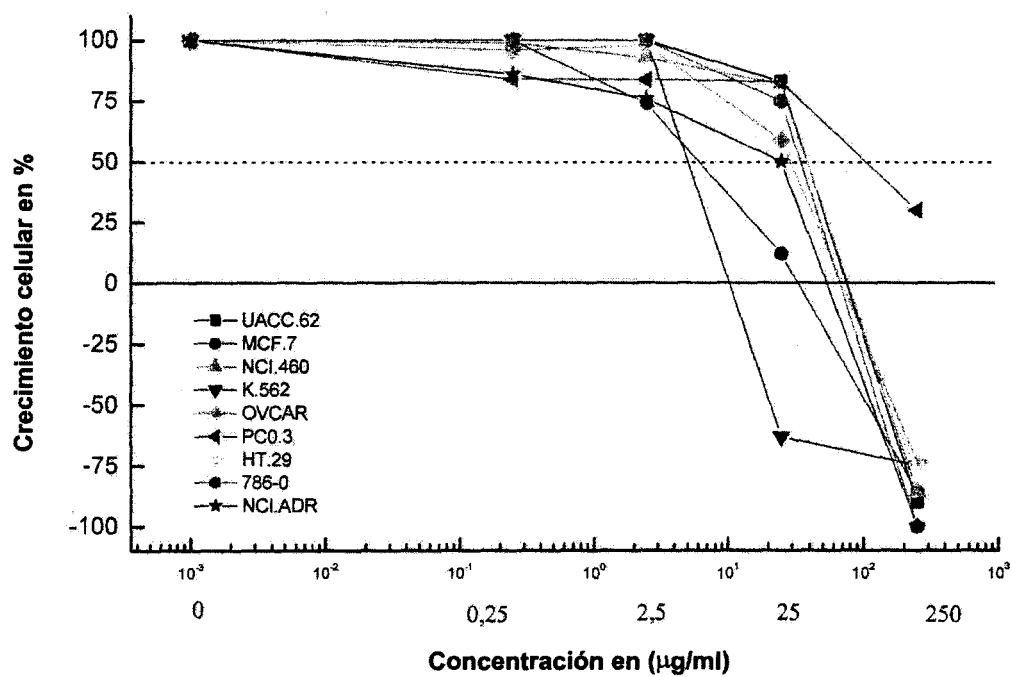


Figura 3: Compuesto L3

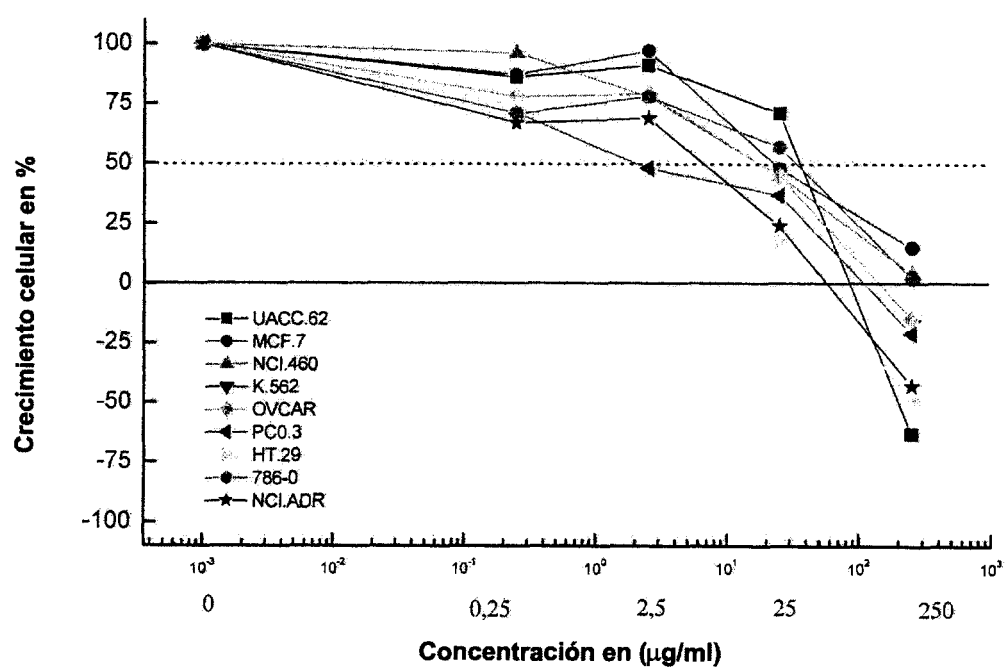


Figura 4: Compuesto LP1

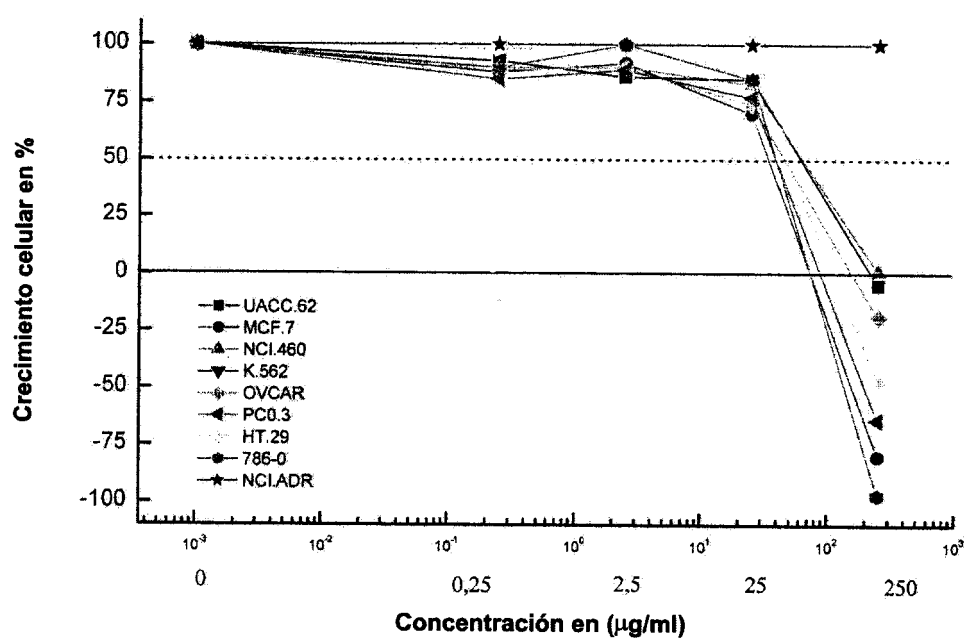


Figura 5: Compuesto 2,40

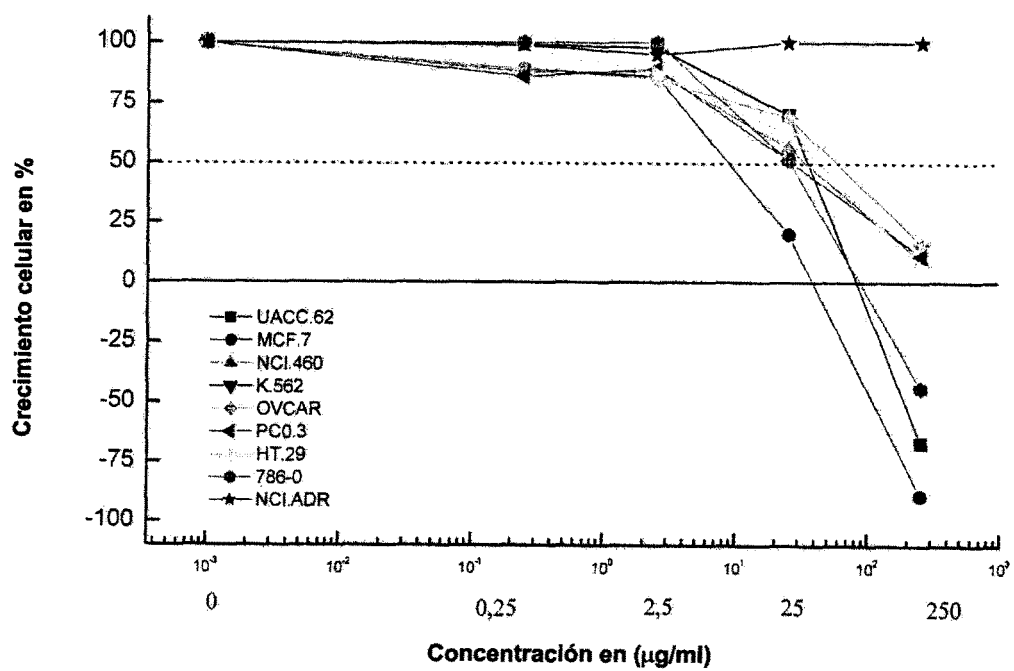


Figura 6: Compuesto LMK7

