

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 950 469**

51 Int. Cl.:

**C07C 69/732** (2006.01)

**A61K 31/216** (2006.01)

**C07C 235/34** (2006.01)

**C07C 69/618** (2006.01)

**C07C 69/65** (2006.01)

**C07C 69/734** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2017 PCT/CA2017/050294**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2017 WO17147718**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2017 E 17759057 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2023 EP 3423429**

54 Título: **Moduladores de la actividad enzimática de lipooxigenasas y ciclooxigenasas**

30 Prioridad:

**03.03.2016 US 201662303120 P**

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

**10.10.2023**

73 Titular/es:

**UNIVERSITE DE MONCTON (100.0%)  
Faculté des Études Supérieures et de la  
Recherche Université de Moncton 18 Antonine  
Maillet Street  
Moncton, New Brunswick E1A 3E9, CA**

72 Inventor/es:

**TOUAIBIA, MOHAMED y  
SURETTE, MARC EDGAR**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 950 469 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Moduladores de la actividad enzimática de lipooxigenasas y ciclooxigenasas

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son moduladores de la actividad enzimática de lipooxigenasas (LO) y ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2). La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden tales moduladores, y los compuestos, las sales o las composiciones farmacéuticas de los mismos para su uso en métodos para tratar o reducir la gravedad de enfermedades o afecciones mediadas por lipooxigenasas y/o ciclooxigenasas.

**Antecedentes de la invención**

15 Las prostaglandinas (PG) y los leucotrienos (LT) desempeñan un papel crítico en el proceso inflamatorio. La inhibición de la producción de prostaglandinas, especialmente la producción de PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>, ha sido un objetivo habitual del descubrimiento de fármacos antiinflamatorios. Sin embargo, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) habituales que son activos en la reducción del dolor inducido por prostaglandinas y la hinchazón asociada con el proceso inflamatorio también son activos en la afectación de otros procesos regulados por prostaglandinas no asociados con el proceso inflamatorio. Por tanto, el uso de altas dosis de los AINE más habituales puede producir efectos secundarios graves, incluyendo úlceras potencialmente mortales y daño hepático, que limitan su potencial terapéutico. Una alternativa a los AINE es el uso de corticoesteroides, que presentan efectos secundarios incluso más drásticos, especialmente cuando está implicada la terapia a largo plazo.

25 Se ha hallado que los previos AINE previenen la producción de prostaglandinas mediante la inhibición de enzimas en la ruta de ácido araquidónico/prostaglandina en seres humanos, incluyendo la enzima ciclooxigenasa (COX). El descubrimiento de una enzima inducible asociada con la inflamación (denominada "ciclooxigenasa-2 (COX-2)" o "prostaglandina G/H sintasa II") proporciona una diana viable de inhibición que reduce más eficazmente la inflamación y produce un menor número de efectos secundarios y menos drásticos.

35 En otra parte de la ruta de ácido araquidónico, se producen leucotrienos fisiológicamente activos, tales como leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), leucotrieno C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) y leucotrieno D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) y otros metabolitos, por parte de la oxidación mediada por 5-lipooxigenasa (5-LO) del ácido araquidónico. Estos leucotrienos se han visto implicados en diversos trastornos relacionados con inflamación y enfermedades alérgicas y, por tanto, los compuestos que inhiben la 5-lipooxigenasa son útiles en el tratamiento de estados patológicos en los que los leucotrienos desempeñan un papel importante.

40 La ciclooxigenasa-2 (COX-2) es habitualmente indetectable en la mayoría de los tejidos; sin embargo, su expresión aumenta durante los estados de inflamación o, experimentalmente, en respuesta a estímulos mitógenos. Por consiguiente, COX-2 se denomina "inducible". Esta forma de COX-2 inducible es la responsable de la sobreproducción de prostaglandinas a través de la ruta de COX en respuesta a la lesión tisular y de la estimulación por factores de crecimiento y citocinas proinflamatorias.

45 Como la ruta de COX es la etapa limitante de la velocidad para la síntesis de prostaglandinas, la reacción de COX es la diana principal para la acción de fármacos antiinflamatorios. Y la inhibición de la actividad de COX representa la actividad de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina.

50 Los inhibidores duales selectivos tanto de ciclooxigenasa-2 como de 5-lipooxigenasa, que afectan a las dos enzimas a bajas concentraciones, afectarán de manera más completa y permanente al daño provocado por las diversas enfermedades y los diversos trastornos mediados por ciclooxigenasa-2 y 5-lipooxigenasa, pero sin los efectos secundarios gastrointestinales asociados con los AINE tradicionales.

55 Se han descrito compuestos que inhiben la 5-lipooxigenasa en las patentes estadounidenses n.ºs 5.364.877, 5.302.603, 5.234.950, 5.098.932 y 5.354.865, entre otras.

60 Se han descrito compuestos que inhiben tanto la ciclooxigenasa como la 5-lipooxigenasa en las patentes estadounidenses n.ºs 5.051.518, 5.155.110, 5.298.521, 5.242.940, 5.234.939, 5.356.898, 6.432.999, 6.512.121, 6.515.014, 6.677.364, 6.696.477, 6.753.344, 6.875.785 y 6.998.415, entre otras.

65 La publicación de Boudreau *et al.* describe un compuesto que se produce de manera natural, el éster fenílico del ácido cafeico (CAPE 1), que inhibe la liberación de 5-lipooxigenasa y ácido araquidónico (AA) a partir de los fosfolípidos de membrana (Boudreau *et al.*, "Caffeic Acid Phenethyl Ester and Its Amide Analogue Are Potent Inhibitors of Leukotriene Biosynthesis in Human Polymorphonuclear Leukocytes", PLoS ONE, 7(2), e31833, páginas 1-7 (2012)).

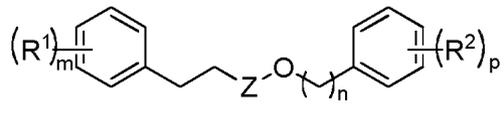
Morin *et al.* también dan a conocer de antioxidantes e inhibidores de 5-lipooxigenasa, incluyendo zileutón, ácido cafeico y sus análogos el éster pehético del ácido cafeico y el éster ciclohexilico del ácido cafeico. Las firmas metabólicas resultantes de la aplicación de estos compuestos a líneas celulares de glioblastoma se determinaron mediante RMN (Morin *et al.*, "NMR Metabolomics Analysis of the Effects of 5-Lipoxygenase Inhibitors on Metabolism in Glioblastomas", J Proteome Res, 12, páginas 2165-2176, (2013)).

Se halla que los compuestos de la invención muestran utilidad como inhibidores duales de ciclooxigenasa y 5-lipooxigenasa.

**Sumario de la invención**

La invención incluye compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según las reivindicaciones 1-8 que son útiles como moduladores de la actividad enzimática de lipooxigenasas y/o ciclooxigenasas (COX), y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos o las sales según la reivindicación 9. La invención incluye además, en las reivindicaciones 10-12, los compuestos, las sales y las composiciones farmacéuticas para su uso en un método de tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad o afección mediada por lipooxigenasas y/o ciclooxigenasas.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula la según la reivindicación 1:



Fórmula la

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Z es o C=O;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(O)H, -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -NHR<sup>1a</sup>, -N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>1a</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -NHSO<sub>2</sub>NHR<sup>1a</sup> o -NHSO<sub>2</sub>N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>; o

dos sustituyentes R<sup>1</sup> o dos sustituyentes R<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>1a</sup>;

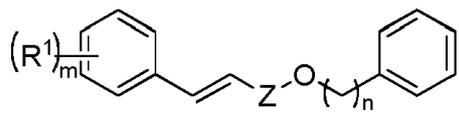
cada R<sup>1a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en la que cada R<sup>1a</sup> está opcional e independientemente sustituido con -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(O)H, -C(O)-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N-(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N-(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>NH-(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -NHSO<sub>2</sub>N-(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

m es un número entero desde 1 hasta 3;

p es un número entero desde 0 hasta 5; y

n es un número entero desde 4 hasta 10.

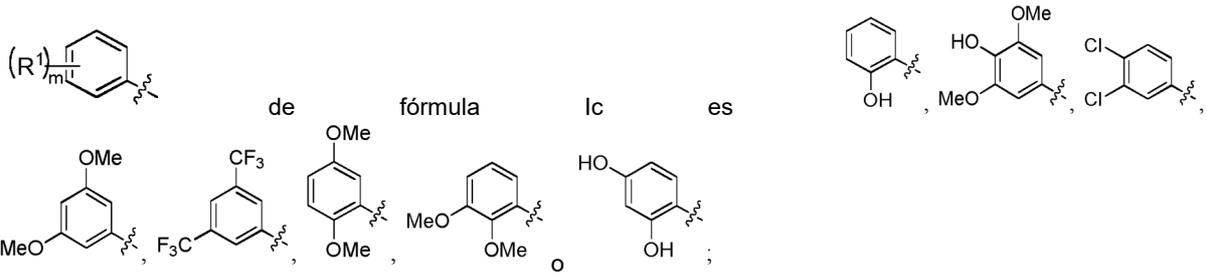
En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula lc según la reivindicación 4:



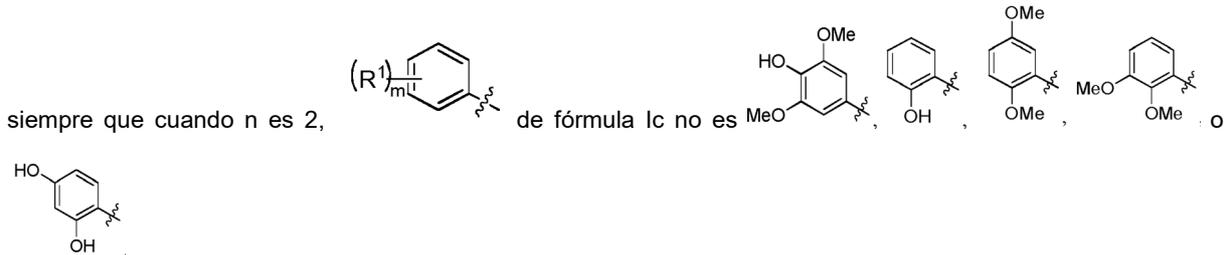
Fórmula lc

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Z es CH<sub>2</sub> o C=O;

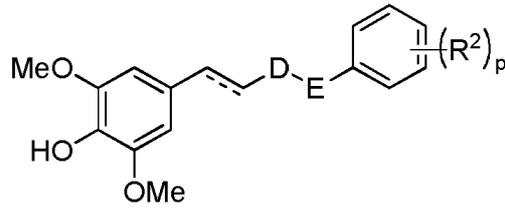


5 cada m es independientemente un número entero desde 0 hasta 5; y n es 2 ó 3;



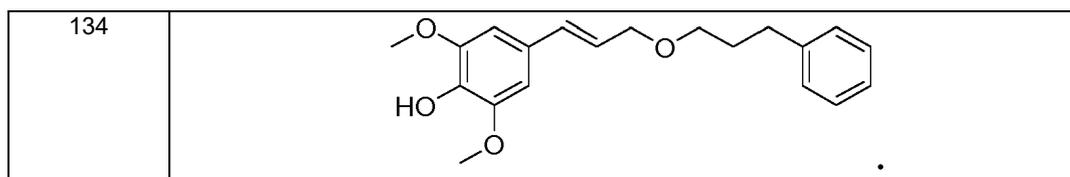
10

En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona un compuesto según la reivindicación 7 seleccionado del grupo que consiste en



15

Compuesto	Estructura
128	
130	
133	



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto según la reivindicación 8, seleccionado de:

59	(E)-1-(3,4-dihidroxifenil)-5-fenilpent-1-en-3-ona	
147	(E)-3-(2,3-dihidroxifenil)acrilato de fenetilo	
148	(E)-3-(2,3-dihidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
149	(E)-3-(3,5-dihidroxifenil)acrilato de fenetilo	
150	(E)-3-(3,5-dihidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
151	(E)-3-(2,5-dihidroxifenil)acrilato de fenetilo	
152	(E)-3-(2,5-dihidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	

153	(E)-1-(2,5-dihidroxifenil)-5-fenilpent-1-en-3-ona	
136	(E)-4-(2-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)vinil)-2,6-dimetoxifenol	
137	(E)-2,6-dimetoxi-4-(2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)vinil)fenol	

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica según la reivindicación 9 que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, una sal o una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad o afección mediada por lipooxigenasas y/o ciclooxigenasas según la reivindicación 10. El compuesto, la sal o la composición farmacéutica administrado al sujeto que lo necesita es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una composición farmacéutica según la reivindicación 9, o un compuesto seleccionado de los compuestos enumerados en la reivindicación 10.

10

En algunas de estas realizaciones, la lipooxigenasa es 5-lipooxigenasa (5-LO) y/o la ciclooxigenasa es COX-1 y/o la ciclooxigenasa es COX-2, o cualquier combinación de las mismas.

15

En aspectos relacionados, la enfermedad o afección mediada por lipooxigenasas y/o ciclooxigenasas puede incluir inflamación, inflamación crónica, trastorno asociado con inflamación, síndrome metabólico, dolor, cefalea, fiebre, artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, artrosis, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, asma, bronquitis, dismenorrea, tendinitis, bursitis, psoriasis, eccema, quemaduras, dermatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, enfermedad vascular, jaqueca, panarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, fiebre reumática, diabetes tipo I, miastenia grave, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behçet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, hinchazón que se produce después de una lesión, isquemia miocárdica, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, síndrome de choque endotóxico, aterosclerosis y accidente cerebrovascular.

20

25

### Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario.

30

#### I. DEFINICIONES

Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 95ª ed. Adicionalmente, se describen principios generales de química orgánica en "Organic Chemistry", 2ª ed., Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006, y "March's Advanced Organic Chemistry", 7ª ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2013.

40

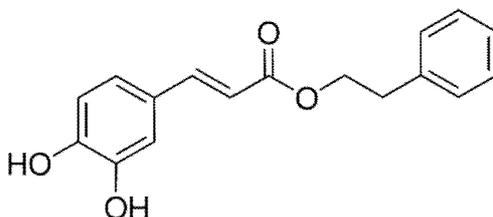
El término "modular" tal como se usa en el presente documento significa aumentar o disminuir, por ejemplo, la actividad, en una cantidad medible. Los compuestos que modulan la actividad de lipooxigenasa y/o

ciclooxigenasa aumentando la actividad de la enzima lipooxigenasa y/o ciclooxigenasa se denominan agonistas. Los compuestos que modulan la actividad de lipooxigenasa y/o ciclooxigenasa disminuyendo la actividad de la enzima lipooxigenasa y/o ciclooxigenasa se denominan antagonistas. Un agonista interacciona con una enzima lipooxigenasa y/o ciclooxigenasa para aumentar la actividad de la enzima. Un antagonista interacciona con una enzima lipooxigenasa y/o ciclooxigenasa y compite con ligando(s) o sustrato(s) endógeno(s) por sitio(s) de unión en la enzima para disminuir la actividad de la enzima.

La expresión “tratar o reducir la gravedad de una enfermedad mediada por lipooxigenasas y/o ciclooxigenasas” se refiere tanto a tratamientos para enfermedades que están provocadas directamente por actividades enzimáticas de lipooxigenasas y/o ciclooxigenasas como al alivio de los síntomas de enfermedades no provocadas directamente por actividades enzimáticas de lipooxigenasas y/o ciclooxigenasas. Los ejemplos de enfermedades o afecciones cuyos síntomas pueden verse afectados por la actividad enzimática de lipooxigenasas y/o ciclooxigenasas incluyen, pero no se limitan a, inflamación, inflamación crónica, trastorno asociado con inflamación, síndrome metabólico, dolor, cefalea, fiebre, artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, artrosis, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, asma, bronquitis, dismenorrea, tendinitis, bursitis, psoriasis, eccema, quemaduras, dermatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, enfermedad vascular, jaqueca, panarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, fiebre reumática, diabetes tipo I, miastenia grave, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behçet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, hinchazón que se produce después de una lesión, isquemia miocárdica, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, síndrome de choque endotóxico, aterosclerosis y accidente cerebrovascular.

Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustran o ejemplifican mediante clases, subclases y especies particulares de la invención descritas en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término “CAPE” se refiere a “éster fenetílico del ácido cafeico” que tiene la estructura a continuación:



Tal como se usa en el presente documento, el término “alifático” engloba los términos alquilo, alqueniilo, alquinilo. Un grupo alifático puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, ciano, nitro, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, alquilcarbonilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfínilo, amino, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, combinaciones de los mismos, o similares.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo “alquilo” se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-8 (por ejemplo, 1-6 ó 1-4) átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-heptilo o 2-etilhexilo. Un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se describió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo “alqueniilo” se refiere a un grupo de carbonos alifático que contiene 2-10 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) átomos de carbono y al menos un doble enlace. Al igual que un grupo alquilo, un grupo alqueniilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alqueniilo incluyen, pero no se limitan a, alilo, isoprenilo, 2-butenilo y 2-hexenilo. Un grupo alqueniilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se describió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo “alquinilo” se refiere a un grupo de carbonos alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-6 ó 2-4) átomos de carbono y al menos un triple enlace. Al igual que un grupo alquilo, un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado. Un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se describió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilenilo” se refiere a un grupo alquilo bivalente (divalente). Los ejemplos de grupos alquilenilo incluyen metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares. El alquilenilo está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace

sencillo. Los puntos de unión del alqueno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena de carbonos.

5 Tal como se usa en el presente documento, un grupo "amino" se refiere a  $-NR^X R^Y$  en el que cada uno de  $R^X$  y  $R^Y$  es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, sulfonilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, heteroarilo o heteroaralquilo cada uno de los cuales se define en el presente documento y está opcionalmente sustituido. Cuando el término "amino" no es el grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), está representado por  $-NR^X-$ .  $R^X$  tiene el mismo significado tal como se definió anteriormente.

10 Tal como se usa en el presente documento, un grupo "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxilo" o "ariloxialquilo" se refiere un grupo monocíclico (por ejemplo, fenilo); bicíclico (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); tricíclico (por ejemplo, fluorenilo, tetrahidrofluorenilo, antracenoilo o tetrahidroantracenoilo); o condensado con benzo que tiene 3 anillos. Un arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Sin limitación, un arilo puede estar opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, nitro, alifático, cicloalifático, arilo, heterocicloalifático, heteroarilo, alquilsulfonilo, aminocarbonilo alifático, alcoxilo, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo, heteroarilcarbonilo, carbonilo (heterocicloalifático), (heteroarilamino)carbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, sulfonilo cicloalifático, sulfonilo heterocicloalifático, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, (alcoxialquil)aminocarbonilo, combinaciones de los mismos, o similares.

25 Tal como se usa en el presente documento, un grupo "aralifático" se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , un grupo alqueno  $C_{1-4}$  o un grupo alquinilo  $C_{1-4}$ ) que está sustituido con un grupo arilo. Tanto "alifático" como "arilo" se han definido anteriormente.

30 Tal como se usa en el presente documento, un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ) que está sustituido con un grupo arilo. Tanto "alquilo" como "arilo" se define en el presente documento. Un ejemplo de un grupo aralquilo es bencilo.

35 Tal como se usa en el presente documento, un "sistema de anillos bicíclicos" incluye 5-12 (por ejemplo, 7, 8, 9, 10 u 11) estructuras miembros que forman dos anillos, en el que los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Las estructuras de anillos bicíclicos incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalquenoilo), bicicloheteroalifáticos (por ejemplo, bicicloheteroalquilo o bicicloheteroalquenoilo), arilos bicíclicos y heteroarilos bicíclicos. Los sistemas de anillos bicíclicos también incluyen anillos bicíclicos en puente y anillos bicíclicos condensados (por ejemplo, condensados con benzo).

40 El término "cicloalifático" significa un anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los anillos cicloalifáticos son anillos monocíclicos de 3-8 miembros (por ejemplo, anillos de 3-6 miembros). Los anillos cicloalifáticos también incluyen anillos bicíclicos de 5-12 miembros. Los cicloalifáticos bicíclicos (es decir, anillos bicicloalifáticos) incluyen anillos cicloalifáticos bicíclicos en puente y anillos bicíclicos condensados cicloalifáticos. Un grupo cicloalifático también engloba un grupo "cicloalquilo" y un grupo "cicloalquenoilo".

45 Los ejemplos de sustituyentes en un grupo cicloalifático incluyen, sin limitación, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alifático, alcoxilo, alcoxiamino, alcoxiamino, oxo, ariloxiamino.

50 Tal como se usa en el presente documento, un grupo "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado monocíclico, bicíclico, tricíclico o multicíclico (condensado o en puente) de 3-10 (por ejemplo, 5-10) átomos de carbono. Sin limitación, los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen cicloalquilos bicíclicos en puente y cicloalquilos bicíclicos condensados. Sin limitación, los cicloalquilos bicíclicos incluyen octahidro-indenilo, decahidro-naftilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, o similares. Sin limitación, los grupos multicíclicos incluyen adamantilo, cubilo, norbornilo, o similares. Los anillos de cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier posición de anillo químicamente viable.

60 Tal como se usa en el presente documento, un grupo "cicloalquenoilo" se refiere a un anillo carbocíclico parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico, tricíclico o multicíclico (condensado o en puente) de 3-10 (por ejemplo, 5-10) átomos de carbono. Sin limitación, los ejemplos de grupos cicloalquenoilo monocíclicos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, o similares. Sin limitación, los grupos cicloalquenoilo bicíclicos incluyen, por ejemplo, biciclo[3.2.1]octenilo, biciclo[2.2.2]octenilo, biciclo[3.3.1]nonenilo, biciclo[3.3.2]decenilo, biciclo[2.2.1]heptenilo o biciclo[3.1.1]heptenilo.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalifático" y "heterocíclico" engloba un grupo heterocicloalquilo y un grupo heterocicloalquenoilo. Los grupos heterocicloalifáticos incluyen estructuras de anillos

monocíclicos de 3-10 miembros que tienen 1-3 heteroátomos. Los grupos heterocicloalifáticos también incluyen heterocicloalifáticos bicíclicos de 5-10 miembros (es decir, bicicloheterocicloalifáticos). Los grupos bicicloheteroalifáticos incluyen estructuras bicíclicas en puente y estructuras bicíclicas condensadas. Las estructuras bicíclicas condensadas pueden incluir un heterocicloalifático monocíclico condensado con un anillo cicloalifático monocíclico o un anillo heterocicloalifático monocíclico.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillos saturados monocíclicos o bicíclicos (condensados o en puente) de 3-10 miembros (por ejemplo, monocíclicos o bicíclicos de 5 a 10 miembros), en la que uno o más de los átomos de anillo son un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos). Los heterocicloalquilos bicíclicos incluyen heterocicloalquilos bicíclicos en puente y condensados. Los ejemplos no limitativos de heterocicloalquilos incluyen piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, 1,4-dioxolaniilo, 1,4-ditianilo, 1,3-dioxolaniilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, octahidro-benzofuranilo, octahidro-cromeniilo, octahidro-tiocromeniilo, octahidro-indolilo, octahidro-piridinilo, decahidro-quinolinilo, octahidro-benzo[b]tiofenetilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octaniilo, 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonilo o tropano opcionalmente sustituidos. Un grupo heterocicloalquilo monocíclico puede condensarse con un resto fenilo tal como tetrahidroisoquinolina. Las estructuras de anillos de heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidas en cualquier posición químicamente viable en el anillo o anillos.

Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido en cualquier posición químicamente viable. Los sustituyentes de heterocicloalquilo incluyen, sin limitación, halo, hidroxilo, ciano, alcoxilo, alcoxicarbonilo, alifático (por ejemplo, alquilo, alqueniilo o alquinilo), cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, heterocicloalifático, arilcarbonilo, combinaciones de los mismos, o similares.

Un grupo "heterocicloalqueniilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura de anillos no aromáticos monocíclicos o bicíclicos (por ejemplo, monocíclicos o bicíclicos de 5 a 10 miembros) que tiene uno o más dobles enlaces, y en la que uno o más de los átomos de anillo son un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Los heterocicloalqueniilos bicíclicos incluyen heterocicloalqueniilos bicíclicos en puente y condensados. Los ejemplos de heterocicloalqueniilos incluyen 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo o 2-pirazolilo. Los heterocicloalifáticos monocíclicos se enumeran según la nomenclatura química convencional. Los sustituyentes de heterocicloalqueniilo incluyen, sin limitación, halo, hidroxilo, ciano, alcoxilo, alcoxicarbonilo, alifático (por ejemplo, alquilo, alqueniilo o alquinilo), cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, heterocicloalifático, arilcarbonilo, combinaciones de los mismos, o similares.

Un grupo "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tiene de 4 a 15 átomos de anillo, en la que uno o más de los átomos de anillo son un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos) y en la que uno o más anillos de la estructura de anillos bicíclicos o tricíclicos son aromáticos. Un grupo heteroarilo incluye un sistema de anillos condensados con benzo que tiene de 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo condensado con benzo incluye benzo condensado con uno o dos restos heterocíclicos C<sub>4-8</sub> (por ejemplo, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenetilo, quinolinilo o isoquinolinilo). Algunos ejemplos de heteroarilo son azetidino, piridinilo, 1H-indazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofurilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, xanteno, tioxanteno, fenotiazina, dihidroindol, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenetilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purilo, cinolinilo, quinolinilo, cinolinilo, ftalazilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, isoquinolinilo, 4H-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo o 1,8-naftiridilo. Un heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en cualquier posición químicamente viable.

Sin limitación, los heteroarilos monocíclicos incluyen furilo, tiofenetilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2H-piraniilo, 4-H-piraniilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazolilo, pirazilo o 1,3,5-triazilo.

Sin limitación, los heteroarilos bicíclicos incluyen indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenetilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolizilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridilo o pteridilo.

Sin limitación, a heteroarilo can be sustituido con halo, hidroxilo, ciano, alifático, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, alifáticoaminocarbonilo, alcoxilo, combinaciones de los mismos, o similares.

Un grupo "heteroaralifático", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o grupo alqueniilo C<sub>1-4</sub> o grupo alquinilo C<sub>1-4</sub>) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Tanto "alifático" como "heteroarilo" se han definido anteriormente.

Un grupo "heteroaralquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Tanto "alquilo" como "heteroarilo" se han

definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, "grupo cíclico" incluye estructuras monocíclicas, bicíclicas y tricíclicas incluyendo cicloalifático, heterocicloalifático, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "acilo" se refiere a un grupo formilo o alquil-C(=O)- (también denominado "alquilcarbonilo"), en el que "alquilo" se ha definido anteriormente. Acetilo y pivaloilo son ejemplos de grupos acilo.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "carbonilo", cuando se usa solo o como parte de otra estructura, se refiere a la estructura -C(O)-.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "carbamoilo" se refiere a un grupo que tiene la estructura -O-CO-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup> o -NR<sup>X</sup>-CO-O-R<sup>Z</sup>, en las que R<sup>X</sup> y R<sup>Y</sup> se han definido anteriormente y R<sup>Z</sup> puede ser alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "carboxilo" y un grupo "sulfo" se refieren a -C(O)OH o -C(O)OR<sup>X</sup> y -SO<sub>3</sub>H o -SO<sub>3</sub>R<sup>X</sup>, respectivamente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "alcoxilo" se refiere a un grupo alquil-O- en el que "alquilo" se ha definido anteriormente. Además, un grupo alcoxilo incluye estructuras que comprenden dos grupos alcoxilo en el mismo átomo o en átomos adyacentes que forman un anillo junto con el/los átomo(s) al/a los que están unidos.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "alcoxicarbonilo" se refiere a la estructura -C(O)O-alquilo.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "nitro" se refiere a -N<sup>+</sup>(O)O<sup>-</sup>.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfoxilo" se refiere a -O-SO-R<sup>X</sup> o -SO-O-R<sup>X</sup>, en las que R<sup>X</sup> se ha definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "mercapto" se refiere a -SH.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonilo" se refiere a -S(O)<sub>2</sub>-.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfinilo" se refiere a -S(O)-.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfanilo" se refiere a -S-.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "haloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con 1-3 halógenos. Por ejemplo, el término haloalquilo incluye el grupo -CF<sub>3</sub>.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamoilo" se refiere a la estructura -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup> o -NR<sup>X</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>Z</sup>, en las que R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> y R<sup>Z</sup> se han definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamida" se refiere a la estructura -NR<sup>X</sup>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>Y</sup>R<sup>Z</sup>, en la que R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> y R<sup>Z</sup> se han definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "carbonilamino", usado solo o junto con otro grupo, se refiere a un grupo amido tal como R<sup>X</sup>-C(O)-NR<sup>X</sup>-. Por ejemplo, un alquilcarbonilamino incluye alquil-C(O)-NR<sup>X</sup>-, en la que R<sup>X</sup> se ha definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "aminocarbonilo", usado solo o junto con otro grupo, se refiere a un grupo amido tal como N(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>-C(O)-.

Tal como se usa en el presente documento, un "alcoxicarbonilo", usado solo o junto con otro grupo, se refiere a un grupo carbonilo tal como alquil-O-C(O)-.

Tal como se usa en el presente documento, un "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como alquil-O-alquil-, en el que alquilo se ha definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un "aminocarbonilo" se refiere a un grupo amido tal como -NR<sup>X</sup>-C(O)-, en la que R<sup>X</sup> se ha definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un “aminosulfonilo” se refiere a la estructura  $-N(R^X)_2-S(O)_2-$ , en la que  $R^X$  se ha definido anteriormente.

5 Tal como se usa en el presente documento, un “oxo” se refiere a  $=O$ .

Tal como se usa en el presente documento, un “aminoalquilo” se refiere a la estructura  $N(R^X)_2$ -alquil-.

Tal como se usa en el presente documento, un “cianoalquilo” se refiere a la estructura  $(CN)$ -alquil-.

10 Tal como se usa en el presente documento, un grupo “alquilsulfonilo” se refiere a la estructura alquil- $S(O)_2-$ .

Tal como se usa en el presente documento, un grupo “sulfonilamino” se refiere a la estructura  $R^X-S(O)_2-N(R^X)_2-$ , en la que  $R^X$  se ha definido anteriormente.

15 Tal como se usa en el presente documento, un grupo “imino” se refiere al grupo funcional  $=N-$  y cubre la estructura  $=N-R^X$  y oximas que tienen la estructura  $=N-OR^X$  en la que  $R^X$  se ha definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo “hidroxilo” se refiere a la estructura  $-OH$ .

20 Tal como se usa en el presente documento, un grupo “guanidinilo” se refiere a la estructura  $NH_2C(NH)NH-$ .

Tal como se usa en el presente documento, una “cadena alifática” se refiere a un grupo alifático ramificado o lineal (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquenilo o grupos alquinilo). Una cadena alifática lineal tiene la estructura  $-[CH_2]_v-$ , en la que  $v$  es 1-6. Una cadena alifática ramificada es una cadena alifática lineal que está sustituida con uno o más grupos alifáticos. Una cadena alifática ramificada tiene la estructura  $-[CHQ]_v-$ , en la que  $Q$  es hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo,  $Q$  debe ser un grupo alifático en al menos un caso. El término cadena alifática incluye cadenas de alquilo, cadenas de alquenilo y cadenas de alquinilo, en las que alquilo, alquenilo y alquinilo se han definido anteriormente.

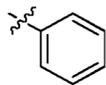
25 Tal como se usa en el presente documento, un grupo “urea” se refiere a la estructura  $-NR^X-CO-NR^YR^Z$  y un grupo “tiourea” se refiere a la estructura  $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ .  $R^X$ ,  $R^Y$  y  $R^Z$  se han definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “Me” significa “metilo” y se usa indistintamente con “ $-CH_3$ ”.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “Et” significa “etilo” y se usa indistintamente con “ $-CH_2-CH_3$ ”.

Tal como se usa en el presente documento, el término “Pr” significa “propilo” e “*i-Pr*” significa “isopropilo” y se usan indistintamente con “ $-CH_2CH_2CH_3$ ” y “ $-CHCH_3(CH_3)$ ”, respectivamente.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “Ph” significa “fenilo” y se usa indistintamente con



45 En general, el término “vecinal” se refiere a la colocación de sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en la que los sustituyentes se unen a átomos de carbono adyacentes.

En general, el término “geminal” se refiere a la colocación de sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en la que los sustituyentes se unen al mismo átomo de carbono.

50 En general, el término “sustituido”, esté o no precedido por el término “opcionalmente”, se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se describen anteriormente en las definiciones y a continuación en la descripción de compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición que puede sustituirse del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser o bien el mismo o bien diferente en cada posición. Un sustituyente de anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede unirse a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillos espirocíclicos, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Tal como reconocerá un experto habitual en la técnica, combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables.

60 La expresión “estable o químicamente viable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a

compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y preferiblemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos dados a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente viable es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" se define como la cantidad requerida para conferir un efecto terapéutico sobre el paciente tratado, y normalmente se determina basándose en la edad, el área de superficie, el peso y el estado del paciente. Freireich *et al.*, *Cancer Chemother. Rep.*, 50: 219 (1966) describen la interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basada en miligramos por metro cuadrada de superficie corporal). El área de superficie corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 537 (1970). Tal como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

A menos que se indique lo contrario, también se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) y e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, también se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un átomo enriquecido en <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como sondas o herramientas analíticas en ensayos biológicos.

## II. REALIZACIONES

La invención también incluye compuestos específicos según las reivindicaciones 1-8 y compuestos para su uso según la reivindicación 10, que se proporcionan en la tabla 1 y la tabla 2 a continuación.

Tabla 1

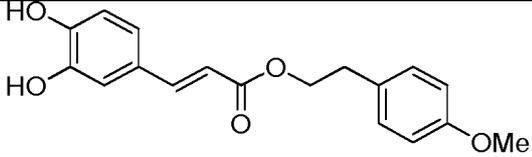
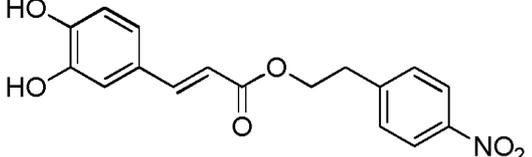
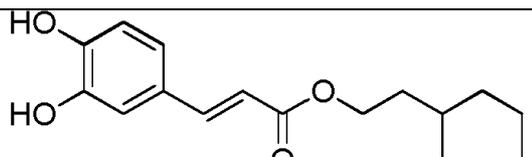
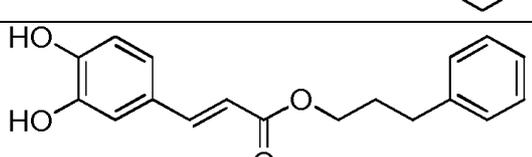
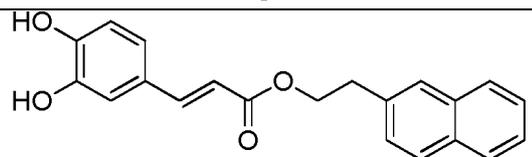
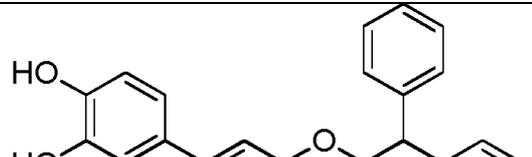
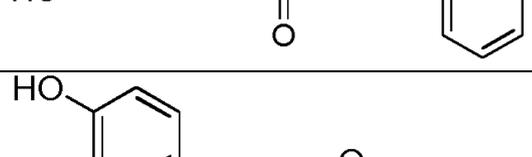
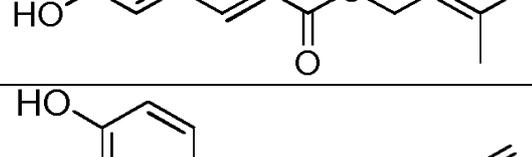
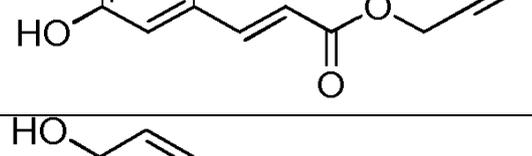
N.º de comp.	Nombre	Estructura
1	3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 4-fenilbutilo	
2	3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 5-fenilpentilo	
3	3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 6-fenilhexilo	
4	(E)-(Z)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 3-fenilalilo	

5	(E)-3-(2-hidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
6	(E)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
7	(E)-3-(3,4-diclorofenil)acrilato de fenetilo	
8	(E)-3-(naftalen-2-il)acrilato de fenetilo	
9	(E)-3-(3,5-dimetoxifenil)acrilato de fenetilo	
10	(E)-3-(3,5-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
11	(E)-3-(2,5-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
12	(E)-3-(2,3-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
13	(E)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)acrilato de fenetilo	

14	(E)-3-(2,4-dihidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
----	------------------------------------------------------	--

Tabla 2

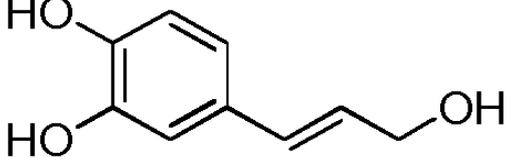
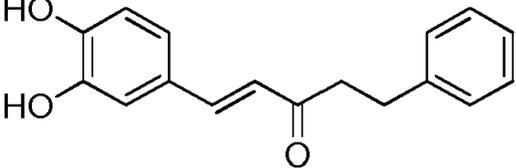
N.º de comp.	Nombre	Estructura
15	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de isopropilo	
16	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de isopentilo	
17	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 3-metilbut-3-en-1-ilo	
18	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de fenilo	
19	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de bencilo	
20	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 4-fluorofenetilo	
21	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 4-metilfenetilo	

22	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 4-metoxifenetilo	
23	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 4-nitrofenetilo	
24	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 2-ciclohexiletilo	
25	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
26	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 2-(naftalen-2-il)etilo	
27	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 2,2-difeniletilo	
28	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 3-metilbut-2-en-1-ilo	
29	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de (E)-prop-2-in-1-ilo	
30	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de alilo	

31	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de cinamilo	
32	3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de fenetilo	
33	3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 3-fenilpropilo	
34	2-(3,4-dihidroxifenil)acetato de fenetilo	
35	2-(3,4-dihidroxifenil)acetato de 3-fenilpropilo	
36	3,4-dihidroxibenzoato de fenetilo	
37	3,4-dihidroxibenzoato de 3-fenilpropilo	
38	3,4,5-trihidroxibenzoato de fenetilo	
39	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 4-fenilbutilo	
40	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 5-fenilpentilo	

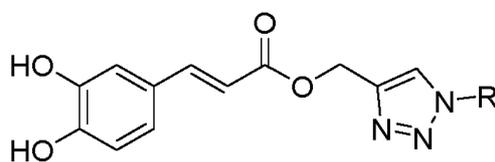
41	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 6-fenilhexilo	
42	(E)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acrilato de fenetilo	
43	(E)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
44	(E)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)acrilato de fenetilo	
45	(E)-3-(4-hidroxi-5-dimetoxifenil)acrilato de fenetilo	
46	(E)-3-(2-hidroxifenil)acrilato de fenetilo	
47	(E)-3-(3-hidroxifenil)acrilato de fenetilo	
48	(E)-3-(4-hidroxifenil)acrilato de fenetilo	
49	(E)-3-(4-hidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	

50	(E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
51	(E)-3-(2,5-dimetoxifenil)acrilato de fenetilo	
52	(E)-3-(2,3-dimetoxifenil)acrilato de fenetilo	
53	(E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato de fenetilo	
54	(E)-3-(2,4-dihidroxifenil)acrilato de fenetilo	
55	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-(3-fenilpropil)acrilamida	
56	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-(4-fenilbutil)acrilamida	
57	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilaldehído	

58	(E)-4-(3-hidroxi-prop-1-en-1-il)benzeno-1,2-diol	
59	(E)-1-(3,4-dihydroxifenil)-5-fenilpent-1-en-3-ona	

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En un aspecto, la invención incluye un compuesto para su uso según la reivindicación 10 que tiene la fórmula IIIa:



Fórmula IIIa

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en la que R es X-Y;

15 X es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> bivalente; y

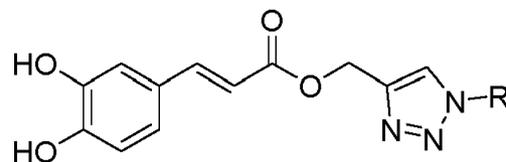
Y es H, -COOH o un grupo arilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, -CF<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> e hidroxilo.

20 En una realización, X se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno y n-hexileno.

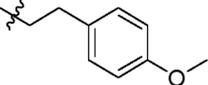
En otra realización, Y es fenilo, opcionalmente sustituido con el grupo que consiste en halo, nitro, ciano, -CF<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> e hidroxilo.

25 El compuesto para su uso de fórmula IIIa se selecciona de los compuestos enumerados en la tabla 3.

Tabla 3



30

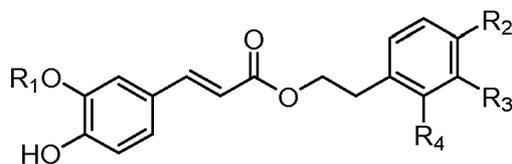
Compuesto	R
60	CH <sub>2</sub> Ph
61	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
62	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
63	

64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	n-hexilo
71	CH <sub>2</sub> COOH
72	etilo
73	n-propilo
74	isopropilo
75	isobutilo

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto, la invención incluye un compuesto para su uso según la reivindicación 10 de fórmula IIIb:

5



Fórmula IIIb

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

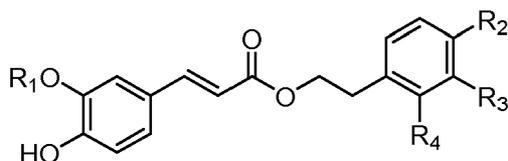
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, -OH, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>.

15 En una realización, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, -OH, metilo y metoxilo.

El compuesto para su uso de fórmula IIIb se selecciona de la lista de compuestos en la tabla 4.

Tabla 4

20



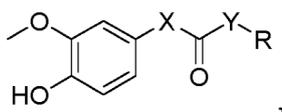
Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
76	H	OH	H	H
77	CH <sub>3</sub>	OH	H	H
78	H	H	OH	H

79	CH <sub>3</sub>	H	OH	OH
80	H	H	H	OH
81	CH <sub>3</sub>	H	H	H
82	H	OH	OH	H
83	CH <sub>3</sub>	OH	OH	H
84	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H
85	H	H	OCH <sub>3</sub>	H
86	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
87	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o compuesto para su uso de fórmula IIIc

5



Fórmula IIIc

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, X es un enlace, o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> bivalente o grupo alqueno C<sub>1-6</sub>;

Y es -O- o -NH-; y

15

R es A-B, en la que A es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> bivalente o alqueno C<sub>1-6</sub>, y B es H o un grupo arilo de 5-6 miembros, o grupo cicloalquilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> e hidroxilo.

20 En una realización, X es un enlace, metileno, etileno, propileno o -CH=CH-. En una realización adicional, X es un enlace, metileno o -CH=CH-.

En una realización, A se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, isopropileno, 2-metilbut-2-enileno y butileno. En una realización adicional, A es etileno.

25

En otra realización, B es fenilo, opcionalmente sustituido con halo, nitro, ciano, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> o hidroxilo. En una realización adicional, B es fenilo opcionalmente sustituido con fluoro, metilo, CF<sub>3</sub> o metoxilo.

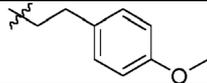
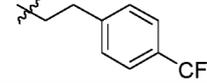
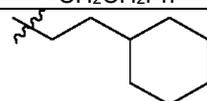
En otra realización, B es ciclohexilo. En una realización adicional, B es ciclohexilo no sustituido.

30

El compuesto para su uso de fórmula IIIc se selecciona de los compuestos enumerados en la tabla 5.

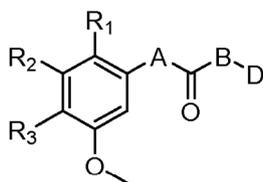
Tabla 5

Compuesto	X	Y	R
88	-CH=CH-	-O-	metilo
89	-CH=CH-	-O-	etilo
90	-CH=CH-	-O-	n-propilo
91	-CH=CH-	-O-	isopropilo
92	-CH=CH-	-O-	n-butilo
93	-CH=CH-	-O-	2-metilbut-2-enilo
94	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> Ph
95	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
96	-CH=CH-	-O-	
97	-CH=CH-	-O-	

98	-CH=CH-	-O-	
99	-CH=CH-	-O-	
100	-CH=CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
101	-CH=CH-	-O-	
102	-CH <sub>2</sub> -	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
103	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
104	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
105	enlace	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En un aspecto, la invención incluye un compuesto según las reivindicaciones 7-8 o un compuesto para su uso según la reivindicación 10 de fórmula III d



Fórmula III d

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, -OH, alcoxilo C<sub>1-6</sub> y -OC(O)-(alquilo C<sub>1-6</sub>);

15

A es un enlace o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> bivalente o un grupo alquenilo C<sub>1-6</sub>;

B es -O- o -NH-; y

20

D es X-Y, en la que X es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> bivalente, grupo alquenilo C<sub>1-6</sub>, grupo alquinilo C<sub>1-6</sub>, e Y es H, -COOH o un grupo arilo de 5-6 miembros, o grupo cicloalquilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> e hidroxilo.

25

En una realización adicional, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, -OH, -OCH<sub>3</sub> y -OC(O)CH<sub>3</sub>.

En una realización, A es un enlace, metileno, etileno, propileno o -CH=CH-. En una realización adicional, A es un enlace, metileno, etileno o -CH=CH-. En una realización todavía adicional, A es -CH=CH-.

30

En una realización, X se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, isopropileno, 2-metilbut-2-enileno, -CH<sub>2</sub>CC- y butileno. En una realización adicional, X es etileno.

35

En otra realización, Y es fenilo, opcionalmente sustituido con halo, nitro, ciano, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> o hidroxilo. En una realización adicional, Y es fenilo opcionalmente sustituido con metilo, fluoro, -CF<sub>3</sub> o metoxilo.

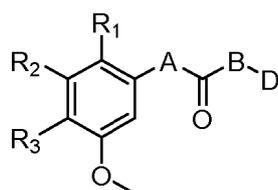
En otra realización, Y es ciclohexilo. En una realización adicional, Y es ciclohexilo no sustituido.

En otra realización, Y es H.

40

El compuesto para su uso de fórmula III d se selecciona de los compuestos enumerados en la tabla 6.

Tabla 6



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	A	B	D
106	H	-OCH <sub>3</sub>	-OC(O)CH <sub>3</sub>	-CH=CH-	-O-	
107	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
108	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
109	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
110	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
111	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
112	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
113	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
114	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
115	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
116	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
117	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	

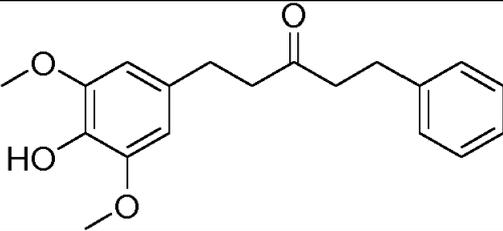
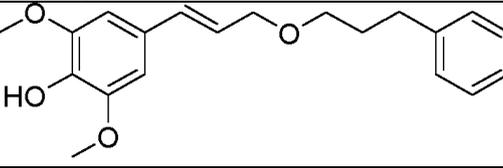
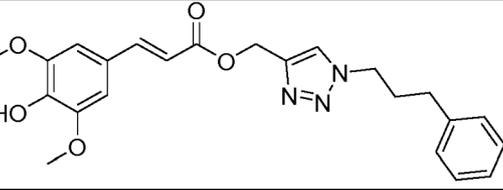
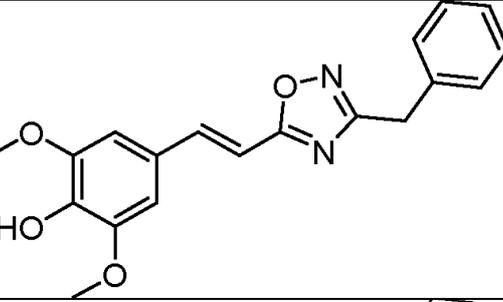
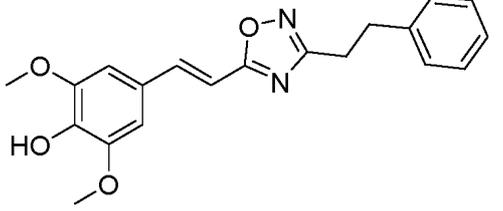
118	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
119	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-NH-	
120	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub>	-O-	
121	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	etilo
122	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	n-propilo
123	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	CH <sub>2</sub> CCH
124	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	isopropilo
125	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-	-O-	CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
126	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-	-O-	
127	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-O-	
128	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-O-	
129	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	enlace	-O-	

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En algunas realizaciones, la invención incluye los compuestos o compuestos para su uso enumerados en la tabla 7.

Tabla 7

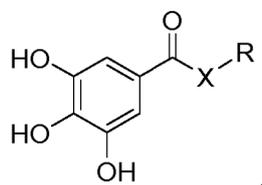
Compuesto	Estructura
130	
131	
132	

133	
134	
135	
136	
137	

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto, la invención incluye compuestos para su uso según la reivindicación 10 de fórmula IIIe

5



Fórmula IIIe

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que X es -O- o -NH-; y

15 R se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>1-6</sub>, y alquinilo C<sub>1-6</sub>, en la que R está sustituido con un grupo arilo de 5-6 miembros, que está opcionalmente sustituido además con halo, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxilo C<sub>1-6</sub>.

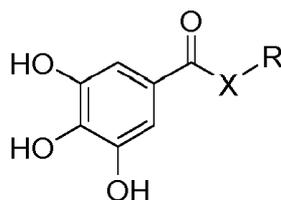
En una realización adicional, R es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con fenilo, en la que el fenilo está opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxilo C<sub>1-6</sub>. En una realización adicional, R es alquilo

C<sub>1-6</sub> sustituido con un fenilo no sustituido. En una realización todavía adicional, R es bencilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph.

5 En otra realización, R es un alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub> o alquino C<sub>1-6</sub> no sustituido. En una realización adicional, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, alilo y -CH<sub>2</sub>CCH.

El compuesto para su uso de fórmula IIIe se selecciona del grupo que consiste en los compuestos enumerados en la tabla 8.

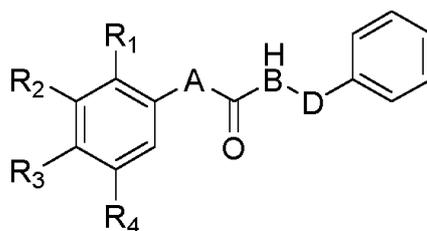
10 Tabla 8



Compuesto	X	R
138	-O-	metilo
139	-O-	etilo
140	-O-	n-propilo
141	-O-	isopropilo
142	-O-	alilo
143	-O-	-CH <sub>2</sub> CCH
144	-O-	bencilo
145	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
146	-NH-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto, la invención incluye un compuesto según la reivindicación 8 o un compuesto para su uso según la reivindicación 10 de fórmula IIIf



20

Fórmula IIIf

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25

en la que, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H o -OH;

A es un enlace o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> bivalente o un grupo alqueno C<sub>1-6</sub>;

30 B es un enlace, -O- o -NH-; y

D es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> bivalente o alqueno C<sub>1-6</sub>.

35 En una realización, A es un enlace, metileno, etileno, propileno o -CH=CH-. En una realización adicional, A es un enlace o -CH=CH-. En una realización todavía adicional, A es -CH=CH-.

En una realización, B es un enlace u -O-.

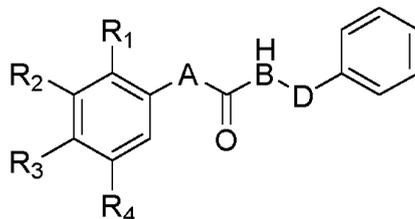
40 En una realización, D se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, isopropileno y butileno. En una realización adicional, D es etileno o propileno. En una realización todavía adicional, D es etileno.

En otra realización adicional, D es propileno.

El compuesto o compuesto para su uso de fórmula IIIf se selecciona de los compuestos enumerados en la tabla 9.

5

Tabla 9



Compuesto	R1	R2	R3	R4	A	B	D
147	-OH	-OH	H	H	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
148	-OH	-OH	H	H	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
149	H	-OH	H	-OH	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
150	H	-OH	H	-OH	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
151	-OH	H	H	-OH	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
152	-OH	H	H	-OH	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
153	-OH	H	H	-OH	-CH=CH-	enlace	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
154	-OH	H	H	-OH	enlace	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -

10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

### III. FORMULACIONES, ADMINISTRACIONES Y USOS

#### 15 *Composiciones farmacéuticamente aceptables*

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tal como se describe en el presente documento, y opcionalmente comprenden un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

20

También se apreciará que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable o un profármaco incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de tales ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que, tras su administración a un paciente que lo necesita, puede proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto tal como se describe por lo demás en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

25

30

Tal como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, indebidas y son compatibles con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de esta invención que, tras su administración a un receptor, puede proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo.

35

En la técnica se conocen bien las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, S.M. Berge, *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, incorporado en el presente documento mediante referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico.

40

45

Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, edisilato (etanodisulfonato), etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-  
 5 etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, Laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y  $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$ . Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier  
 10 grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos dados a conocer en el presente documento. Pueden obtenerse productos dispersables o solubles en agua o aceite mediante tal cuaternización. Las sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, (alquil inferior)sulfonato y arilsulfonato.  
 15

Tal como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, tal como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, cargas sólidas, lubricantes, y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, dieciseisava edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) da a conocer diversos portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en  
 25 que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseable, o interacción de otro modo de manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, lanolina, azúcares  
 30 tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de semilla de soja; glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y disoluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como Laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, que también estar presentes  
 45 en la composición según el juicio del formulador.

#### *Usos de los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento*

Los compuestos, las sales y las composiciones reivindicados pueden usarse en un método de tratamiento o  
 50 reducción de la gravedad de una afección, una enfermedad o un trastorno modulado por lipooxigenasas y/o ciclooxigenasas, por ejemplo, COX-1 y/o COX-2. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una afección, una enfermedad o un trastorno modulado por 5-lipooxigenasa y/o una ciclooxigenasa, por ejemplo, COX-2, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto o una composición descrito en el presente  
 55 documento que inhibe de manera eficaz y terapéutica la actividad de una lipooxigenasa (por ejemplo, 5-LO) y/o una ciclooxigenasa, por ejemplo, COX-1 y/o COX-2.

Los compuestos, las sales y las composiciones reivindicados pueden usarse en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por lipooxigenasas y/o ciclooxigenasas, por ejemplo, COX-1 y/o COX-2. Estas enfermedades incluyen, inflamación, inflamación crónica, trastorno asociado con inflamación, síndrome metabólico, dolor, cefalea, fiebre, artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, artrosis, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, asma, bronquitis, dismenorrea, tendinitis, bursitis, psoriasis, eccema, quemaduras, dermatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, enfermedad vascular, jaqueca, panarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, fiebre reumática, diabetes tipo I, miastenia grave, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de  
 65

Behçet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, hinchazón que se produce después de una lesión, isquemia miocárdica, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, síndrome de choque endotóxico, aterosclerosis y accidente cerebrovascular.

5 Según la invención, una “cantidad eficaz” del compuesto o de la composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad eficaz para el tratamiento o la reducción de la gravedad de uno o más de las enfermedades, los trastornos o las afecciones tal como se mencionaron anteriormente.

10 Los compuestos, las sales y las composiciones según la presente invención pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento o la reducción de la gravedad de uno o más de las enfermedades, los trastornos o las afecciones tal como se mencionaron anteriormente.

15 La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, en función de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de dosificación unitaria por su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión “forma de dosificación unitaria” tal como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente que va a tratarse. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención la decidirá el médico responsable dentro del alcance del juicio médico razonables. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de varios factores, incluyendo el trastorno que esté tratándose y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término “paciente”, tal como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

30 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a seres humanos y a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, pomadas, gotas o parche), bucal, como pulverización oral o nasal, o similares, en función de la gravedad de la infección que esté tratándose. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg y preferiblemente de desde aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, de peso corporal de sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

40 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes habitualmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

50 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse según la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, disolución de cloruro de sodio U.S.P. e isotónica. Además, como disolvente o medio de suspensión se emplean convencionalmente aceites fijos estériles. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo monoglicéridos y diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como el ácido oleico.

60 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

65 Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño

- de cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleaginoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. En función de la razón de compuesto con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación de compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.
- 10 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiental pero líquidos a la temperatura corporal y, por tanto, se funden en la cavidad rectal o vaginal y liberan el compuesto activo.
- 15 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de disolución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.
- 30 También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas blandas y duras rellenas de gelatina usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberan el/los principio(s) activo(s) únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen ceras y sustancias poliméricas. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas blandas y duras rellenas de gelatina usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.
- 40 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes tal como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, tal como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberan el/los principio(s) activo(s) únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen ceras y sustancias poliméricas.
- 55 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, medicamentos inhalatorios o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según pueda requerirse. También se contemplan que las formulaciones oftálmicas, las gotas para los oídos y los colirios están dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede controlarse o bien proporcionando una membrana de control de tasa o bien dispersando el compuesto en un gel o una matriz de polímero.

La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como modulador de lipooxigenasas y/o ciclooxigenasas, por ejemplo, COX-1 y/o COX-2, puede someterse a ensayo según los métodos descritos generalmente en la técnica y en los ejemplos en el presente documento.

- 5 Con el fin de que la invención descrita en el presente documento pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos tienen propósitos ilustrativos únicamente y no deben interpretarse como limitativos de esta invención en modo alguno.

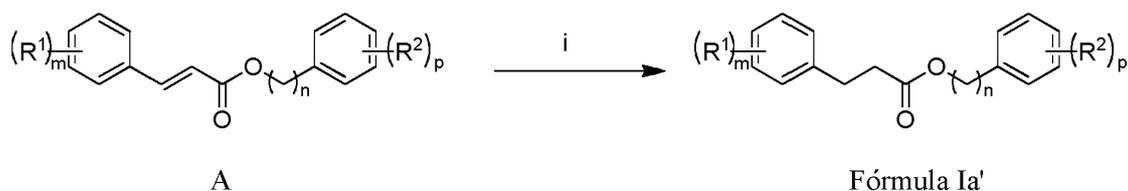
### 10 III. ESQUEMAS DE SÍNTESIS

10

Todos los productos químicos usados se adquirieron de Aldrich o Alfaeaser. La purificación de los compuestos se llevó a cabo mediante cromatografía circular en gel de sílice (Chromatotron®, modelo 7924, Harrison Research) o mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlash®, sistema de separación SG 100C, ISCO). Se ejecutó CCF sobre láminas de aluminio recubiertas de gel de sílice (SiliaPlate TLC, Silicycle®) con detección mediante luz UV (254 nm, UVS-11, lámpara UV de onda corta Mineralight®). Los puntos de fusión se obtuvieron usando un aparato de medición de punto de fusión MELTEMP® (modelo 1001D). Los espectros de FTIR se registraron en un espectrómetro Nicolet® Impact 400. Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker® Avance III de 400 MHz. Las mediciones de masas de alta resolución se realizaron en un instrumento Bruker® Doltonics' micrOTOF en electropulverización positivas o negativa.

15

20 Esquemas generales para la síntesis de ésteres, amidas, éteres y cetonas

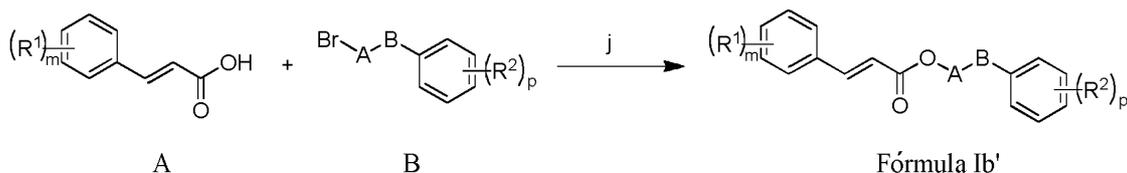


Esquema 1. Reactivos y condiciones: (i) Pd/C (10 %), gas de H<sub>2</sub>, MeOH.

25

Los compuestos de fórmula Ia' pueden sintetizarse en condiciones de hidrogenación, tales como gas de hidrógeno y Pd al 10 %/C en metanol. Por ejemplo, la reacción puede realizarse con producto intermedio A en un matraz sellado bajo una presión positiva de gas de H<sub>2</sub> mantenida mediante un globo unido a través de una aguja de jeringa. Como tratamiento final, la mezcla de reacción puede filtrarse a través de Celite y el disolvente puede retirarse a presión reducida para proporcionar el producto.

30



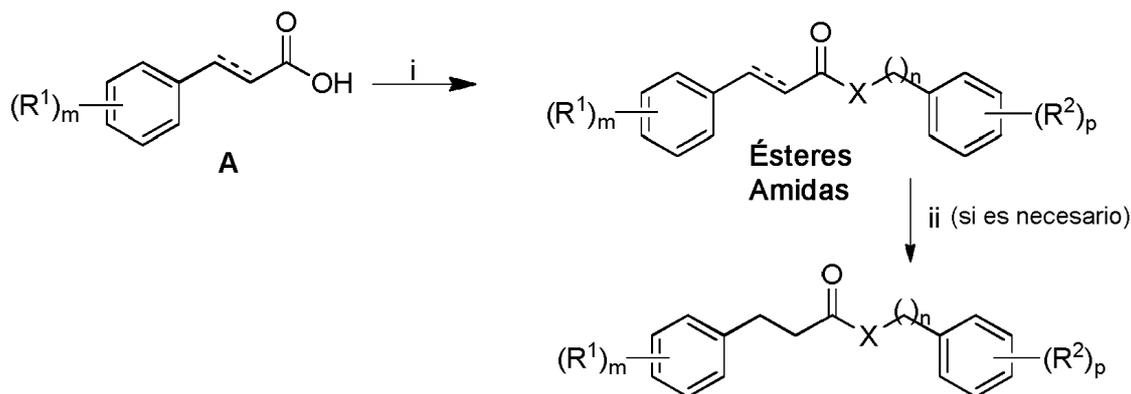
Esquema 2. Reactivos y condiciones: G), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KI, HMPA.

35

Los compuestos de fórmula Ib', en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, m, p, A y B se describen en el presente documento, pueden sintetizarse en condiciones de esterificación, tales como sustitución nucleófila de un bromuro de alquilo por el carboxilato apropiado. Por ejemplo, bromuro de alquilo, B, puede ponerse en contacto con ácido carboxílico, C, en un disolvente polar en presencia de un catalizador, tal como KI, y una base. La sustitución nucleófila del bromuro por el carboxilato proporciona el compuesto de fórmula Ib'. El producto puede someterse a un tratamiento final mediante extracción a partir de agua mediante un disolvente orgánico tal como acetato de etilo.

40

## Ésteres y amidas



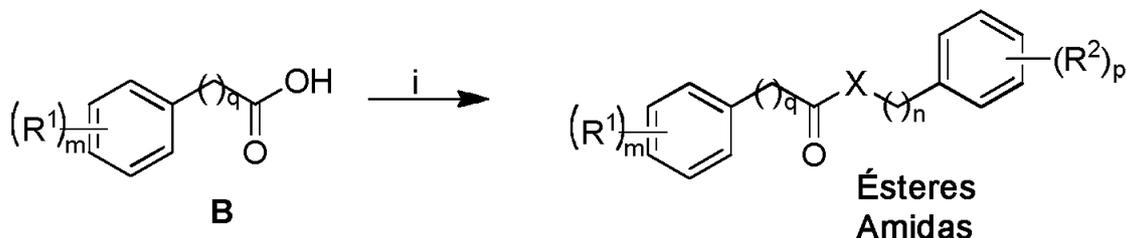
Esquema 3. Reactivos y condiciones: i) cuando X es O: base, (R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Br, KI, HMPA, o cuando X es NH: agente de acoplamiento (DCC, BOP, etc.), base (R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>; ii) H<sub>2</sub>, Pd/C.

5

Los compuestos de éster y amida de la invención pueden sintetizarse a partir de los derivados de ácido cinámico o dihidrocínámico correspondientes de fórmula A según el esquema 3 anterior, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, m, n y p se definen en el presente documento. Los compuestos de éster pueden sintetizarse a través de tratamiento del ácido con un bromuro de alquilo de fórmula (R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Br, una base, una fuente de yoduro, tal como yoduro de potasio, y un disolvente polar, tal como HMPA. Los compuestos de amida pueden sintetizarse a través de tratamiento del ácido con un agente de acoplamiento, tal como DCC, EDC, BOP o cualquier otro reactivo de acoplamiento habitual conocido por los expertos en la técnica, en presencia de un disolvente y, opcionalmente, una base, y una amina de fórmula (R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>. Los derivados de ácido cinámico pueden convertirse adicionalmente en el derivado de ácido dihidrocínámico correspondiente a través de hidrogenación con un catalizador de paladio usando procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica. También se entenderá que los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> activos, tales como OH, NH<sub>2</sub>, COOH, etc., pueden protegerse usando métodos habituales conocidos en la técnica.

10

15



20

Esquema 4. Reactivos y condiciones: i) cuando X es O: base, (R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Br, KI, HMPA, o cuando X es NH: agente de acoplamiento (DCC, BOP, etc.), base (R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>.

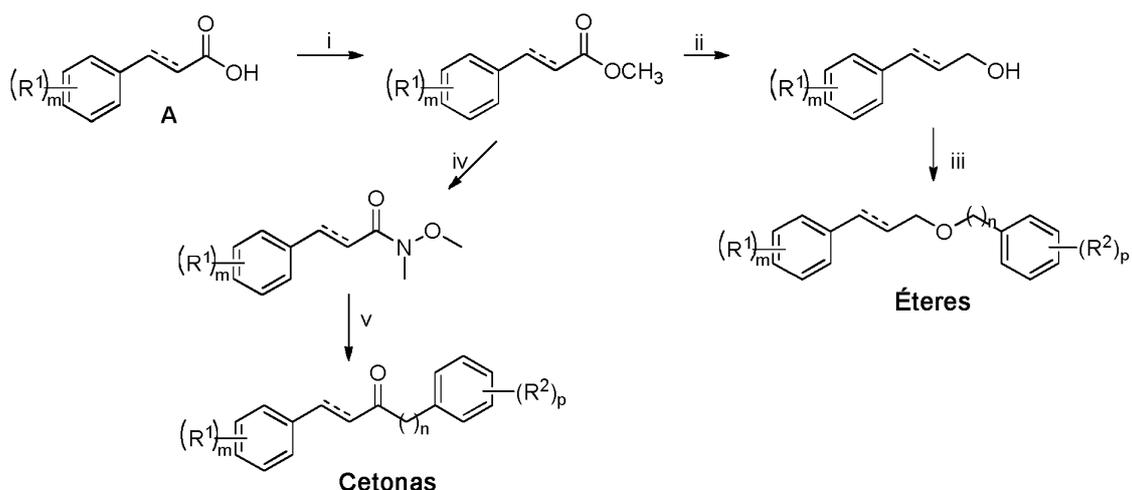
25

30

Los compuestos de éster y amida de la invención también pueden sintetizarse a partir de los derivados de ácido fenilalquilcarboxílico correspondientes de fórmula B, en la que q es un número entero desde 1 hasta 10 y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, m y p se definen en el presente documento, según el esquema 4 anterior. Los compuestos de éster pueden sintetizarse a través de tratamiento del ácido con un bromuro de alquilo de fórmula (R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Br, una base, una fuente de yoduro, tal como yoduro de potasio, y un disolvente polar, tal como HMPA. Los compuestos de amida pueden sintetizarse a través de tratamiento del ácido con un agente de acoplamiento, tal como DCC, EDC, BOP o cualquier otro reactivo de acoplamiento habitual conocido por los expertos en la técnica, en presencia de un disolvente y, opcionalmente, una base, y una amina de fórmula (R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>. También se entenderá que los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> activos, tales como OH, NH<sub>2</sub>, COOH, etc., pueden protegerse usando métodos habituales conocidos en la técnica.

35

## Éteres y cetonas



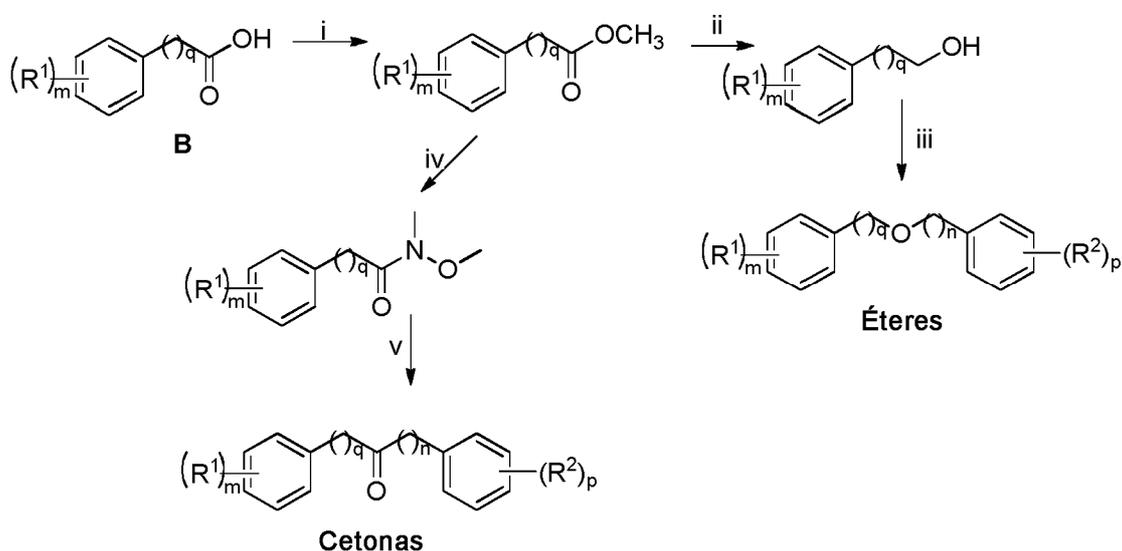
Esquema 5. Reactivos y condiciones: i) MeOH, ácido; ii) DIBAL; iii) base,  $(R^2)_pPh(CH_2)_nBr$ ; iv) HCl de  $CH_3NHOCH_3$ ,  $i-PrMgCl$ ; v)  $(R^2)_pPh(CH_2)_nMgBr$ .

5

Las cetonas y los éteres de la invención pueden sintetizarse según los métodos proporcionados en el esquema 5, en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  se definen en el presente documento. Las cetonas de la invención pueden sintetizarse mediante esterificación de un ácido carboxílico de fórmula A en metanol ácido, seguido de la formación de la amida de Weinreb usando clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y cloruro de isopropil-magnesio. Luego, la amida de Weinreb puede convertirse en una cetona usando un reactivo de Grignard de fórmula  $(R^2)_pPh(CH_2)_nMgBr$ . Los éteres de la invención pueden sintetizarse mediante esterificación de un ácido carboxílico de fórmula A en metanol ácido, seguido de la reducción con DIBAL, para proporcionar el alcohol primario. Luego, el alcohol se somete a alquilación para proporcionar un éter usando una base y un bromuro de alquilo de fórmula  $(R^2)_pPh(CH_2)_nBr$ . También se entenderá que los sustituyentes  $R^1$  y  $R^2$  activos, tales como OH,  $NH_2$ , COOH, etc., pueden protegerse usando métodos habituales conocidos en la técnica.

10

15



Esquema 6. Reactivos y condiciones: i) MeOH, ácido; ii) DIBAL; iii) base,  $(R^2)_pPh(CH_2)_nBr$ ; iv) HCl de  $CH_3NHOCH_3$ ,  $i-PrMgCl$ ; v)  $(R^2)_pPh(CH_2)_nMgBr$ .

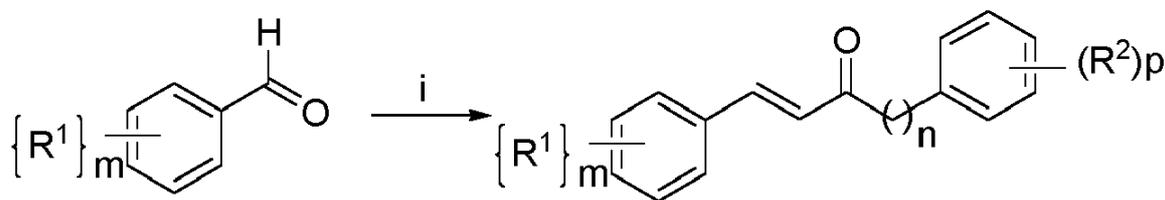
20

Las cetonas y los éteres de la invención también pueden sintetizarse según los métodos proporcionados en el esquema 6, en el que  $q$  es un número entero desde 1 hasta 10 y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  se definen en el presente documento. Las cetonas de la invención pueden sintetizarse mediante esterificación de un ácido carboxílico de fórmula A en metanol ácido, seguido de la formación de la amida de Weinreb usando clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y cloruro de isopropil-magnesio. Luego, la amida de Weinreb puede convertirse en una cetona usando un reactivo de Grignard de fórmula  $(R^2)_pPh(CH_2)_nMgBr$ . Los éteres de la invención pueden sintetizarse mediante esterificación de un ácido carboxílico de fórmula A en metanol ácido, seguido de la reducción con DIBAL, para proporcionar el alcohol primario. Luego, el alcohol se somete a alquilación para proporcionar un éter usando una base y un bromuro de alquilo de fórmula  $(R^2)_pPh(CH_2)_nBr$ . También se

25

30

entenderá que los sustituyentes  $R^1$  y  $R^2$  activos, tales como OH,  $NH_2$ , COOH, etc., pueden protegerse usando métodos habituales conocidos en la técnica.



5

Esquema 7. Reactivos y condiciones: i) metil cetona apropiada, pirrolidina, ácido acético, THF, reflujo, 12 h.

Las cetonas también pueden sintetizarse a través de condensación aldólica con el aldehído y la metil cetona apropiados según el método proporcionado en el esquema 7, en el que  $R^1$ ,  $R^2$ , m, n y p se definen en el presente documento.

10

#### IV. PREPARACIONES Y EJEMPLOS

##### 3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 4-fenilbutilo (1)

15

Se disolvió (E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 4-fenilbutilo en MeOH (10 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (0,1 eq.). Se selló el matraz con un septo de caucho y se mantuvo una presión positiva de  $H_2$  mediante un globo unido a través de una aguja de jeringa. Se monitorizó el avance de las reacciones mediante CCF hasta la conversión completa después de 16 h. Se filtraron las mezclas de reacción a través de Celite y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto 1 (rendimiento del 93 %);  $R_f = 0,7$  (MeOH al 50 %/ $CH_2Cl_2$ ).  $^1H$ -RMN (400 MHz, MeOD, 25 °C),  $\delta$  (ppm) = 7,28-7,16 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 6,69-6,65 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 6,52 (d, J = 8,00 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 4,08-4,07 (m, 2H,  $CH_2(CH_2)_3Ph$ ), 2,77 (t, J = 7,48 Hz, 2H,  $C_{ar}CH_2CH_2C(=O)$ ), 2,61-2,54 (m, 4H,  $(CH_2)_3CH_2Ph$ ,  $C_{ar}CH_2CH_2C(=O)$ ), 1,62-1,61 (m, 4H,  $CH_2(CH_2)_2CH_2Ph$ ).  $^{13}C$ -RMN (101 MHz, MeOD, 25 °C),  $\delta$  (ppm) = 173,61, 144,82, 143,27, 142,00, 132,05, 128,03, 127,93, 125,38, 119,12, 115,03, 114,93, 63,98, 35,85, 34,95, 30,09, 27,85, 27,52; EMAR  $m/z$  calc. para  $C_{19}H_{22}O_4 + (NH_4^+)$ : 332,1856; hallado: 332,1866.

25

##### 3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 5-fenilpentilo (2)

30

Se obtuvo el compuesto 2 mediante hidrogenación de (E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 5-fenilpentilo, siguiendo el procedimiento proporcionado anteriormente para el compuesto 1 (rendimiento del 78 %);  $R_f = 0,8$  (MeOH al 5 %/ $CH_2Cl_2$ ).  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C),  $\delta$  (ppm) = 7,32-7,30 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7,22-7,19 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 6,79 (d, J = 8,04 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6,73 (d, J = 1,60 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6,65 (dd, J = 8,04 Hz, 1,68 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 4,08 (t, J = 6,68 Hz, 2H,  $CH_2(CH_2)_4Ph$ ), 2,85 (t, J = 7,56 Hz, 2H,  $C_{ar}CH_2CH_2C(=O)$ ), 2,61 (quint., J = 7,60 Hz, 4H,  $(CH_2)_4CH_2Ph$ ,  $C_{ar}CH_2CH_2C(=O)$ ), 1,69-1,61 (m, 4H,  $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$ ), 1,41-1,34 (m, 2H,  $(CH_2)_2CH_2(CH_2)_2Ph$ ).  $^{13}C$ -RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C),  $\delta$  (ppm) = 173,22, 143,45, 142,44, 141,80, 133,68, 128,40, 128,31, 125,73, 120,72, 115,45, 115,39, 64,55, 36,11, 35,76, 31,04, 30,32, 28,46, 25,54; EMAR  $m/z$  calc. para  $C_{20}H_{24}O_4 + (NH_4^+)$ : 346,2013; hallado: 346,2028.

35

##### 3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 6-fenilhexilo (3)

40

Se obtuvo el compuesto 3 mediante hidrogenación de (E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 6-fenilhexilo, siguiendo el procedimiento proporcionado anteriormente para el compuesto 1 (rendimiento del 93 %;  $pf = 72-74$  °C;  $R_f = 0,6$  (MeOH al 5 %/ $CH_2Cl_2$ )).  $^1H$ -RMN (400 MHz, MeOD, 25 °C),  $\delta$  (ppm) = 7,32-7,30 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7,22-7,19 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 6,77 (d, J = 8,00 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6,73 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 6,64 (dd, J = 7,96 Hz, 1,44 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 5,47 (s a, 1H, OH), 5,36 (s a, 1H, OH), 4,07 (t, J = 6,68 Hz, 2H,  $CH_2(CH_2)_5Ph$ ), 2,85 (t, J = 7,56 Hz, 2H,  $C_{ar}CH_2CH_2C(=O)$ ), 2,61 (q, J = 8,96 Hz, 4H,  $(CH_2)_5CH_2Ph$ ,  $C_{ar}CH_2CH_2C(=O)$ ), 1,65-1,60 (m, 4H,  $CH_2CH_2(CH_2)_2CH_2CH_2Ph$ ), 1,38-1,34 (m, 4H,  $(CH_2)_2(CH_2)_2(CH_2)_2Ph$ ).  $^{13}C$ -RMN (101 MHz, MeOD, 25 °C),  $\delta$  (ppm) = 173,52, 143,54, 142,68, 141,92, 133,47, 128,41, 128,28, 125,67, 120,61, 115,41, 115,35, 64,76, 36,15, 35,86, 31,34, 30,33, 28,88, 28,52, 25,80; EMAR  $m/z$  calc. para  $C_{21}H_{26}O_4 + (H^+)$ : 343,1904; hallado: 343,1922.

45

50

##### (2Z)-(2E)-3-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-enoato de 3-fenilprop-2-en-1-ilo (4)

55

Se obtuvo el compuesto 6 mediante la esterificación de ácido (E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato con bromuro de (Z)-3-fenilalilo, siguiendo el procedimiento proporcionado anteriormente para el compuesto 4 (rendimiento del 52 %; purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 0-40 %/Hex);  $R_f = 0,20$  (AcOEt al 30 %/hexanos).  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C),  $\delta$  (ppm) = 9,17-9,61 (m, 2H, OH), 7,50 (d, 1H, J = 15,9 Hz,  $CH=CH-CO_2R$ ), 7,42 (t, 2H, J = 7,5 Hz,  $H_{ar}$ ), 7,32 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 7,06 (d, 1H, J = 1,7 Hz,  $H_{ar}$ ), 7,02 (dd, 1H, J = 1,7, 8,2 Hz,  $H_{ar}$ ), 6,77 (d, 1H, J = 8,2 Hz,  $H_{ar}$ ), 6,70 (d, 1H, J = 11,7 Hz,  $CH_2-CH=CH$ ), 6,30 (d, 1H, J = 15,9 Hz,

CH=CH-CO<sub>2</sub>R), 5,60 (td, 1H, J = 6,4, 11,8 Hz, CH<sub>2</sub>-CH=CH), 4,91 (dd, 2H, J = 1,1, 6,4 Hz, OCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 25 °C), δ (ppm) = 166,82, 148,96, 146,04, 145,95, 136,25, 132,52, 129,11, 128,94, 128,04, 127,03, 125,92, 121,95, 116,20, 115,33, 114,08, 61,28; EMAR *m/z* calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> + (Na<sup>+</sup>): 319,0941; hallado: 319,0939.

5

(2E)-3-(2-hidroxifenil)prop-2-enoato de 3-fenilpropilo (5)

A una disolución de ácido 3-(2-hidroxifenil)acrílico (500 mg) en 5 ml de HMPA se le añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 eq.) y se agitó la mezcla durante 30 minutos en un baño de hielo. Luego se añadió gota a gota bromuro de 2-feniletilo, disuelto en 1 ml de HMPA, a lo largo de 20 minutos seguido de una cantidad catalítica de KI. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas, y luego se vertió la reacción en 50 ml de agua helada y se agitó durante 30 minutos. Luego se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 X 40 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (3 X 25 ml), salmuera (3 X 25 ml) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Luego se filtró y se concentró la disolución, luego se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt al 0-70 %/hexanos) para proporcionar el compuesto 4. pf = 94-95 °C, R<sub>f</sub> = 0,6 (AcOEt al 30 %/hexanos). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 25 °C), δ (ppm) = 10,24 (s, 1H, OH), 7,88 (d, 1H, J = 16,2 Hz, Ar-CH=CH), 7,6 (dd, 1H, J = 1,4, 7,8 Hz, H<sub>ar</sub>), 7,24 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 6,92 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H<sub>ar</sub>), 6,84 (t, 1H, J = 7,4 Hz, H<sub>ar</sub>), 6,62 (d, 1H, J = 16,2 Hz, CH=CH-CO), 4,13 (t, 2H, J = 6,6 Hz, CH<sub>2</sub>O), 2,69 (t, 2H, J = 8,0 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 1,96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 25 °C), δ (ppm) = 167,23, 157,24, 141,64, 140,57, 132,18, 129,38, 128,82, 128,77, 126,34, 121,17, 119,88, 117,57, 116,63, 63,67, 31,93, 30,35; EMAR *m/z* calc. para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> + (H<sup>+</sup>): 283,1329; hallado: 283,1340.

10

15

20

(2E)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)prop-2-enoato de 3-fenilpropilo (6)

Se obtuvo el compuesto 5 mediante la esterificación de ácido 3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)acrílico con bromuro de 2-feniletilo, siguiendo el procedimiento proporcionado anteriormente para el compuesto 4 (rendimiento del 48 %; purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 0-15 %/Hex); pf = 94-95 °C, R<sub>f</sub> = 0,35 (AcOEt al 30 %/hexanos). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 25 °C), δ (ppm) = 8,96 (s, 1H, OH), 7,55 (d, 1H, J = 15,9 Hz, Ar-CH=CH), 7,30 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7,22 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7,04 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 6,55 (d, 1H, J = 15,9 Hz, CH=CH-CO), 4,12 (t, 2H, J = 6,5 Hz, CH<sub>2</sub>O), 3,81 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2,7 (t, 2H, J = 8,0 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 1,96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 25 °C), δ (ppm) = 167,14, 148,49, 145,82, 141,67, 138,77, 128,83, 128,78, 126,35, 124,87, 115,33, 106,73, 63,60, 56,56, 31,98, 30,37; EMAR *m/z* calc. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> + (H<sup>+</sup>): 343,1540; hallado: 343,1543.

25

30

35

(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-enoato de 2-feniletilo (7)

Se obtuvo el compuesto 7 mediante la esterificación de ácido (E)-3-(3,4-diclorofenil)acrílico con bromuro de 2-feniletilo, siguiendo el procedimiento proporcionado anteriormente para el compuesto 4 (rendimiento del 70 %; purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 0-20 %/Hex); pf = 68-69 °C, R<sub>f</sub> = 0,3 (AcOEt al 10 %/hexanos). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ (ppm) = 7,62 (d, J = 1,89 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7,57 (d, J = 16,05 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-CH=CH), 7,48 (d, J = 8,32 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7,37-7,33 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7,29-7,26 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 6,42 (d, J = 16,01 Hz, 1H, CH=CH-CO), 4,46 (t, J = 7,04 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3,04 (t, J = 7,00 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ (ppm): 166,27, 142,08, 137,74, 134,44, 134,22, 133,26, 130,90, 129,62, 128,92, 128,56, 127,04, 126,65, 119,95, 65,29, 35,15; EMAR *m/z* calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + (H<sup>+</sup>): 321,0444; hallado: 321,0441.

40

45

(2E)-3-(naftalen-2-il)prop-2-enoato de 2-feniletilo (8)

Se obtuvo el compuesto 8 mediante la esterificación de ácido (E)-3-(naftalen-2-il)acrílico con bromuro de 2-feniletilo, siguiendo el procedimiento proporcionado anteriormente para el compuesto 4 (rendimiento del 70 %; purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 0-5 %/Hex); pf = 77-78 °C, R<sub>f</sub> = 0,4 (AcOEt al 30 %/hexanos). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ (ppm) = 7,95-7,85 (m, 5H, H<sub>ar</sub>, C<sub>ar</sub>-CH=CH), 7,69 (dd, J = 8,64 Hz, 1,08 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7,57-7,52 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7,39-7,27 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 6,57 (d, J = 16,01 Hz, 1H, CH=CH-CO), 4,92 (t, J = 7,08 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3,08 (t, J = 7,08 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ (ppm) = 166,98, 144,92, 137,94, 134,25, 133,3, 131,93, 129,96, 128,97, 128,70, 128,59, 128,56, 127,80, 127,26, 126,74, 126,61, 123,54, 118,22, 65,07, 35,26; EMAR *m/z* calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> + (H<sup>+</sup>): 303,138; hallado: 303,1387.

50

55

(2E)-3-(3,5-dimetoxifenil)acrilato de 2-feniletilo (9)

Se obtuvo el compuesto 9 mediante la esterificación de ácido (E)-3-(3,5-dimetoxifenil)acrílico con bromuro de 2-feniletilo, siguiendo el procedimiento proporcionado anteriormente para el compuesto 4 (rendimiento del 72 %; purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 0-40 %/Hex); pf = 55-57 °C, R<sub>f</sub> = 0,3 (AcOEt al 30 %/hexanos). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,61 (d, 1H, J = 15,97 Hz, ArCH=CH-), 7,37-7,27 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 6,69-6,68 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6,53-6,52 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 6,42 (d, 1H, J = 15,97 Hz, ArCH=CH-), 4,46 (t, 2H, J = 7,04 Hz, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar), 3,84 (s, 6H, 2 ArOCH<sub>3</sub>), 3,05 (t, 2H, J = 7,08 Hz, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar); <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 166,79, 161,03, 144,86, 137,87, 136,29, 128,93, 128,54, 126,59, 118,57, 105,99,

60

65

102,58, 65,04, 55,44, 35,21; EMAR  $m/z$  calc. para  $C_{19}H_{20}O_4 + (H^+)$ : 313,1434; hallado: 313,1440.

(E)-3-(3,5-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo (10)

5 Se obtuvo el compuesto 10 mediante la esterificación de ácido (E)-3-(3,5-dimetoxifenil)acrilico con bromuro de 3-fenilpropilo, siguiendo el procedimiento proporcionado anteriormente para el compuesto 4 (rendimiento del 76 %; purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 0-40 %/Hex);  $R_f = 0,2$  (AcOEt al 30 %/hexanos).  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,62 (d, 1H,  $J = 15,97$  Hz,  $ArCH=CH-$ ), 7,34-7,21 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 6,70-6,69 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 6,53-6,52 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6,44 (d, 1H,  $J = 15,93$  Hz,  $ArCH=CH-$ ), 4,26 (t, 2H,  $J = 6,52$  Hz,  $-COOCH_2CH_2CH_2Ar$ ), 3,84 (s, 6H, 2  $ArOCH_3$ ), 2,78 (t, 2H,  $J = 7,40$  Hz,  $-COOCH_2CH_2CH_2Ar$ ), 2,08 (quint, 2H,  $J = 6,60$  Hz,  $-COOCH_2CH_2CH_2Ar$ );  $^{13}C$ -RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 166,90, 161,03, 144,72, 141,24, 136,32, 128,46, 128,44, 126,02, 118,65, 105,97, 102,60, 63,96, 55,44, 32,27, 30,30; EMAR  $m/z$  calc. para  $C_{20}H_{22}O_4 + (H^+)$ : 327,1591; hallado: 327,1581.

15 (E)-3-(2,5-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo (11)

20 Se obtuvo el compuesto 11 mediante la esterificación de ácido (E)-3-(2,5-dimetoxifenil)acrilico con bromuro de 3-fenilpropilo, siguiendo el procedimiento proporcionado anteriormente para el compuesto 4 (rendimiento del 78 %; purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 0-40 %/Hex);  $R_f = 0,2$  (AcOEt al 30 %/hexanos).  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,02 (d, 1H,  $J = 16,17$  Hz,  $ArCH=CH-$ ), 7,34-7,21 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 7,09-7,08 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6,96-6,93 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6,89-6,87 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6,54 (d, 1H,  $J = 16,17$  Hz,  $ArCH=CH-$ ), 4,26 (t, 2H,  $J = 6,52$  Hz,  $-COOCH_2CH_2CH_2Ar$ ), 3,88 (s, 3H,  $ArOCH_3$  orto), 3,82 (s, 3H,  $ArOCH_3$  meta), 2,78 (t, 2H,  $J = 7,44$  Hz,  $-COOCH_2CH_2CH_2Ar$ ), 2,08 (quint, 2H,  $J = 6,72$  Hz,  $-COOCH_2CH_2CH_2Ar$ );  $^{13}C$ -RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 167,40, 153,52, 152,85, 141,33, 139,92, 128,45, 125,99, 123,99, 118,84, 117,13, 113,29, 112,46, 63,77, 56,10, 55,80, 32,24, 30,37; EMAR  $m/z$  calc. para  $C_{20}H_{22}O_4 + (H^+)$ : 327,1591; hallado: 327,1599.

(E)-3-(2,3-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo (12)

30 Se obtuvo el compuesto 12 mediante la esterificación de ácido (E)-3-(2,3-dimetoxifenil)acrilico con bromuro de 3-fenilpropilo, siguiendo el procedimiento proporcionado anteriormente para el compuesto 4 (rendimiento del 63 %; purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 0-40 %/Hex);  $pf = 102-104$  °C,  $R_f = 0,2$  (AcOEt al 30 %/hexanos).  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C),  $\delta$  (ppm): 8,04 (d, 1H,  $J = 16,21$  Hz,  $ArCH=CH-$ ), 7,34-7,22 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 7,20-7,18 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7,11-7,07 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6,98-6,96 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6,53 (d, 1H,  $J = 16,21$  Hz,  $ArCH=CH-$ ), 4,26 (t, 2H,  $J = 6,56$  Hz,  $-COOCH_2CH_2CH_2Ar$ ), 3,91 (s, 3H,  $ArOCH_3$  orto), 3,89 (s, 3H,  $ArOCH_3$  meta), 2,78 (t, 2H,  $J = 7,36$  Hz,  $-COOCH_2CH_2CH_2Ar$ ), 2,08 (quint, 2H,  $J = 6,56$  Hz,  $-COOCH_2CH_2CH_2Ar$ );  $^{13}C$ -RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm)= 167,19, 153,16, 148,48, 141,29, 139,46, 128,65, 128,45, 126,00, 124,18, 119,46, 119,26, 113,95, 63,81, 61,33, 55,89, 32,23, 30,36; EMAR  $m/z$  calc. para  $C_{20}H_{22}O_4 + (H^+)$ : 327,1591; hallado: 327,1599.

40 (E)-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]acrilato de fenetilo (13)

45 Se obtuvo el compuesto 13 mediante la esterificación de ácido (E)-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]acrilico con bromuro de 2-feniletilo, siguiendo el procedimiento proporcionado anteriormente para el compuesto 4 (rendimiento del 70 %; purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 0-40 %/Hex);  $R_f = 0,25$  (AcOEt al 30 %/hexanos).  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,95 (s, 2H,  $H_{ar}$ ), 7,90 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 7,72 (d, 1H,  $J = 16,09$  Hz,  $ArCH=CH-$ ), 7,38-7,26 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 6,58 (d, 1H,  $J = 16,05$  Hz,  $ArCH=CH-$ ), 4,49 (t, 2H,  $J = 7,04$  Hz,  $-COOCH_2CH_2Ar$ ), 3,06 (t, 2H,  $J = 7,00$  Hz,  $-COOCH_2CH_2Ar$ );  $^{13}C$ -RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 165,74, 141,17, 137,61, 136,50, 132,98-131,98, 128,89, 128,60, 127,68, 127,65, 127,06, 126,70, 124,35, 123,47-123,32, 122,08, 121,63, 65,47, 35,11;  $^{19}F$ -RMN (376 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm) 63,09 (2  $ArCF_3$ ); EMAR  $m/z$  calc. para  $C_{19}H_{14}F_6O_2 + (NH_4^+)$ : 406,1236; hallado: 406,1233.

(E)-3-(2,4-dihidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo (14)

55 Se obtuvo el compuesto 14 mediante la esterificación de ácido (E)-3-(2,4-dihidroxifenil)acrilico con bromuro de 3-fenilpropilo, siguiendo el procedimiento proporcionado anteriormente para el compuesto 4 (rendimiento del 66 %; purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 0-60 %/Hex);  $pf = 46-48$  °C,  $R_f = 0,20$  (AcOEt al 30 %/hexanos).  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO),  $\delta$  (ppm): 10,14 (s, 1H,  $ArOH$  orto), 9,87 (s, 1H,  $ArOH$  para), 7,79 (d, 1H,  $J = 16,05$  Hz,  $ArCH=CH-$ ), 7,44-7,42 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7,31-7,17 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 6,40 (d, 1H,  $J = 16,05$  Hz,  $ArCH=CH-$ ), 6,37-6,36 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6,29-6,27 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 4,10 (t, 2H,  $J = 6,56$  Hz,  $-COOCH_2CH_2CH_2Ar$ ), 2,68 (t, 2H,  $J = 7,96$  Hz,  $-COOCH_2CH_2CH_2Ar$ ), 1,94 quint, 2H,  $J = 6,64$  Hz,  $-COOCH_2CH_2CH_2Ar$ );  $^{13}C$ -RMN (101 MHz, DMSO),  $\delta$  (ppm): 167,69, 161,42, 158,99, 141,68, 140,97, 130,88, 128,81, 128,76, 126,33, 113,38, 113,05, 108,27, 102,93, 63,32, 31,95, 30,43; EMAR  $m/z$  calc. para  $C_{18}H_{18}O_4 + (H^+)$ : 299,1278; hallado: 299,1283.

65 Los compuestos 60-154 pueden sintetizarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica y/o de

manera análoga a los métodos descritos en el presente documento.

#### Ensayos biológicos

##### 5 Aislamiento de neutrófilos a partir de sangre periférica

Se aislaron neutrófilos (PMN) a partir de sangre heparinizada obtenida de donantes sanos tal como se describió previamente (Boyum, 1968). Brevemente, se centrifugó la sangre a 300 x g durante 5 min a temperatura ambiente, se recogió el plasma y se retiraron los eritrocitos después de la sedimentación con dextrano. Tras la centrifugación en una almohadilla de medio de separación de linfocitos (densidad, 1,077 g/ml) a 900 g durante 20 min a temperatura ambiente, se obtuvieron PMN (>96 %) a partir del sedimento después de la hemólisis para retirar los eritrocitos contaminantes.

##### 15 Estimulación de PMN para productos de 5-LO

Se incubaron previamente los PMN aislados ( $1 \times 10^7$  células/ml) resuspendidos en solución salina equilibrada de Hank (HBSS, Lonza, Walkerville, MD) que contenía  $\text{CaCl}_2$  1,6 mM con los compuestos de prueba durante 5 min a 37 °C en presencia de 1 U/ml de adenosina desaminasa. Luego se estimularon las células durante 15 min a 37 °C con la adición de taspigargina 1  $\mu\text{M}$  con o sin ácido araquidónico 10  $\mu\text{M}$  (Flamand *et al.*, 2002; Boudreau *et al.*, 2012). Las reacciones se detuvieron con la adición de 0,5 volúmenes de  $\text{MeOH}:\text{CH}_3\text{CN}$  frío (1:1) y 50 ng de  $\text{PGB}_2$  como patrón interno, y se almacenaron las muestras a -20 °C durante la noche para la desnaturalización de proteínas. Luego se centrifugaron las muestras a 12.000 x g durante 5 min, se recogieron los sobrenadantes y se sometieron a extracción en fase sólida en línea automática en columnas Oasis HLB antes del análisis de cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa con detección por matriz de diodos (Borgeat *et al.*, 1990). Los productos de 5-LO totales cuantificados representan la suma de  $\text{LTB}_4$ , sus isómeros trans 20-COOH- $\text{LTB}_4$  y 20-OH- $\text{LTB}_4$ , y ácido 5-hidroxicosatetraenoico.

##### 25 Estimulación de sangre completa *ex vivo*

30 Se realizó la estimulación con zimosano de sangre completa tal como se describió previamente (Surette *et al.*, 1994) con pequeñas modificaciones. Cada compuesto o su diluyente se añadió a sangre heparinizada obtenida de donantes sanos (1 ml) a la concentración indicada y se incubó durante 10 min a 37 °C en un baño de agua. Tras las incubaciones, se añadieron 125  $\mu\text{l}$  de zimosano opsonizado 40 mg/ml a cada muestra, se agitó con vórtex suavemente y se incubó durante 30 min a 37 °C. Luego se centrifugaron las muestras durante 10 min a 35 960 x g a 4 °C. Se retiró el plasma, 350  $\mu\text{l}$ , y se añadió a 1,2 ml de metanol:acetonitrilo (1:1) y 50 ng de  $\text{PGB}_2$  como patrón interno. Se dejaron las muestras durante la noche a -20 °C para la desnaturalización de proteínas. Luego se centrifugaron las muestras a 12.000 x g durante 5 min, se recogieron los sobrenadantes y se sometieron a extracción en fase sólida en línea automática en columnas Oasis HLB antes del análisis de cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa con detección por matriz de diodos (Borgeat *et al.*, 1990). Los productos de 5-LO totales cuantificados representan la suma de  $\text{LTB}_4$ , sus isómeros trans 20-COOH- $\text{LTB}_4$  y 20-OH- $\text{LTB}_4$ , y ácido 5-hidroxicosatetraenoico.

##### 40 Estimulación de células HEK293

45 Se utilizaron células HEK293 que se transfectaron de manera estable con vectores que expresan 5-LO y FLAP (Boudreau *et al.*, NJC 2009). Se desprendieron las células HEK293 mediante tripsinización y se resuspendieron en solución salina equilibrada de Hank que contenía  $\text{CaCl}_2$  1,6 mM. Se incubaron previamente las células ( $1 \times 10^6$  células/ml) a 37 °C con los compuestos de prueba o su diluyente durante 5 minutos y luego se estimularon a 37 °C con ionóforo A23187 10  $\mu\text{M}$  y AA 10  $\mu\text{M}$  durante 15 min. Las estimulaciones se detuvieron mediante la adición de 0,5 volúmenes de una disolución en metanol:acetonitrilo (1:1) que contenía 100 ng/ml de cada uno de 50  $\text{PGB}_2$  y 19-OH- $\text{PGB}_2$  como patrones internos, y luego se mantuvieron las muestras a -20 °C durante la noche para la desnaturalización de proteínas. Luego se centrifugaron las muestras a 12.000 x g durante 5 min, se recogieron los sobrenadantes y se sometieron a extracción en fase sólida en línea automática en columnas Oasis HLB antes del análisis de cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa con detección por matriz de diodos (Borgeat *et al.* 1990). Los productos de 5-LO totales cuantificados representan la suma de  $\text{LTB}_4$ , sus isómeros trans y ácido 5-hidroxicosatetraenoico.

60

Resultados:

Tabla 10a: Actividad inhibidora de 5-lipooxigenasa de los compuestos o compuestos para su uso de la presente invención

Molécula / n.º de comp.	Células HEK293	Dosis-respuesta de HEK293	PMN	PMN + AA exógeno	Dosis-respuesta de PMN	Dosis-respuesta de PMN + AA exógeno	Sangre completa	Dosis-respuesta de sangre completa
<b>CAPE</b>	✓	0.65- 1.2	✓	✓	0.84- 1.1	n/d	✓	3.4
<b>Zileutón</b>	✓	6.6-8.9	✓	✓	2.5-3.2	n/d	✓	1.7
<b>1</b>			✓		0.87		✓	n/d
<b>2</b>			✓		0.86		✓	2.8
<b>3</b>			✓		0.51		✓	2.4
<b>7</b>	✓		✓		n/d		n/d	

ES 2 950 469 T3

8	✓		✓		n/d		n/d	
6	✓		✓	✓ <sub>n=1</sub>	0.35		✓	
4	✓		✓	✓ <sub>n=1</sub>	0.76		✓	
9	✓		n/d					
13	✓		n/d					
14	✓		n/d					
12	✓		n/d					
10	✓		n/d					
15			✓		n/d			
16			✓		n/d			
17			✓		0.86		✓	n/d
18			✓		n/d			
19			✓		n/d			
20			✓		n/d			
21			✓		n/d			
22			✓		n/d			
23			✓		n/d			
24			✓		n/d			
25	✓		✓		0.59-0.82		✓	n/d
26			✓		n/d			
27			✓		0.72		✓	n/d
39			✓		0.60		✓	n/d
40			✓		0.53		✓	n/d
41			✓		0.84		✓	n/d
55			✓		1.6		✓	n/d
56			✓		0.92		✓	n/d
32	✓		✓		1.0		✓	n/d
33			✓		0.89		✓	n/d
34	✓		✓		n/d			
35			✓		0.79		✓	n/d
36	✓		✓		n/d			
37	✓		✓		n/d			
44	✓		✓		n/d		n/d	
42	✓		n/d		n/d		n/d	
43	✓		n/d		n/d		n/d	
38	✓		✓		0.79		✓	2.8
29	✓		n/d		n/d		n/d	
30	✓		n/d		n/d		n/d	
31	✓		✓		1.03		✓	n/d
57	✓		✓		n/d		n/d	
59	✓		✓		0.84		✓	n/d
58	✓		✓		n/d		n/d	
48	✓		✓	✓ <sub>n=1</sub>	n/d		n/d	n/d
47	✓		✓	✓ <sub>n=1</sub>	n/d		n/d	n/d

46	✓		✓	n/d	n/d		n/d	n/d
45	✓		✓	✓n=1	0.30		✓	
49	✓		✓	n/d	n/d		n/d	n/d
50	✓		✓	n/d	n/d		n/d	n/d
51	✓		n/d					
52	✓		n/d					
53	✓		n/d					
54	✓		n/d					
28	✓							
11	✓		n/d					

✓ = compuesto examinado para la inhibición a 1 µM.

- 5 n/d: indica que no se realizarán pruebas adicionales debido a una inhibición inadecuada en el examen inicial. Nota, una designación de n/d indica que los compuestos no fueron mejores que CAPE a 1 µM. Algunos de estos compuestos pueden inhibir a bajas concentraciones µM, pero el presente examen fue para identificar compuestos que funcionaban igual a o mejor que CAPE.
- 10 Para las pruebas de dosis-respuesta, si se proporciona un valor, se realizó la prueba. Todos los valores son CI<sub>50</sub> en µM.  
Los intervalos indican el intervalo de confianza.
- 15 Celda vacía = no sometido a prueba aún.

Tabla 10b: Actividad inhibidora de 5-lipooxigenasa de los compuestos o compuestos para su uso de la presente invención

Compuesto	Células HEK293	Dosis-respuesta de HEK293	PMN	PMN + AA exógeno	Dosis-respuesta de PMN	Dosis-respuesta de PMN + AA exógeno	Sangre completa	Dosis-respuesta de sangre completa
CAPE	✓	0.65-1.2	✓	✓	0.84-1.1		✓	3.4
Zileutón	✓	6.6-8.9	✓	✓	2.5-3.2		✓	1.7
60	✓	-	✓		n/d		n/d	
61	✓	-	✓		n/d		n/d	
62	✓	n/d	n/d		n/d		n/d	
63	✓	n/d	n/d		n/d		n/d	
64	✓	-	✓					
65	✓	n/d	n/d		n/d		n/d	
66	✓	-	✓		n/d		n/d	
67	✓	n/d	n/d		n/d		n/d	
68	✓	n/d	n/d		n/d		n/d	
69	✓	-	✓		n/d		n/d	
70	✓	n/d	n/d		n/d		n/d	
71	✓	n/d	n/d		n/d		n/d	
72	✓	n/d	n/d		n/d		n/d	
73	✓	n/d	n/d		n/d		n/d	

74	✓	n/d	n/d		n/d		n/d	
75	✓	n/d	n/d		n/d		n/d	

Tabla 10c: Actividad inhibidora de 5-lipooxigenasa de los compuestos o compuestos para su uso de la presente invención

5

Compuesto	Células HEK293	Dosis-respuesta de HEK293	PMN	PMN + AA exógeno	Dosis-respuesta de PMN	Dosis-respuesta de PMN + AA exógeno	Sangre completa	Dosis-respuesta de sangre completa
CAPE	✓	0.65-1.2	✓	✓	0.84-1.1		✓	3.4
Zileutón	✓	6.6-8.9	✓	✓	2.5-3.2		✓	1.7
76	✓							
77	✓		n/d					
78	✓		n/d					
79								
80	✓		n/d					
81	✓		n/d					
82	✓		n/d					
83	✓		n/d					
84	✓		✓					
85	✓		n/d					
86	✓		n/d					
87	✓		n/d					

10

Tabla 10d: Actividad inhibidora de 5-lipooxigenasa de los compuestos o compuestos para su uso de la presente invención

Compuesto	Células HEK293	Dosis-respuesta de HEK293	PMN	PMN + AA exógeno	Dosis-respuesta de PMN	Dosis-respuesta de PMN + AA exógeno	Sangre completa	Dosis-respuesta de sangre completa
CAPE	✓	0.65-1.2	✓	✓	0.84-1.1		✓	3.4
Zileutón	✓	6.6-8.9	✓	✓	2.5-3.2		✓	1.7
88	✓		n/d					
89	✓		n/d					
90	✓		n/d					
91	✓		n/d					
92	✓		n/d					
93	✓		n/d					
94	✓		n/d					
95	✓		n/d					
96	✓		n/d					
97	✓		n/d					
98	✓		n/d					
99	✓		n/d					
100	✓		n/d					
101	✓		n/d					
102	✓		n/d					
103	✓		n/d					
104	✓		n/d					
105	✓		n/d					

Tabla 10e: Actividad inhibidora de 5-lipooxigenasa de los compuestos o compuestos para su uso de la presente invención

5

Compuesto	Células HEK293	Dosis-respuesta de HEK293	PMN	PMN + AA exógeno	Dosis-respuesta de PMN	Dosis-respuesta de PMN + AA exógeno	Sangre completa	Dosis-respuesta de sangre completa
CAPE	✓	0.65-1.2	✓	✓	0.84-1.1	n/d	✓	3.4
Zileutón	✓	6.6-8.9	✓	✓	2.5-3.2	n/d	✓	1.7
106	✓		n/d					
107	✓							
108								

109								
110	✓							
111								
112								
113	✓							
114								
115								
116								
117								
118								
119	✓		n/d					
120	✓		n/d					
121	✓		n/d					
122	✓		n/d					
123	✓		n/d					
124	✓		n/d					
125	✓		✓		0.58-0.80			
126	✓		n/d					
127	✓		✓		0.64-0.83			
128	✓		✓		0.30-0.36			
129	✓		n/d					

Tabla 10f: Actividad inhibitoria de 5-lipooxigenasa de los compuestos o compuestos para su uso de la presente invención

5

Compuesto	Células HEK293	Dosis-respuesta de HEK293	PMN	PMN + AA exógeno	Dosis-respuesta de PMN	Dosis-respuesta de PMN + AA exógeno	Sangre completa	Dosis-respuesta de sangre completa
CAPE	✓	0.65-1.2	✓	✓	0.84-1.1	n/d	✓	3.4
Zileutón	✓	6.6-8.9	✓	✓	2.5-3.2	n/d	✓	1.7
130	✓		✓					
131	✓		✓					
132	✓		n/d					
133								
134	✓							
135	✓		n/d					
136								
137								

10

Tabla 10g: Actividad inhibidora de 5-lipooxigenasa de los compuestos o compuestos para su uso de la presente invención

Compuesto	Células HEK293	Dosis-respuesta de HEK293	PMN	PMN + AA exógeno	Dosis-respuesta de PMN	Dosis-respuesta de PMN + AA exógeno	Sangre completa	Dosis-respuesta de sangre completa
CAPE	✓	0.65-1.2	✓	✓	0.84-1.1	n/d	✓	3.4
Zileuton	✓	6.6-8.9	✓	✓	2.5-3.2	n/d	✓	1.7
Ácido gálico								
138	✓		n/d					
139	✓		n/d					
140	✓		n/d					
141	✓		n/d					
142	✓		n/d					
143	✓		n/d					
144	✓		n/d					
145	✓		✓					
146	✓		n/d					

Tabla 10h: Actividad inhibidora de 5-lipooxigenasa de los compuestos o compuestos para su uso de la presente invención

5

Compuesto	Células HEK293	Dosis-respuesta de HEK293	PMN	PMN + AA exógeno	Dosis-respuesta de PMN	Dosis-respuesta de PMN + AA exógeno	Sangre completa	Dosis-respuesta de sangre completa
CAPE	✓	0.65-1.2	✓	✓	0.84-1.1	n/d	✓	3.4
Zileuton	✓	6.6-8.9	✓	✓	2.5-3.2	n/d	✓	1.7
147	✓		n/d					
148	✓		n/d					
149								
150								
151	✓		✓					
152	✓		✓					
153								
154								

Las tablas 11a y 11b a continuación proporcionan la actividad inhibidora de ciclooxigenasa-2 (COX-2) a modo de ejemplo de los compuestos o compuestos para su uso de la presente invención.

10

Tabla 11a: % de positivos con respecto a la actividad inhibidora de COX-2 de la actividad COX-2 en presencia de productos a partir de neutrófilos humanos sensibilizados con LPS. 100 % indicaría una inhibición nula, 0 % indicaría una inhibición completa.

	n=1	n=2	% en promedio del control
DMSO LPS A23187	100,0	100,0	100,0
NS398 10 µM (control positivo)	1,5	10,2	5,8

NS398 1 $\mu$ M (control positivo)	3,4	15,4	9,4
CAPE 1 $\mu$ M	29,6	75,2	52,4
25 1 $\mu$ M	34,9	81,3	58,1
39 1 $\mu$ M	63,9	90,2	76,6
32 1 $\mu$ M	34,3	69,0	51,6
33 1 $\mu$ M	7,6	45,3	26,4
40 1 $\mu$ M	37,8	86,4	62,1
55 1 $\mu$ M	102,7	101,0	101,8

Tabla 11b: Actividad inhibidora de ciclooxigenasa-1 (COX-1) a modo de ejemplo en plaquetas humanas de los compuestos o compuestos para su uso de la presente invención.

Compuesto	Porcentaje de inhibición a 1 $\mu$ M	Cl <sub>50</sub>
25		0,086
32	42 %	
40		0,068
34	<20 %	n/d
36	<20 %	n/d
45		0,52
21	44,6	
20	37,2	
22	39,6	

5

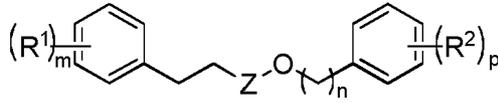
## Bibliografía

- Borgeat P, Picard S, Vallerand P, Bourgoïn S, Odeimat A, *et al.* (1990) Automated on-line extraction and profiling of lipoxygenase products of arachidonic acid by high-performance liquid chromatography. *Methods Enzymol* 187: 98-116.
- Boudreau LH, Picot N, Doiron J, Villabonnet B, Surette ME, *et al.* (2009) Caffeoyl and cinnamoyl clusters with anti-inflammatory and anti-cancer effects. *Synthesis and structure-activity relationship. New J Chem* 33: 1932-1940.
- Boudreau LH, Maillet J, LeBlanc LM *et al.* (2012) Caffeic acid phenethyl ester and its amide analogue are potent inhibitors of leukotriene biosynthesis in human polymorphonuclear leukocytes. *PLOS ONE*, 7, e31833.
- Boyum A (1968) Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 97: 77-89.
- Carter GWI, Young PR, Albert DH, Bouska J, Dyer R, Bell RL, Summers JB, Brooks DW. 1991. 5-lipoxygenase inhibitory activity of zileuton. *J Pharmacol Exp Ther.* 256:929-37.
- Flamand N, Surette ME, Picard S, Bourgoïn S, Borgeat P (2002) Cyclic AMP-mediated inhibition of 5-lipoxygenase translocation and leukotriene biosynthesis in human neutrophils. *Mol Pharmacol* 62: 250-256.
- Surette ME, Odeimat A, Palmantier R, Marleau S, Poubelle PE, *et al.* (1994) Reverse-phase high-performance liquid chromatography analysis of arachidonic acid metabolites in plasma after stimulation of whole blood *ex vivo*. *Anal Biochem* 216: 392-400.

30

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula la:



Fórmula la

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Z es C=O;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(O)H, -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -NHR<sup>1a</sup>, -N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>1a</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -NHSO<sub>2</sub>NHR<sup>1a</sup> o -NHSO<sub>2</sub>N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>; o

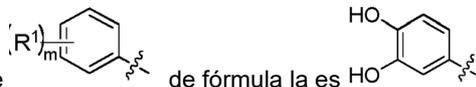
dos sustituyentes R<sup>1</sup> o dos sustituyentes R<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>1a</sup>;

cada R<sup>1a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en la que cada R<sup>1a</sup> está opcional e independientemente sustituido con -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(O)H, -C(O)-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N-(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>NH-(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -NHSO<sub>2</sub>N-(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

m es un número entero desde 1 hasta 3;

p es un número entero desde 0 hasta 5; y

n es un número entero desde 4 hasta 10.



2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

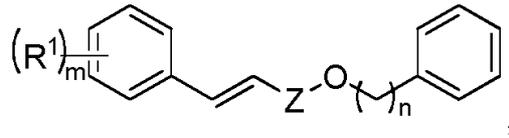
de fórmula la es

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

N.º de comp.	Nombre	Estructura
1	3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 4-fenilbutilo	
2	3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 5-fenilpentilo	
3	3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 6-fenilhexilo	

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

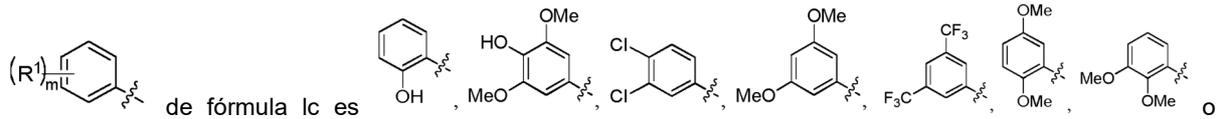
4. Compuesto de fórmula Ic:



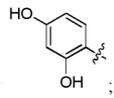
Fórmula Ic

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Z es CH<sub>2</sub> o C=O;



10

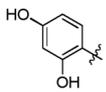
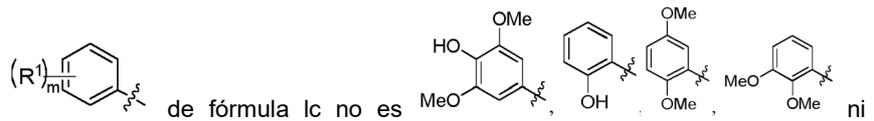


cada m es independientemente un número entero desde 0 hasta 5; y

15

n es 2 ó 3;

siempre que cuando n es 2,



20

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que el compuesto se selecciona de:

N.º de comp.	Nombre	Estructura
5	(E)-3-(2-hidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
6	(E)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
7	(E)-3-(3,4-diclorofenil)acrilato de fenetilo	

9	(E)-3-(3,5-dimetoxifenil)acrilato de fenetilo	
10	(E)-3-(3,5-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
11	(E)-3-(2,5-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
12	(E)-3-(2,3-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
13	(E)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)acrilato de fenetilo	
14	(E)-3-(2,4-dihidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que el compuesto es:

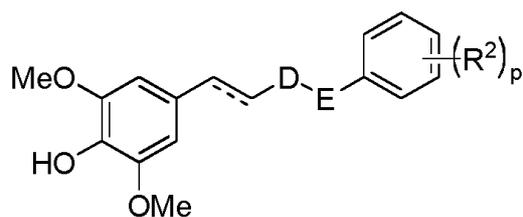
5

N.º de comp.	Nombre	Estructura
6	(E)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en

10

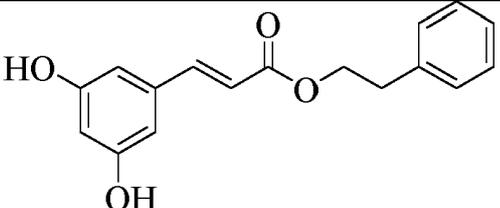
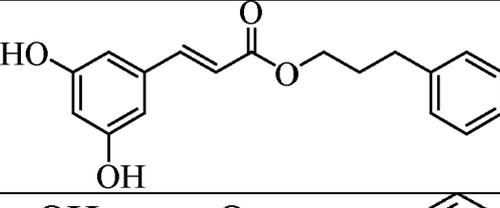
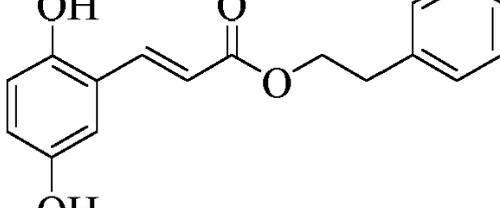
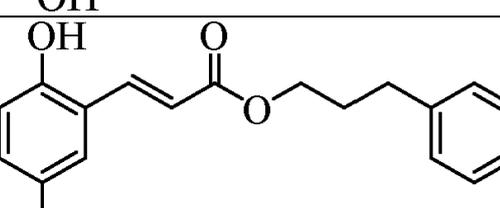
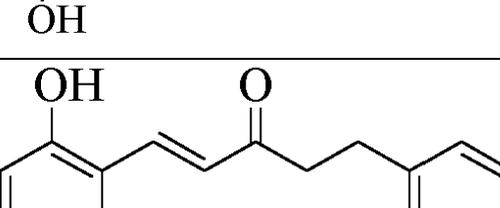
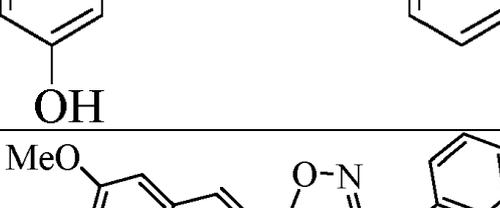
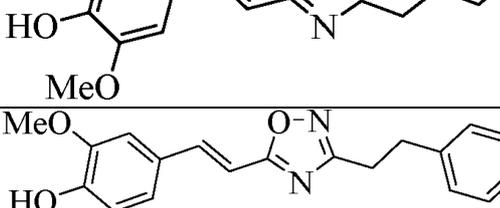


Compuesto	Estructura
128	
130	
133	
134	

8. Compuesto seleccionado de:

5

59	(E)-1-(3,4-dihydroxifenil)-5-fenilpent-1-en-3-ona	
147	(E)-3-(2,3-dihydroxifenil)acrilato de fenilo	
148	(E)-3-(2,3-dihydroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	

149	(E)-3-(3,5-dihidroxifenil)acrilato de fenetilo	
150	(E)-3-(3,5-dihidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
151	(E)-3-(2,5-dihidroxifenil)acrilato de fenetilo	
152	(E)-3-(2,5-dihidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
153	(E)-1-(2,5-dihidroxifenil)-5-fenilpent-1-en-3-ona	
136	(E)-4-(2-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)vinil)-2,6-dimetoxifenol	
137	(E)-2,6-dimetoxi-4-(2-(3-fenetil-1,2,4-oxadiazol-5-il)vinil)fenol	

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

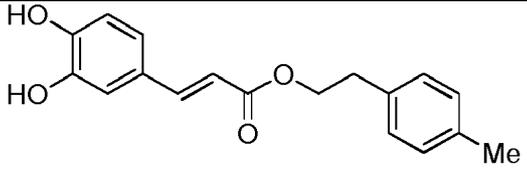
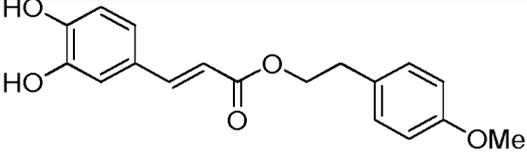
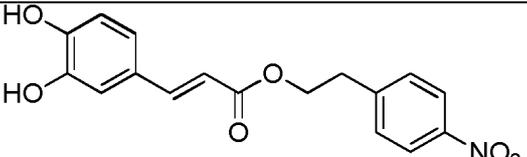
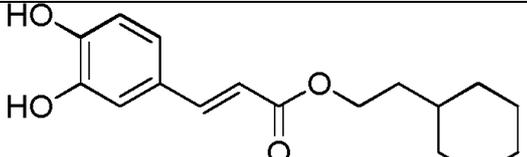
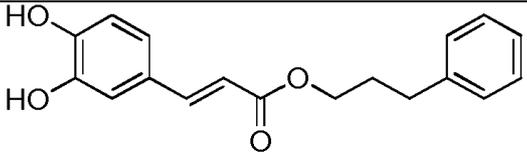
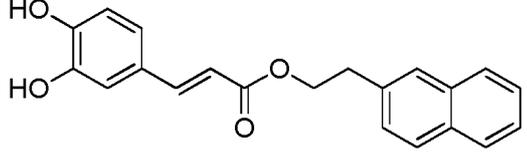
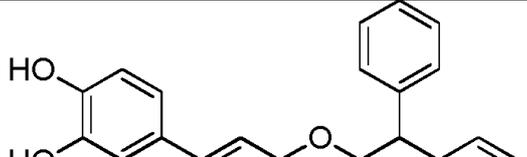
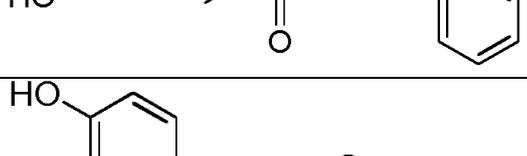
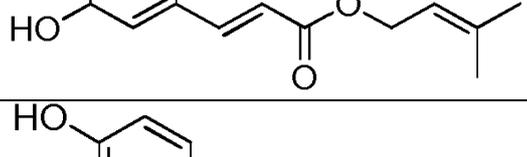
9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

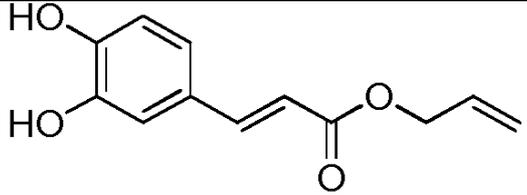
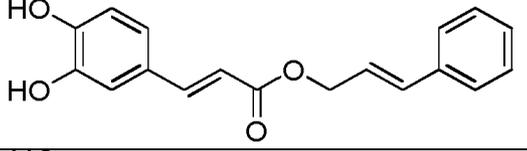
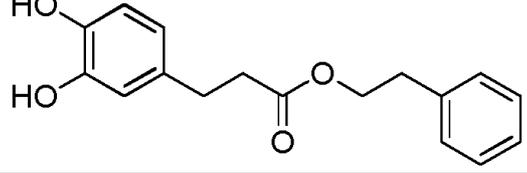
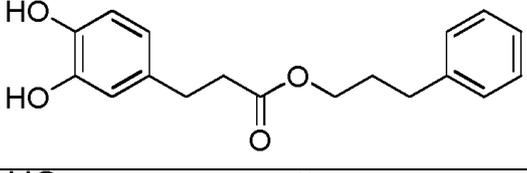
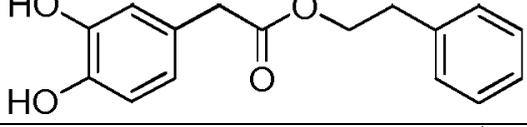
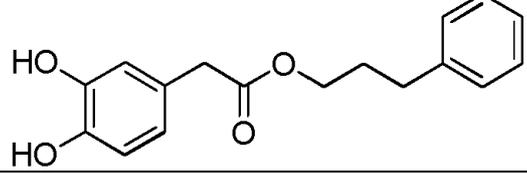
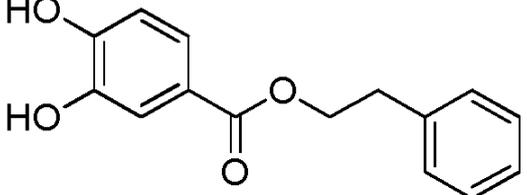
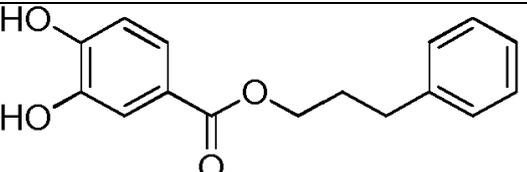
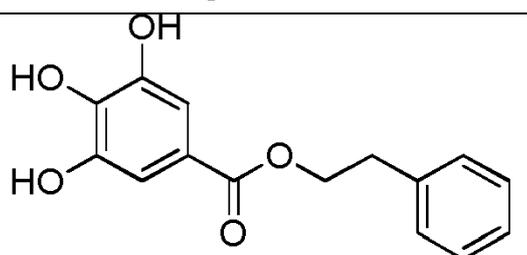
10. Compuesto, sal o composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad o afección mediada por lipooxigenasas y/o ciclooxigenasas, en el que el compuesto, la sal o la composición farmacéutica administrado al sujeto que lo necesita es un compuesto, o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una composición farmacéutica según la reivindicación 9, o un compuesto seleccionado de uno de los siguientes compuestos:

N.º de comp.	Nombre	Estructura
1	3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 4-fenilbutilo	
2	3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 5-fenilpentilo	
3	3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 6-fenilhexilo	
4	(E)-(Z)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 3-fenilalilo	
5	(E)-3-(2-hidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
6	(E)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
7	(E)-3-(3,4-diclorofenil)acrilato de fenetilo	
8	(E)-3-(naftalen-2-il)acrilato de fenetilo	
9	(E)-3-(3,5-dimetoxifenil)acrilato de fenetilo	

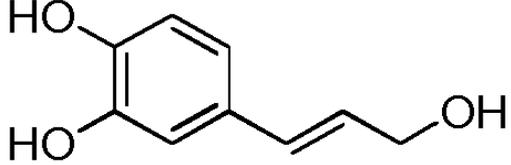
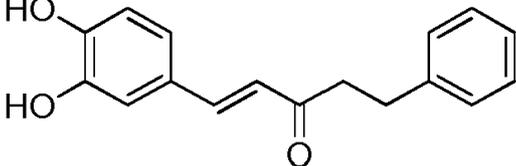
10	(E)-3-(3,5-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
11	(E)-3-(2,5-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
12	(E)-3-(2,3-dimetoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
13	(E)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)acrilato de fenetilo	
14	(E)-3-(2,4-dihidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
17	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 3-metilbut-3-en-1-ilo	
18	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de fenilo	
19	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de bencilo	
20	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 4-fluorofenetilo	

21	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 4-metilfenetilo	
22	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 4-metoxifenetilo	
23	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 4-nitrofenetilo	
24	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 2-ciclohexiletilo	
25	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
26	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 2-(naftalen-2-il)etilo	
27	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 2,2-difeniletilo	
28	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 3-metilbut-2-en-1-ilo	
29	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de (E)-prop-2-in-1-ilo	

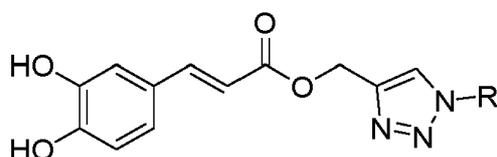
30	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de aliilo	
31	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de cinamilo	
32	3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de fenetilo	
33	3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de 3-fenilpropilo	
34	2-(3,4-dihidroxifenil)acetato de fenetilo	
35	2-(3,4-dihidroxifenil)acetato de 3-fenilpropilo	
36	3,4-dihidroxibenzoato de fenetilo	
37	3,4-dihidroxibenzoato de 3-fenilpropilo	
38	3,4,5-trihidroxibenzoato de fenetilo	

39	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 4-fenilbutilo	
40	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 5-fenilpentilo	
41	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de 6-fenilhexilo	
42	(E)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acrilato de fenetilo	
43	(E)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
44	(E)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)acrilato de fenetilo	
45	(E)-3-(4-hidroxi-5-dimetoxifenil)acrilato de fenetilo	
46	(E)-3-(2-hidroxifenil)acrilato de fenetilo	
47	(E)-3-(3-hidroxifenil)acrilato de fenetilo	
48	(E)-3-(4-hidroxifenil)acrilato de fenetilo	

49	(E)-3-(4-hidroxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
50	(E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilato de 3-fenilpropilo	
51	(E)-3-(2,5-dimetoxifenil)acrilato de fenitilo	
52	(E)-3-(2,3-dimetoxifenil)acrilato de fenitilo	
53	(E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilato de fenitilo	
54	(E)-3-(2,4-dihidroxifenil)acrilato de fenitilo	
55	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-(3-fenilpropil)acrilamida	
56	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-(4-fenilbutil)acrilamida	
57	(E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilaldehído	

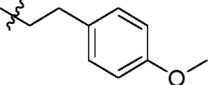
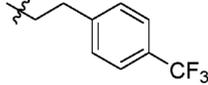
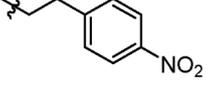
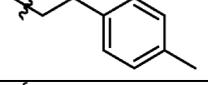
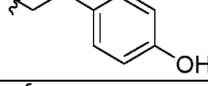
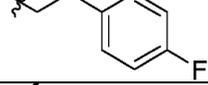
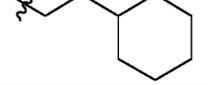
58	(E)-4-(3-hidroxi-prop-1-en-1-il)benceno-1,2-diol	
59	(E)-1-(3,4-dihidroxi-fenil)-5-fenilpent-1-en-3-ona	

o un compuesto de fórmula:



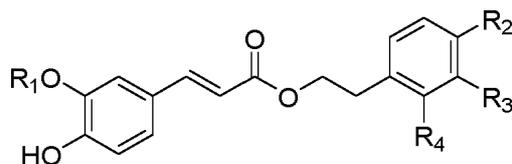
5

sustituido tal como se especifica a continuación:

Compuesto	R
60	CH <sub>2</sub> Ph
61	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
62	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	n-hexilo
71	CH <sub>2</sub> COOH
72	etilo
73	n-propilo
74	isopropilo
75	isobutilo

o un compuesto de fórmula:

10

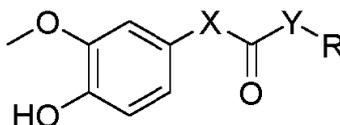


sustituido tal como se especifica a continuación:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
76	H	OH	H	H
77	CH <sub>3</sub>	OH	H	H
78	H	H	OH	H
79	CH <sub>3</sub>	H	OH	OH
80	H	H	H	OH
81	CH <sub>3</sub>	H	H	H
82	H	OH	OH	H
83	CH <sub>3</sub>	OH	OH	H
84	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H
85	H	H	OCH <sub>3</sub>	H
86	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
87	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H

5

o un compuesto de fórmula:

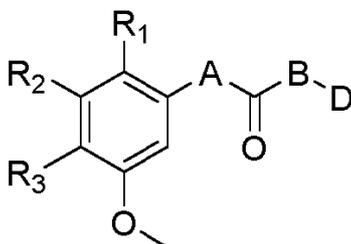


10 sustituido tal como se especifica a continuación:

Compuesto	X	Y	R
88	-CH=CH-	-O-	metilo
89	-CH=CH-	-O-	etilo
90	-CH=CH-	-O-	n-propilo
91	-CH=CH-	-O-	isopropilo
92	-CH=CH-	-O-	n-butilo
93	-CH=CH-	-O-	2-metilbut-2-enilo
94	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> Ph
95	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
96	-CH=CH-	-O-	
97	-CH=CH-	-O-	
98	-CH=CH-	-O-	
99	-CH=CH-	-O-	
100	-CH=CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
101	-CH=CH-	-O-	
102	-CH <sub>2</sub> -	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
103	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
104	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph

105	enlace	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
-----	--------	-----	-------------------------------------

o un compuesto de fórmula:



5

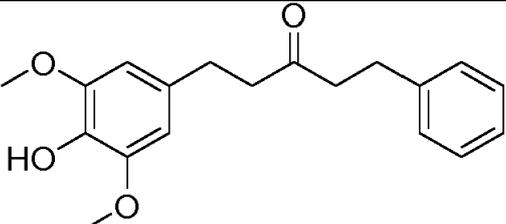
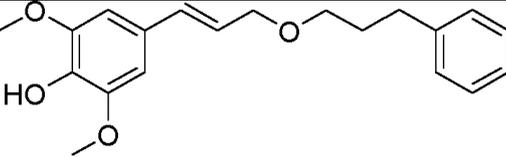
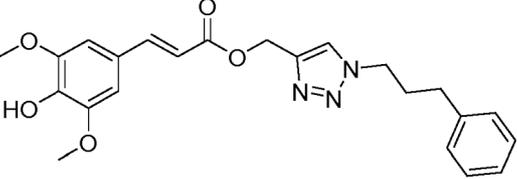
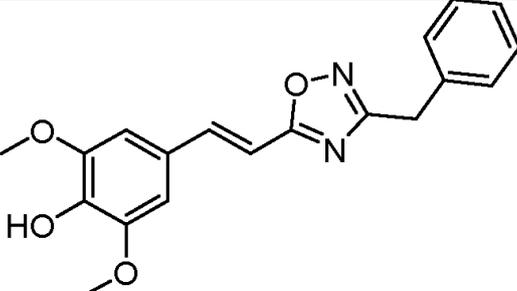
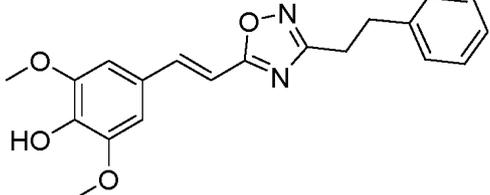
sustituido tal como se especifica a continuación:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	A	B	D
106	H	-OCH <sub>3</sub>	-OC(O)CH <sub>3</sub>	-CH=CH-	-O-	
107	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
108	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
109	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
110	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
111	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
112	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
113	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
114	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
115	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
116	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	

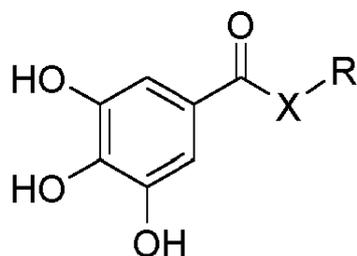
117	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
118	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	
119	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-NH-	
120	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub>	-O-	
121	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	etilo
122	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	n-propilo
123	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	CH <sub>2</sub> CCH
124	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH=CH-	-O-	isopropilo
125	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-	-O-	CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
126	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-	-O-	
127	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-O-	
128	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-O-	
129	H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	enlace	-O-	

o un compuesto seleccionado de:

Compuesto	Estructura
130	
131	
132	

133	
134	
135	
136	
137	

o un compuesto de fórmula:



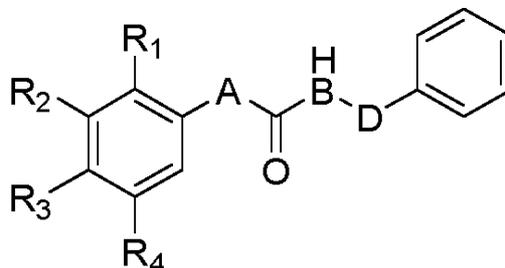
5

sustituido tal como se especifica a continuación:

Compuesto	X	R
138	-O-	metilo
139	-O-	etilo
140	-O-	n-propilo
141	-O-	isopropilo
142	-O-	alilo
143	-O-	-CH <sub>2</sub> CCH
144	-O-	bencilo
145	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph

146	-NH-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
-----	------	-------------------------------------

o un compuesto de fórmula:



5

sustituido tal como se especifica a continuación:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A	B	D
147	-OH	-OH	H	H	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
148	-OH	-OH	H	H	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
149	H	-OH	H	-OH	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
150	H	-OH	H	-OH	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
151	-OH	H	H	-OH	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
152	-OH	H	H	-OH	-CH=CH-	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
153	-OH	H	H	-OH	-CH=CH-	enlace	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
154	-OH	H	H	-OH	enlace	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -

10 11. Compuesto, sal o composición para su uso según la reivindicación 10, en el que el compuesto se selecciona de compuesto 130, compuesto 131, compuesto 133, compuesto 134, compuesto 136, compuesto 137 y compuesto 153.

15 12. Compuesto, sal o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en inflamación, inflamación crónica, trastorno asociado con inflamación, síndrome metabólico, dolor, cefalea, fiebre, artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, artrosis, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, asma, bronquitis, dismenorrea, tendinitis, bursitis, psoriasis, eccema, quemaduras, dermatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, enfermedad vascular, jaqueca, panarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, fiebre reumática, diabetes tipo I, miastenia grave, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behçet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, hinchazón que se produce después de una lesión, isquemia miocárdica, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, síndrome de choque endotóxico, aterosclerosis y accidente cerebrovascular.

20