



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 120**

51 Int. Cl.:

C07D 493/06 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01996542 .5**

86 Fecha de presentación : **19.11.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1335922**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2003**

54 Título: **Procedimiento para preparar derivados de 4'-desmetil-4'-O-sustituido-1-desoxipodofilotoxina y sus isómeros geométricos y composición anticancerosa que los comprende.**

30 Prioridad: **20.11.2000 KR 10-2000-0069004**
09.07.2001 KR 10-2001-0040806

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73 Titular/es: **Song-Bae Kim**
533-2, Bonggok-ri Banpo-myun
Gongju-shi, Choongchungnam-do 314-920, KR

72 Inventor/es: **Kim, Song-Bae;**
Ahn, Byung-Zun;
Kim, Yong y
You, Young-Jae

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 271 120 T3

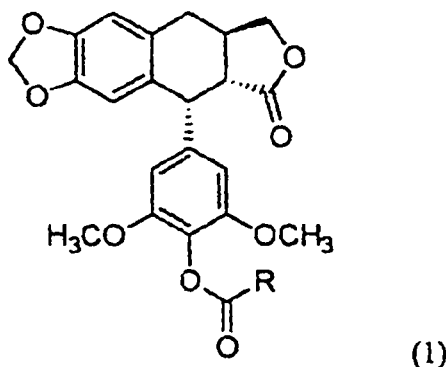
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento para preparar derivados de 4'-desmetil-4'-O-sustituido-1-desoxipodofilotoxina y sus isómeros geométricos y composición anticancerosa que los comprende.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar un derivado de 4'-desmetil-4'-O-sustituyente-1-desoxipodofilotoxina representado por la fórmula (1):



en la que

R representa -A-NH₂; -NH-R¹; fenil-alqueno de C₂₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 5 alcoxi de C₁₋₄; bencilo sin sustituir o sustituido con amino o di-alquilamino de C₁₋₄; alquilo de C₁₋₂₁, alqueno de C₁₅₋₂₁, alcadieno de C₁₅₋₂₁, alcatrieno de C₁₅₋₂₁, alcatetraeno de C₁₅₋₂₁ o alcahexaeno de C₁₅₋₂₁ de cadena lineal o ramificado; retinilo; o carboxialquilo de C₅₋₁₅,

en donde

A representa un residuo de aminoácido, -(CH₂)_{n1}; o -(CH₂)_{n2}-C₆H₅,

n1 denota un número entero de 2 a 8

n2 denota un número entero de 1 a 4, y

R¹ representa alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificado sin sustituir o sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en halógeno e hidroxilo; cicloalquilo; haloacetilo; alilo, fenilo sin sustituir o sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ y alquiltio de C₁₋₄; bencilo; benzoilo; o bencenosulfonilo, uno de sus isómeros geométricos, a un procedimiento para su preparación, y a una composición anticáncer que comprende el mismo.

Antecedentes de la técnica

La desoxipodofilotoxina (DPT) es un tipo de compuesto de ligando aislado de la naturaleza como la podofilotoxina. Se ha publicado que la podofilotoxina muestra una citotoxicidad para algunos tipos de células cancerosas. El etopósido, un derivado de podofilotoxina, se usa ahora extensamente para propósitos clínicos [véase, I. Jardine; *In Anticancer Agents based on Natural Product Models*; J.M. Cassidy *et al.*; Eds.; Academic Press: New York, 319-315, 1980], y se sabe que muestra un efecto especial contra SCLC (Cáncer de pulmón de células pequeñas), linfoma maligno, etc. [véase, T. Utsugi *et al.*; *cancer research*, 56, 2809, 1996].

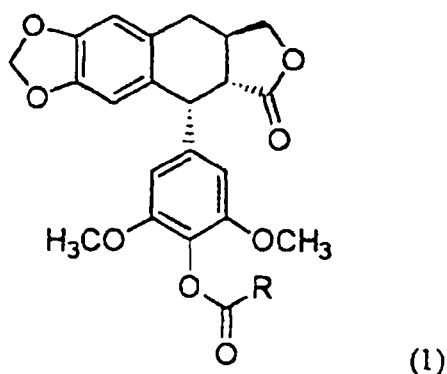
Sin embargo, a diferencia de la podofilotoxina, no se han llevado a cabo aún investigaciones sobre la desoxipodofilotoxina (DPT) y sus derivados como agentes anticáncer. Las investigaciones anticáncer de este compuesto están aún en la etapa de la citotoxicidad. San Feliciano *et al.*, *Planta Medica* 59, 247, 1993; Arch. Pharm. 327, 175, 1994; D.B.M. Wickramaratne *et al.*, *Planta Medica* 61, 80, 1995; J.J. Chen *et al.*, *Planta Medica* 62, 528, 1996; y M. Novelo *et al.*, *J. Nat. Pro.* 56(10), 1728, 1993 informaron que este compuesto muestra una potente citotoxicidad contra células tumorales, y R.S. Gupta *et al.*, *Cancer Research* 43, 505-512, 1983; y J.D. Loike *et al.*, *Cancer Research* 38, 2688-2693, 1978 informaron que la citotoxicidad causa una inhibición de la división celular por medio de una inhibición de la unión de microtúbulos (IC₅₀; 0,6 mM). Adicionalmente, T. Terada *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 40, 2720-2727, 1992 informaron que la línea celular L1210 de leucemia de ratón se transplantó a un ratón CDF1, y en ese caso la desoxipodofilotoxina exhibió un efecto de extensión de la duración de la vida de alrededor del 12% comparado con el control negativo.

Después de las publicaciones anteriores, no se han llevado a cabo más investigaciones de la actividad anticáncer de derivados de desoxipodofilotoxina. Esto parece ser porque la desoxipodofilotoxina no muestra ninguna actividad anticáncer en modelos animales debido a su baja biodisponibilidad.

5 Descripción de la invención

De este modo, los presentes inventores prepararon varios derivados de desoxipodofilotoxina y estudiaron sus actividades anticáncer para resolver los problemas anteriormente mencionados. Como resultado, identificamos que los compuestos según la presente invención tienen una mejor biocompatibilidad y solubilidad en agua, y por lo tanto exhiben una actividad anticáncer más potente que la desoxipodofilotoxina existente, y a continuación completamos la presente invención.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar un derivado de 4'-dimetil-4'-O-substituyente-1-desoxipodofilotoxina representado por la fórmula (1), uno de sus isómeros geométricos, y a una composición anticáncer que comprende el mismo



en la que

R representa -A-NH₂; -NH-R¹; fenil-alqueno de C₂₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 5 alcoxi de C₁₋₄; bencilo sin sustituir o sustituido con amino o di-alquilamino de C₁₋₄; alquilo de C₁₋₂₁, alqueno de C₁₅₋₂₁, alcadienilo de C₁₅₋₂₁, alcatrienilo de C₁₅₋₂₁, alcatetraenilo de C₁₅₋₂₁ o alcahexaenilo de C₁₅₋₂₁ de cadena lineal o ramificado; retinilo; o carboxialquilo de C₅₋₁₅,

en donde

A representa un residuo de aminoácido, -(CH₂)_{n1}; o -(CH₂)_{n2}-C₆H₅,

n1 denota un número entero de 2 a 8

n2 denota un número entero de 1 a 4, y

R¹ representa alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificado sin sustituir o sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en halógeno e hidroxilo; cicloalquilo; haloacetilo; alilo; fenilo sin sustituir o sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) de un grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ y alquiltio de C₁₋₄; bencilo; benzoilo; o bencenosulfonilo.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar un derivado de 4'-dimetil-4'-O-substituyente-1-desoxipodofilotoxina de la fórmula (1) anterior y uno de sus isómeros geométricos.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una composición anticáncer que comprende como ingrediente activo el compuesto de fórmula (1) o su isómero geométrico junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

El mejor modo de llevar a cabo la invención

En el compuesto de fórmula (1) en la que R representa tal radical que contiene doble(s) enlace(s) como alqueno, alcadienilo, alcatrienilo, alcatetraenilo, cada uno de los dobles enlaces puede existir en la forma cis o trans. Por lo tanto, la presente invención incluye en su alcance un isómero geométrico del compuesto de fórmula (1).

En la definición del sustituyente A, el "residuo de aminoácido" quiere decir una parte de aminoácido en la que están excluidos el grupo -COOH y el grupo -NH₂. Los residuos de alanina, leucina, valina, glicina, serina, metionina, fenilalanina, treonina y tirosina son los preferidos.

ES 2 271 120 T3

Los ejemplos típicos del compuesto de fórmula (1) según la presente invención son como sigue:

4'-desmetil-4'-O-alanoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-leucinoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-valinoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-glicinoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-serinoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-metionoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-fenilalanoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-treonoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-tirosinoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(3-aminopropanoil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(4-aminobutanoil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(5-aminopentanoil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(6-aminohexanoil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(7-aminoheptanoil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(8-aminooctanoil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(4-aminofenilacetil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-etilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-isopropilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(2-cloroetilcarbamoil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-ciclohexilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(2-hidroxietil)carbamoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-cloroacetilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-alilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-fenilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(4-fluorofenilcarbamoil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(4-metoxifenilcarbamoil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(4-metilfenilcarbamoil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(4-metiltiofenilcarbamoil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(2-metoxifenilcarbamoil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-bencilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-benzoilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-bencenosulfonilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(3,4,5-trimetoxifenilcinamoil)-1-desoxipodofilotoxina;

ES 2 271 120 T3

- 4'-desmetil-4'-O-(4-dimetilaminofenilacetil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-acetil-1-desoxipodofilotoxina;
- 5 4'-desmetil-4'-O-propanoil-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-butanoil-1-desoxipodofilotoxina;
- 10 4'-desmetil-4'-O-(3'-metilbutanoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-heptanoil-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-octanoil-1-desoxipodofilotoxina;
- 15 4'-desmetil-4'-O-decanoil-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-benzoil-1-desoxipodofilotoxina;
- 20 4'-desmetil-4'-O-dodecanoil-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-tetradecanoil-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-hexadecanoil-1-desoxipodofilotoxina;
- 25 4'-desmetil-4'-O-(cis-9'-hexadecenoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-octadecanoil-1-desoxipodofilotoxina;
- 30 4'-desmetil-4'-O-(cis-9'-octadecenoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-(trans-9'-octadecenoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-(cis-11'-octadecenoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 35 4'-desmetil-4'-O-(trans-11'-octadecenoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-(cis,cis-9',12'-octadecadienoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-(trans,trans-9',12'-octadecadienoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 40 4'-desmetil-4'-O-(cis-9',12',15'-octadecatrienoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-(cis-6',9',12'-octadecatrienoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 45 4'-desmetil-4'-O-eicosanoil-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-(cis-11'-eicosenoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-(trans-11'-eicosenoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 50 4'-desmetil-4'-O-(cis,cis-11',14'-eicosadienoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-(cis-5',8',14',14'-eicosatetraenoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 55 4'-desmetil-4'-O-docosanoil-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-(cis-13'-docosenoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-(cis-4',7',10',13',16',19'-docosahexaenoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 60 4'-desmetil-4'-O-retinoil-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-(5'-carboxipentanoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 65 4'-desmetil-4'-O-(7'-carboxiheptanoil)-1-desoxipodofilotoxina;
- 4'-desmetil-4'-O-(9'-carboxinonanoil)-1-desoxipodofilotoxina;

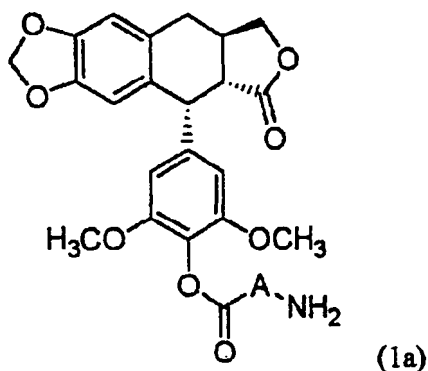
4'-desmetil-4'-O-(11'-carboxiundecanoil)-1-desoxipodofilotoxina;

4'-desmetil-4'-O-(13'-carboxitridecanoil)-1-desoxipodofilotoxina;

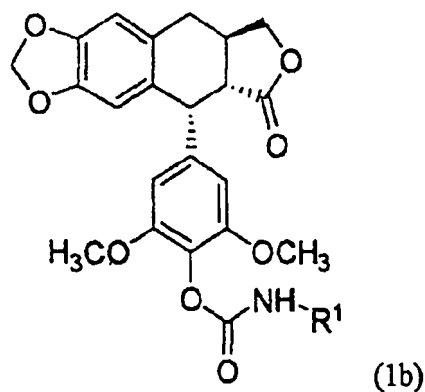
4'-desmetil-4'-O-(15'-carboxipentadecanoil)-1-desoxipodofilotoxina.

Los compuestos de la presente invención se pueden dividir en tres grupos dependiendo del sustituyente R como sigue:

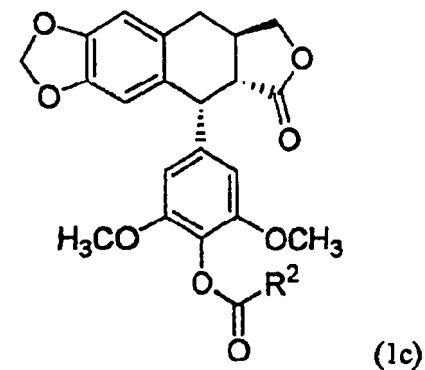
(1) Los compuestos en los que R es -A-NH₂ [Compuesto de la siguiente fórmula (1a), en la que A se define como se describió previamente];



(2) Los compuestos en los que R es -NH-R¹ [Compuesto de la siguiente fórmula (1b), en la que R¹ se define como se describió previamente]; y



(3) Los compuestos en los que R es fenil-alquenilo de C₂₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 5 alcoxi de C₁₋₄; bencilo sin sustituir o sustituido con amino o di-alquilamino de C₁₋₄; alquilo de C₁₋₂₁, alquenilo de C₁₅₋₂₁, alcadienilo de C₁₅₋₂₁, alcatrienilo de C₁₅₋₂₁, alcatetraenilo de C₁₅₋₂₁ o alcahexaenilo de C₁₅₋₂₁ de cadena lineal o ramificado; retinilo; o carboxialquilo de C₅₋₁₅ [Compuesto de la siguiente fórmula (1c)].



en la que

A representa un residuo de aminoácido, $-(CH_2)_{n1}$; o $-(CH_2)_{n2}-C_6H_5$,

5 n1 denota un número entero de 2 a 8

n2 denota un número entero de 1 a 4, y

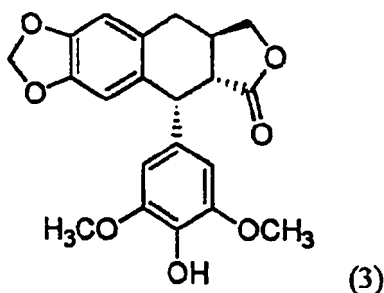
10 R^1 representa alquilo de C_{1-4} de cadena lineal o ramificado sin sustituir o sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) de un grupo que consiste en halógeno e hidroxilo; cicloalquilo; haloacetilo; alilo, fenilo sin sustituir o sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) de un grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} y alquiltio de C_{1-4} ; bencilo; benzoilo; o bencenosulfonilo, y

15 R^2 representa fenil-alquenilo de C_{2-4} sin sustituir o sustituido con 1 a 5 alcoxi de C_{1-4} ; bencilo sin sustituir o sustituido con amino o di-alquilamino de C_{1-4} ; alquilo de C_{1-21} , alquenilo de C_{15-21} , alcadienilo de C_{15-21} , alcatrienilo de C_{15-21} , alcatetraenilo de C_{15-21} o alcahexaenilo de C_{15-21} de cadena lineal o ramificado; retinilo; o carboxialquilo de C_{5-15} .

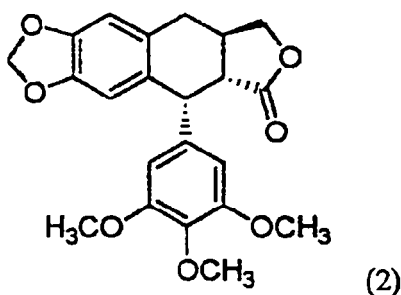
El procedimiento para preparar cada uno de los compuestos es como sigue.

(1) Preparación del compuesto de fórmula (1a)

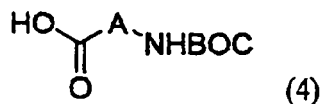
Primero, según un procedimiento conocido [véase, Laurent, D. *et al.*; J. Med. Chem., 41, 4475-4485, se prepara 4'-desmetil-1-desoxipodofilotoxina (DDPT) de la siguiente fórmula (3):



a partir de desoxipodofilotoxina (DPT) de la siguiente fórmula (2) (véase la Preparación 1):



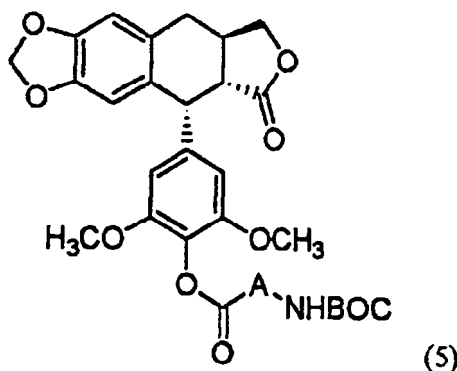
A continuación, la DDPT de fórmula (3) se esterifica en un disolvente inerte y opcionalmente en presencia de un agente de condensación y una base orgánica con un compuesto de la siguiente fórmula (4):



en la que

A se define como se describió previamente, y

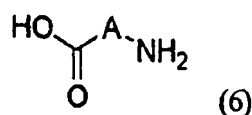
65 BOC quiere decir t-butoxicarbonilo, para dar un compuesto de la siguiente fórmula (5):



en la que

A y BOC se definen como se describió previamente.

Al preparar el compuesto de fórmula (1a), el grupo 4'-OH de la DDPT de fórmula (3) no se puede esterificar directamente con un compuesto de la siguiente fórmula (6)



Por lo tanto, el compuesto de fórmula (4) se prepara anteriormente introduciendo un grupo protector de amino, por ejemplo, t-butoxicarbonilo (BOC) en el grupo amino del compuesto de fórmula (6) (véase las Preparaciones 2~17 y el Esquema de Reacción 1).

La base orgánica que se puede usar en la reacción anterior incluye trialquilaminas tales como trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropil-N-etilamina, etc., y piridinas tales como piridina, picolina, 4-dimetilaminopiridina, etc. La 4-dimetilaminopiridina entre ellas es la más preferible. Se pueden usar agentes de condensación convencionales, y la dicitlohexilcarbodiimida (DCC) es la más preferible.

La reacción anterior se lleva a cabo generalmente en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción. Como disolvente que se puede usar preferentemente para este propósito se pueden mencionar disolventes de haloalcano, disolventes de benceno, disolventes de nitrilo, o disolventes de éter, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, acetona, dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, etc.. Los disolventes particularmente preferibles entre ellos son los disolventes de haloalcano tales como diclorometano. Cuando los disolventes se usan en un estado anhidro en la reacción anterior, se puede elevar el rendimiento de la reacción. Por lo tanto, el más preferible es diclorometano anhidro.

El rendimiento es mucho más elevado cuando la reacción anterior se lleva a cabo con refrigeración en lugar de a temperatura ambiente o con calentamiento.

El agente de condensación y la base orgánica usados en la reacción anterior se usan respectivamente en una cantidad de alrededor de 1 a 10 equivalentes en moles, preferentemente 5 equivalentes en moles con respecto al material de partida.

El tiempo de reacción para la esterificación es típicamente de 2 a 3 horas. Sin embargo, en la presente reacción, dado que el rendimiento disminuye bruscamente debido a la formación subproductos cuando el tiempo de reacción excede de 30 minutos, es preferible hacer reaccionar durante alrededor de 30 minutos.

El compuesto de fórmula (5) preparado por la reacción anterior es nuevo.

A continuación, el compuesto de fórmula (5) se desprotege en un disolvente para dar el compuesto deseado de fórmula (1a) (véase los Ejemplos 1 a 14)

Los grupos protectores, por ejemplo, el grupo t-BOC, se pueden retirar usando ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético, haluros de trialquilsililo, tales como por ejemplo, yoduro de trimetilsililo o cloruro de trimetilsililo, o haluros metálicos, tales como, por ejemplo, cloruro de aluminio, etc.

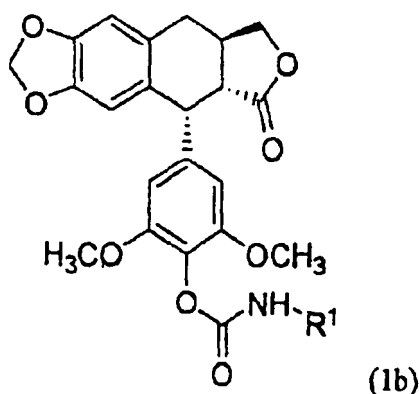
Como disolvente se usa cualquier disolvente orgánico inerte que no afecte adversamente a la reacción, preferentemente ácido trifluoroacético que contiene diclorometano.

(2) Preparación del compuesto de fórmula (1b)

Se hace reaccionar DDPT de fórmula (3) en un disolvente orgánico y opcionalmente en presencia de una base orgánica con un isocianato de la siguiente fórmula (7):



en la que R^1 representa alquilo de C_{1-4} de cadena lineal o ramificado sin sustituir o sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo; cicloalquilo; haloacetilo; alilo; fenilo sin sustituir o sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} y alquiltio de C_{1-4} ; bencilo; benzoilo; o bencenosulfonilo, para dar el compuesto de la siguiente fórmula (1b) (véase los Ejemplos 15 a 30):



en la que R^1 se define como se describió previamente.

La base orgánica que se puede usar en la reacción anterior incluye trialkilaminas tales como trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropil-N-etilamina, etc. y piridinas tales como piridina, picolina, 4-dimetilaminopiridina, etc. La trietilamina (TEA) entre ellas es la más preferible.

La reacción anterior se lleva a cabo generalmente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción. Como disolvente que se puede usar preferentemente para este propósito se pueden mencionar disolventes de haloalcano, disolventes de benceno, disolventes de nitrilo, o disolventes de éter, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, acetona, dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, etc. Los disolventes particularmente preferibles entre ellos son los disolventes de haloalcano tales como diclorometano. Cuando se usan los disolventes en un estado anhidro en la reacción anterior, se puede elevar el rendimiento de la reacción. Por lo tanto, el diclorometano anhidro es el más preferible.

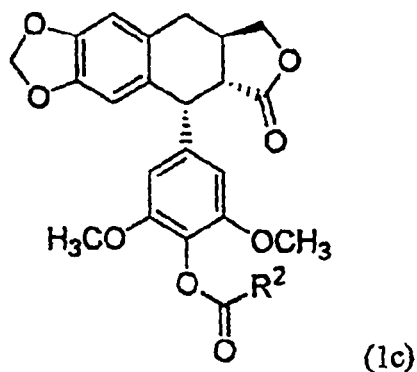
El rendimiento es mucho más alto cuando la reacción anterior se lleva a cabo con refrigeración en lugar de a temperatura ambiente o con calentamiento.

(3) Preparación del compuesto de fórmula (1c)

El DDPT de fórmula (3) se esterifica en un disolvente orgánico y opcionalmente en presencia de un agente de condensación y una base orgánica con un compuesto de la siguiente fórmula (8):



en la que R^2 representa fenil-alquenilo de C_{2-4} sin sustituir o sustituido con 1 a 5 alcoxi de C_{1-4} ; bencilo sin sustituir o sustituido con amino o di-alkilamino de C_{1-4} , alquilo de C_{1-21} , alquenilo de C_{15-21} , alcadienilo de C_{15-21} , alcatrienilo de C_{15-21} , alcatetraenilo de C_{15-21} , o alcahexaenilo de C_{15-21} de cadena lineal o ramificado; retinilo; o carboxialquilo de C_{5-15} ; para dar el compuesto de la siguiente fórmula (1c) (véase los Ejemplos 31 a 68)



en la que R^2 se define como se describió previamente.

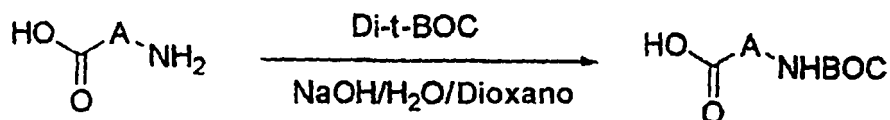
Las condiciones de reacción de la reacción anterior son las mismas que las de la reacción para preparar el compuesto de fórmula (1a).

Los productos finales obtenidos en las anteriores variantes del procedimiento (1), (2) y (3) se pueden purificar adicionalmente por métodos de purificación convencionales, tales como por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.

Los procedimientos anteriores se representan en los siguientes Esquemas de Reacción 1 a 4.

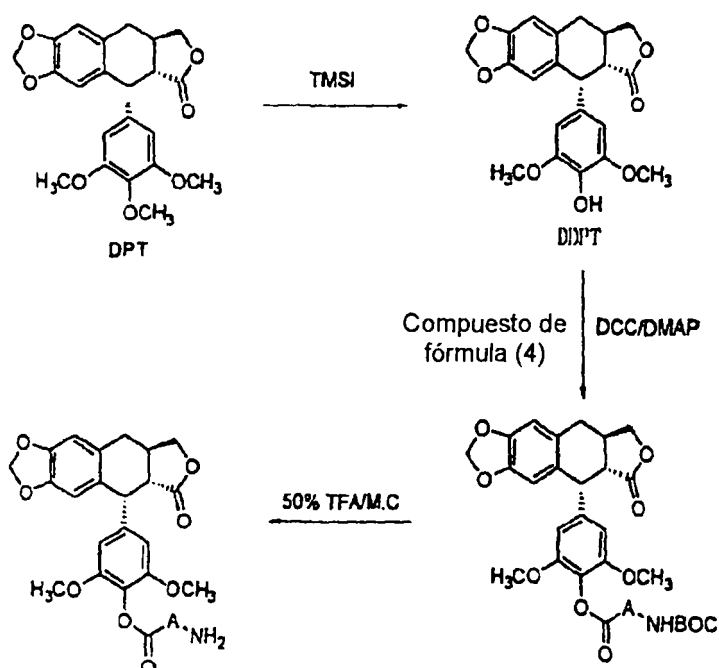
Esquema de Reacción 1

Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (4)



Esquema de Reacción 2

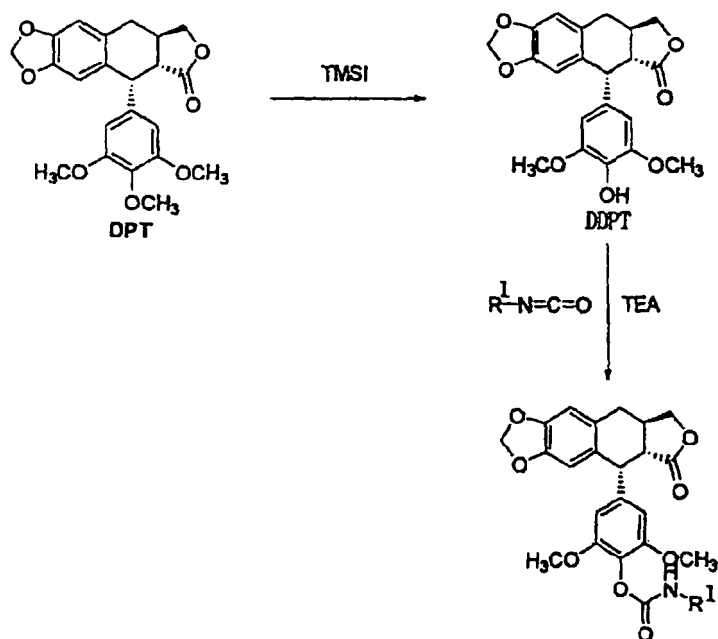
Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (1a)



ES 2 271 120 T3

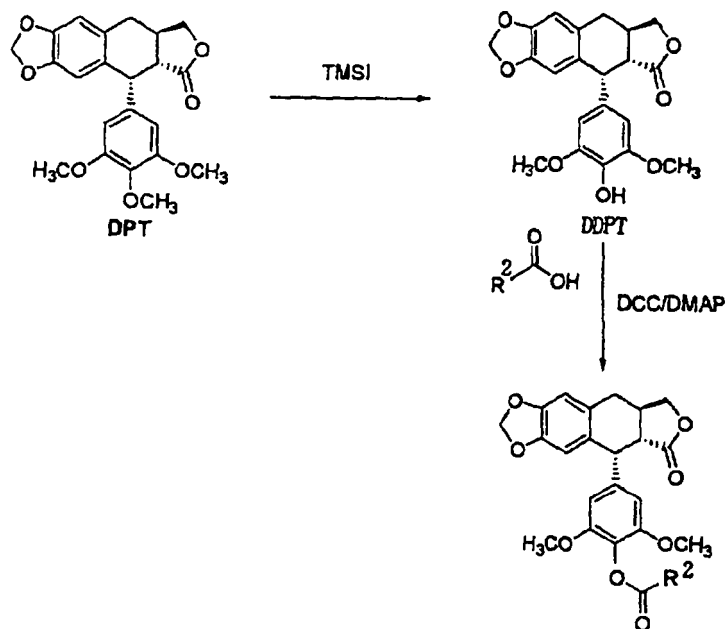
Esquema de Reacción 3

Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (1b)



Esquema de Reacción 4

Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (1c)



en los que

A, R^1 , R^2 y BOC se definen como se describió previamente,

TMSI quiere decir trimetilsililo,

DCC quiere decir dicitclohexilcarbodiimida,

DMAP quiere decir 4-dimetilaminopiridina,

TFA quiere decir ácido trifluoroacético,

MC quiere decir cloruro de metileno,

5 TEA quiere decir trietilamina.

El compuesto de fórmula (1) de la presente invención tiene una potente actividad anticáncer como se verifica en los siguientes Ejemplos Experimentales. Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición anticáncer que comprende el compuesto de fórmula (1).

10

Cuando el compuesto de la presente invención se usa para propósitos clínicos, se administra preferentemente en la cantidad que varía de 0,5 a 5 mg, preferentemente de 1,5 a 3,5 mg por kg de peso corporal al día. Sin embargo, la dosis de administración específica para el paciente se puede variar con el compuesto específico usado, peso corporal, sexo, estado higiénico o dieta del paciente, tiempo o método de administración, relación de mezcla del agente, severidad de la enfermedad que se va a tratar, etc.

15

El compuesto de la presente invención se puede administrar en forma de inyecciones o preparaciones orales. Estas preparaciones se pueden preparar según los métodos convencionales. Las inyecciones, por ejemplo, suspensiones acuosas o aceitosas esterilizadas para inyección, se pueden preparar según el procedimiento conocido usando agente de dispersión apropiado, agente de humedecimiento, o agente de suspensión. Los disolventes que se pueden usar para preparar inyecciones incluyen disolventes convencionales o medios de suspensión tales como agua, aceite fijo esterilizado, etc.

20

La presente invención se explicará más específicamente en las siguientes Preparaciones, Ejemplos y Experimentos. Sin embargo, se debe entender que el alcance de la presente invención no está limitado a ellas de ninguna manera.

25

Preparación 1

Síntesis de 4'-desmetil-1-desoxipodofilotoxina (DDPT)

30

El grupo 4-metoxi de la desoxipodofilotoxina (DPT) se desmetiló selectivamente según un procedimiento conocido [véase, Laurent, D. *et al.*; J. Med. Chem, 41, 4475-4485, 1998] para dar desoxipodofilotoxina (DPT). Los procedimientos de reacción se describen con detalle en lo siguiente.

35

Se disolvió desoxipodofilotoxina (3,98 g, 10 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml) y la temperatura se ajustó a 0°C. A continuación, se le añadió gota a gota durante 30 minutos con agitación una disolución de yoduro de trimetilsililo (4,25 ml, 30 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml). Los reactantes y carbonato de bario (2 g) se añadieron a una mezcla disolvente (300 ml) de acetona y agua (acetona:agua = 150 ml:150 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (200 ml). El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido de esta manera se purificó en columna de gel de sílice (3x20 cm) (eluyente: ciclohexano:acetato de etilo = 2:1, v/v) para dar 2,76 g del compuesto del título.

40

Rendimiento: 72%.

45

¹H-RMN (ppm): δ 8,24 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,96 (d, J=1,3 Hz, 1H), 5,94 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,45 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,20~4,44 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,64 (s, 6H), 2,52-3,20 (m, 4H).

IR (KBr, cm⁻¹); 3396, 1764.

50

Preparación 2

Síntesis de N-t-butiloxicarbonilalanina (4-1)

55

Se disolvió L-alanina (445 mg, 5 mmol) en una mezcla disolvente de NaOH 1 N (17 ml), agua destilada (9 ml) y 1,4-dioxano (17 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió dicarbonato de di-t-butilo (1,2 g, 5,5 mmol) durante alrededor de 5 minutos poco a poco. La disolución de reacción se agitó durante alrededor de 5 minutos a 0°C, se calentó a temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante alrededor de 2 horas adicionales. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para retirar 1,4-dioxano. A la disolución restante se añadió HCl 1 N para hacer ácida la disolución. La disolución restante se extrajo tres veces con acetato de etilo (30 ml x 3). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar 850 mg del compuesto del título, que no se purificó más.

60

Rendimiento: 90%.

65

¹H-RMN (ppm): 10,5 (ancho, 1H), 5,3 (ancho, 1H), 4,64 (d, J=7,5 Hz, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

IR (KBr, cm⁻¹); 3390, 1755, 1710.

ES 2 271 120 T3

Preparación 3

Síntesis de N-t-butiloxycarbonil-leucina (4-2)

- 5 Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó DL-leucina (655 mg, 5 mmol) para dar 1,06 g del compuesto del título.

Rendimiento: 93%.

10 Preparación 4

Síntesis de N-t-butiloxycarbonilvalina (4-3)

- 15 Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó L-valina (585 mg, 5 mmol) para dar 966 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 89%.

Preparación 5

20 *Síntesis de N-t-butiloxycarbonilglicina (4-4)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó glicina (375 mg, 5 mmol) para dar 805 mg del compuesto del título.

- 25 Rendimiento: 92%.

Preparación 6

Síntesis de N-t-butiloxycarbonilserina (4-5)

- 30 Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó L-serina (525 mg, 5 mmol) para dar 810 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 79%.

35 Preparación 7

Síntesis de N-t-butiloxycarbonilmetionina (4-6)

- 40 Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó L-metionina (745 mg, 5 mmol) para dar 1,17 g del compuesto del título.

Rendimiento: 94%.

Preparación 8

45 *Síntesis de N-t-butiloxycarbonilfenilalanina (4-7)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó L-fenilalanina (825 mg, 5 mmol) para dar 1,19 g del compuesto del título.

- 50 Rendimiento: 90%.

Preparación 9

55 *Síntesis de N-t-butiloxycarboniltreonina (4-8)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó L-treonina (595 mg, 5 mmol) para dar 900 mg del compuesto del título.

- 60 Rendimiento: 82%.

Preparación 10

Síntesis de N-t-butiloxycarboniltirosina (4-9)

- 65 Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó DL-tirosina (905 mg, 5 mmol) para dar 913 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 65%.

ES 2 271 120 T3

Preparación 11

*Síntesis de ácido 3-*t*-butiloxicarbonilaminopropanoico (4-10)*

5 Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó ácido 3-aminopropanoico (445 mg, 5 mmol) para dar 900 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 95%.

10 ¹H-RMN (ppm): 10,1 (ancho, 1H), 5,1 (ancho, 1H), 3,29 (dd, J=5,8, 12,7 Hz, 2H), 2,56 (t, J=11,7 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

IR (KBr, cm⁻¹); 3390, 1750, 1720.

15 Preparación 12

*Síntesis de ácido 4-*t*-butiloxicarbonilaminobutanoico (4-11)*

20 Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó ácido 4-aminobutanoico (515 mg, 5 mmol) para dar 954 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 94%.

Preparación 13

25 *Síntesis de ácido 5-*t*-butiloxicarbonilaminopentanoico (4-12)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó ácido 5-aminopentanoico (585 mg, 5 mmol) para dar 998 mg del compuesto del título.

30 Rendimiento: 92%.

Preparación 14

35 *Síntesis de ácido 6-*t*-butiloxicarbonilaminohexanoico (4-13)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó ácido 6-aminohexanoico (655 mg, 5 mmol) para dar 1,04 g del compuesto del título.

40 Rendimiento: 90%.

Preparación 15

45 *Síntesis de ácido 7-*t*-butiloxicarbonilaminoheptanoico (4-14)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó ácido 7-aminoheptanoico (725 mg, 5 mmol) para dar 1,09 g del compuesto del título.

Rendimiento: 89%.

50 Preparación 16

*Síntesis de ácido 8-*t*-butiloxicarbonilaminooctanoico (4-15)*

55 Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó ácido 8-aminooctanoico (795 mg, 5 mmol) para dar 1,14 g del compuesto del título.

Rendimiento: 93%.

60 Preparación 17

*Síntesis de ácido 4-*t*-butiloxicarbonilaminofenilacético (4-16)*

65 Se llevó a cabo el mismo procedimiento de la Preparación 2 excepto que se usó ácido 4-aminofenilacético (835 mg, 5 mmol) para dar 1,26 g del compuesto del título.

Rendimiento: 94%.

ES 2 271 120 T3

Ejemplo 1

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-alanoil-1-desoxipodofilotoxina (1a-1)

En un matraz de fondo redondeado de 50 ml se introdujeron 4'-desmetil-1-desoxipodofilotoxina (DDPT, 384 mg, 1 mmol), diciclohexilcarbodiimida (DCC, 1,03 g, 5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP, 306 mg, 2,5 mmol), que se disolvieron a continuación en diclorometano anhidro (20 ml). A 4°C y en nitrógeno gaseoso, se le añadió N-t-butoxicarbonilalanina (189 mg, 1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada (100 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con diclorometano (100 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante, sin ningún procedimiento de purificación, se disolvió directamente en diclorometano anhidro que contiene ácido trifluoroacético al 50% (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto, que se purificó a continuación en columna de gel de sílice (1 x 15 cm) (eluyente: diclorometano:metanol = 9,5:0,5 v/v) para dar 370 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 81,3%.

¹H-RMN (ppm): δ 7,67 (ancho, 2H, -NH₂), 6,65 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,94 (d, J=1,3 Hz, 1H), 5,92 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,54 (d, J=3,81 Hz, 1H), 4,36 (t, J=16,3 Hz, 1H), 3,85 (t, J=16,3 Hz, 1H), 3,69~3,58 (m, 7H), 3,02~2,70 (m, 4H), 1,59 (d, J=5,79 Hz, 3H).

Ejemplo 2

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-leucinoil-1-desoxipodofilotoxina (1a-2)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se usó N-t-butiloxycarbonil-leucina (231 mg, 1 mmol) para dar 403 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 81,2%.

¹H-RMN (ppm): δ 7,76 (ancho, 2H, -NH₂), 6,65 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,93 (d, J=1,3 Hz, 1H), 5,91 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,55 (d, J=3,88 Hz, 1H), 4,36 (t, J=16,1 Hz, 1H), 3,84 (t, J=16,1 Hz, 1H), 3,70~3,50 (m, 7H), 3,03~2,71 (m, 4H), 1,90~1,71 (m, 3H), 1,06 (d, J=5,89 Hz, 6H).

Ejemplo 3

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-valinoil-1-desoxipodofilotoxina (1a-3)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se usó N-t-butiloxycarbonilvalina (217 mg, 1 mmol) para dar 406 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 84%.

¹H-RMN (ppm): δ 7,76 (ancho, 2H, -NH₂), 6,64 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,93 (d, J=1,3 Hz, 1H), 5,91 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,52 (d, J=3,81 Hz, 1H), 4,37 (t, J=16,3 Hz, 1H), 3,86 (t, J=16,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,48 (m, 1H), 3,03~2,71 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 1,06 (d, J=6,99 Hz, 6H).

Ejemplo 4

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-glicinoil-1-desoxipodofilotoxina (1a-4)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se usó N-t-butiloxycarbonilglicina (175 mg, 1 mmol) para dar 366 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 83%.

¹H-RMN (ppm): δ 7,68 (ancho, 2H, -NH₂), 6,66 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,94 (d, J=1,3 Hz, 1H), 5,92 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,52 (d, J=3,88 Hz, 1H), 4,38 (t, J=16,1 Hz, 1H), 3,87 (t, J=16,1 Hz, 1H), 3,68~3,57 (m, 8H), 3,07~2,75 (m, 4H).

Ejemplo 5

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-serinoil-1-desoxipodofilotoxina (1a-5)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se usó N-t-butiloxycarbonilserina (205 mg, 1 mmol) para dar 334 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 71%.

ES 2 271 120 T3

¹H-RMN (ppm): d 7,67 (ancho, 2H, -NH₂), 6,68 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,94 (d, J=1,3 Hz, 1H), 5,92 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,49 (d, J=3,81 Hz, 1H), 4,34 (t, J=16,9 Hz, 1H), 4,02~3,58 (m, 10H), 3,08~2,76 (m, 4H).

Ejemplo 6

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-fenilalanoil-1-desoxipodofilotoxina (1a-7)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se usó N-t-butiloxycarbonilfenilalanina (265 mg, 1 mmol) para dar 420 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 79%.

¹H-RMN (ppm): d 7,37~7,18 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,23 (ancho, 2H, -NH₂), 5,91 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,37 (d, J=5,66 Hz, 2H), 3,02~2,71 (m, 4H).

Ejemplo 7

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-tirosinoil-1-desoxipodofilotoxina (1a-9)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se usó N-t-butiloxycarboniltirosina (281 mg, 1 mmol) para dar 383 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 70%.

¹H-RMN (ppm): d 6,95 (d, J=8,88 Hz, 2H), 6,68 (d, J=8,88 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 6,24 (ancho, 2H, -NH₂), 5,92 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,95~3,84 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,04~2,70 (m, 6H).

Ejemplo 8

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(3-aminopropanoil)-1-desoxipodofilotoxina (1a-10)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se usó ácido 3-(t-butiloxycarbonilamino) propionico (189 mg, 1 mmol) para dar 382 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 84%.

¹H-RMN (ppm): d 7,67 (ancho, 2H, -NH₂), 6,67 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,68 (m, 6H), 3,04~2,88 (m, 6H), 2,49 (t, J=11,7 Hz, 2H).

Ejemplo 9

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(4-aminobutanoil)-1-desoxipodofilotoxina (1a-11)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se usó ácido 4-(t-butiloxycarbonilamino) butanoico (203 mg, 1 mmol) para dar 385 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 82%.

¹H-RMN (ppm): d 7,75 (ancho, 2H, -NH₂), 6,64 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,91~3,64 (m, 7H), 3,10~2,61 (m, 8H), 2,04 (m, 2H).

Ejemplo 10

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(5-aminopentanoil)-1-desoxipodofilotoxina (1a-12)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se usó ácido 5-(t-butiloxycarbonilamino) pentanoico (217 mg, 1 mmol) para dar 386 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 80%.

¹H-RMN (ppm): d 7,77 (ancho, 2H, -NH₂), 6,65 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,90~3,68 (m, 7H), 3,09~2,58 (m, 8H), 1,88 (m, 4H).

Ejemplo 11

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(6-aminohexanoil)-1-desoxipodofilotoxina (1a-13)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se usó ácido 6-(t-butiloxycarbonilamino) hexanoico (231 mg, 1 mmol) para dar 408 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 82%.

¹H-RMN (ppm): d 7,68 (ancho, 2H, -NH₂), 6,65 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,90~3,66 (m, 7H), 3,02~2,54 (m, 8H), 1,54 (m, 6H).

Ejemplo 12

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(7-aminoheptanoil)-1-desoxipodofilotoxina (1a-14)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se usó ácido 7-(t-butiloxicarbonilamino) heptanoico (245 mg, 1 mmol) para dar 404 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 79%.

¹H-RMN (ppm): d 7,78 (ancho, 2H, -NH₂), 6,65 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,93 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,89~3,67 (m, 7H), 2,99~2,54 (m, 8H), 1,58 (m, 8H).

Ejemplo 13

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(8-aminooctanoil)-1-desoxipodofilotoxina (1a-15)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se usó ácido 8-(t-butiloxicarbonilamino) octanoico (259 mg, 1 mmol) para dar 405 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 78%.

¹H-RMN (ppm): d 7,69 (ancho, 2H, -NH₂), 6,64 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,89~3,67 (m, 7H), 3,11~2,58 (m, 8H), 1,57 (m, 10H).

Ejemplo 14

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(4-aminofenilacetil)-1-desoxipodofilotoxina (1a-16)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se usó ácido 4-(t-butiloxicarbonilamino) fenilacético (251 mg, 1 mmol) para dar 320 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 64%.

¹H-RMN (ppm): d 7,25 (d, J=8,96 Hz, 2H), 7,05 (d, J=8,96 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,91~3,82 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,01~2,73 (m, 4H).

Ejemplo 15

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-etilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina (1b-1)

En un matraz de fondo redondeado de 50 ml se introdujeron 4'-desmetildesoxipodofilotoxina (384 mg, 1 mmol), isocianato de etilo (355 mg, 5 mmol) y trietilamina (700 ml, 5 mmol), que se disolvieron a continuación en diclorometano anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 4°C y con nitrógeno gaseoso. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada (100 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con diclorometano (80 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó en columna de gel de sílice (1 x 15 cm) (eluyente: ciclohexano:acetato de etilo = 3:1, v/v) para dar 405 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 89%.

¹H-RMN (ppm): d 6,66 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,93 (s, 2H), 4,96 (ancho, 1H, -NH), 4,63 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,99~3,72 (m, 8H), 3,14~2,72 (m, 4H), 1,21 (d, J=6,35 Hz, 6H).

Ejemplo 16

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-isopropilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina (1b-2)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de isopropilo (425 mg, 5 mmol) para dar 370 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 79%.

¹H-RMN (ppm): d 6,66 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,93 (s, 2H), 4,96 (ancho, 1H, -NH), 4,63 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,99~3,72 (m, 8H), 3,14~2,72 (m, 4H), 1,21 (d, J=6,35 Hz, 6H).

ES 2 271 120 T3

Ejemplo 17

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(2-cloroetilcarbamoil)-1-desoxipodofilotoxina (1b-3)

5 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de 2-cloroetilo (525 mg, 5 mmol) para dar 380 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 78%.

10 ¹H-RMN (ppm): d 6,67 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 4,92 (ancho, 1H, -NH), 4,66 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,98~3,62 (m, 9H), 3,24~2,72 (m, 6H).

Ejemplo 18

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-ciclohexilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina (1b-4)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de ciclohexilo (125 mg, 1 mmol) para dar 460 mg del compuesto del título.

20 Rendimiento: 90%.

¹H-RMN (ppm): d 6,66 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 5,05 (ancho, 1H, -NH), 4,63 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,98~3,57 (m, 8H), 3,09~2,71 (m, 2H), 1,96~1,17 (m, 10H).

Ejemplo 19

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(2-hidroxietil)carbamoil-1-desoxipodofilotoxina (1b-5)

En un matraz de fondo redondeado de 50 ml se introdujeron 4'-desmetildesoxipodofilotoxina (384 mg, 1 mmol),
30 cloruro de fenoxiacetilo (625 mg, 5 mmol) y trietilamina (700 ml, 5 mmol), que se disolvieron a continuación en diclorometano anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 4°C y con nitrógeno gaseoso. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada (100 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con diclorometano (80 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se disolvió en etanol absoluto (30 ml), se le añadió etanolamina (91,5 mg, 1,5 mmol) y
35 la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (1 x 5 cm) (eluyente: ciclohexano:acetato de etilo = 1:1, v/v) para dar 245 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 52%.

40 ¹H-RMN (ppm): d 6,68 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,93 (s, 2H), 4,90 (ancho, 1H, -NH), 4,60 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,99~3,62 (m, 9H), 3,25~2,69 (m, 6H).

Ejemplo 20

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-cloroacetilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina (1b-6)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de cloroacetilo (119 mg, 1 mmol) para dar 300 mg del compuesto del título.

50 Rendimiento: 60%.

¹H-RMN (ppm): d 6,66 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 5,12 (ancho, 1H, -NH), 4,60 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,92~3,69 (m, 7H), 3,02~2,73 (m, 4H).

Ejemplo 21

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-alilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina (1b-7)

60 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de alilo (83 mg, 1 mmol) para dar 160 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 34%.

65 ¹H-RMN (ppm): d 6,64 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,91~5,80 (m, 3H), 4,91 (ancho, 1H, -NH), 5,32 (d, J=16,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,92~3,59 (m, 9H), 3,00~2,77 (m, 4H).

ES 2 271 120 T3

Ejemplo 22

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-fenilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina (1b-8)

- 5 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de fenilo (119 mg, 1 mmol) para dar 440 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 88%.

- 10 ¹H-RMN (ppm): d 6,96~7,60 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,93 (s, 2H), 5,09 (ancho, 1H, -NH), 4,59 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,93~3,71 (m, 7H), 3,01~2,73 (m, 4H).

Ejemplo 23

- 15 *Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(4-fluorofenilcarbamoil)-1-desoxipodofilotoxina (1b-9)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de 4-fluorofenilo (137 mg, 1 mmol) para dar 450 mg del compuesto del título.

- 20 Rendimiento: 87%.

¹H-RMN (ppm): d 7,58 (d, J=9,12 Hz, 2H), 6,91 (d, J=9,12 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 5,06 (ancho, 1H, -NH), 4,58 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,91~3,70 (m, 7H), 3,03~2,77 (m, 4H).

- 25 Ejemplo 24

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(4-metoxifenilcarbamoil)-1-desoxipodofilotoxina (1b-10)

- 30 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de 4-metoxifenilo (149 mg, 1 mmol) para dar 450 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 85%.

- 35 ¹H-RMN (ppm): d 6,79 (d, J=9,32 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,56 (d, J=9,32 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,93 (s, 2H), 5,09 (ancho, 1H, -NH), 4,52 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,98~3,73 (m, 10H), 3,01~2,77 (m, 4H).

Ejemplo 25

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(4-metilfenilcarbamoil)-1-desoxipodofilotoxina (1b-11)

- 40 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de 4-metilfenilo (133 mg, 1 mmol) para dar 410 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 80%.

- 45 ¹H-RMN (ppm): d 6,93 (d, J=9,19 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,56 (d, J=9,19 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 5,11 (ancho, 1H, -NH), 4,50 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,93~3,71 (m, 7H), 3,03~2,78 (m, 4H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 26

- 50 *Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(4-metiltiofenilcarbamoil)-1-desoxipodofilotoxina (1b-12)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de 4-metiltiofenilo (165 mg, 1 mmol) para dar 430 mg del compuesto del título.

- 55 Rendimiento: 78%.

¹H-RMN (ppm): d 7,13 (d, J=9,23 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,57 (d, J=9,23 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 5,13 (ancho, 1H, -NH), 4,49 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,91~3,69 (m, 7H), 3,03~2,79 (m, 4H), 2,4 (s, 3H).

- 60 Ejemplo 27

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(2-metoxifenilcarbamoil)-1-desoxipodofilotoxina (1b-13)

- 65 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de 2-metoxifenilo (149 mg, 1 mmol) para dar 460 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 87%.

ES 2 271 120 T3

¹H-RMN (ppm): d 6,6~6,8 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 5,10 (ancho, 1H, -NH), 4,51 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,91~3,71 (m, 7H), 2,99~2,76 (m, 4H).

Ejemplo 28

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-bencilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina (1b-14)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de bencilo (133 mg, 1 mmol) para dar 410 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 80%.

¹H-RMN (ppm): d 7,14~7,02 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,93 (s, 2H), 5,11 (ancho, 1H, -NH), 4,52 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,92~3,71 (m, 7H), 3,01~2,76 (m, 4H).

Ejemplo 29

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-benzoilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina (1b-15)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de benzoilo (147 mg, 1 mmol) para dar 380 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 71%.

¹H-RMN (ppm): d 7,95~7,44 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,91~3,73 (m, 7H), 3,02~2,77 (m, 4H).

Ejemplo 30

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-bencenosulfonilcarbamoil-1-desoxipodofilotoxina (1b-16)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 15 excepto que se usó isocianato de bencenosulfonilo (183 mg, 1 mmol) para dar 306 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 54%.

¹H-RMN (ppm): d 7,93~7,30 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,93 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,92~3,73 (m, 7H), 3,00~2,77 (m, 4H).

Ejemplo 31

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(3,4,5-trimetoxifenilcinamoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-1)

En un matraz de fondo redondeado de 50 ml se introdujeron 4'-desmetildesoxipodofilotoxina (384 mg, 1 mmol), diclohexilcarbodiimida (206 mg, 1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (61,1 mg, 0,5 mmol), que se disolvieron a continuación en diclorometano anhidro (20 ml). Se le añadió ácido 3,4,5-trimetoxicinámico (2,38 mg, 1 mmol) a 4°C y en nitrógeno gaseoso y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada (100 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con diclorometano (80 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó en columna de gel de sílice (1 x 5 cm) (eluyente: ciclohexano:acetato de etilo = 3:1, v/v) para dar 540 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 89%.

¹H-RMN (ppm): d 7,77 (d, J=15,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,61 (d, J=15,7 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,16~3,99 (m, 1H), 3,83 (s, 9H), 3,66 (s, 6H), 3,08~2,74 (m, 4H).

Ejemplo 32

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(4-dimetilaminofenilacetil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-2)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 31 excepto que se usó ácido 4-dimetilaminofenilacético (179 mg, 1 mmol) para dar 425 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 80%.

¹H-RMN (ppm): d 7,28 (d, J=8,77 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,77 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 5,09 (ancho, 1H, -NH), 4,63 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,90~3,81 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,19~2,68 (m, 10H).

ES 2 271 120 T3

Ejemplo 33

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-acetil-1-desoxipodofilotoxina (1c-3)

- 5 En un matraz de fondo redondeado de 50 ml se introdujeron 4'-desmetildesoxipodofilotoxina (384 mg, 1 mmol), diciclohexilcarbodiimida (247 mg, 1,2 mmol), 4-dimetilaminopiridina (49 mg, 0,4 mmol) y ácido acético (72 mg, 1,2 mmol), que se disolvieron a continuación en diclorometano anhidro (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se le añadió agua destilada (100 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con diclorometano (100 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó en columna de gel de sílice (1 x 15 cm) (eluyente: ciclohexano:acetato de etilo = 4:1, v/v) para dar 362 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 85%.

- 15 ¹H-RMN (ppm): δ 6,65 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 34

- 20 *Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-propanoil-1-desoxipodofilotoxina (1c-4)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido propiónico (89 mg, 1,2 mmol) para dar 365 mg del compuesto del título.

- 25 Rendimiento: 83%.

¹H-RMN (ppm): δ 6,65 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,29 (s, q, J=7,65 Hz, 2H), 1,24 (t, J=7,65 Hz, 3H).

- 30 Ejemplo 35

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-butanoil-1-desoxipodofilotoxina (1c-5)

- 35 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido butírico (106 mg, 1,2 mmol) para dar 409 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 90%.

- 40 ¹H-RMN (ppm): δ 6,65 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,55 (s, t, J=7,38 Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,02 (t, J=7,38 Hz, 3H).

Ejemplo 36

- 45 *Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(3'-metilbutanoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-6)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido 3'-metilbutanoico (122 mg, 1,2 mmol) para dar 412 mg del compuesto del título.

- 50 Rendimiento: 88%.

¹H-RMN (ppm): δ 6,65 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,24 (d, J=5,67 Hz, 2H), 2,10~2,22 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

- 55 Ejemplo 37

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-heptanoil-1-desoxipodofilotoxina (1c-7)

- 60 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido heptanoico (156 mg, 1,2 mmol) para dar 456 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 92%.

- 65 ¹H-RMN (ppm): δ 6,65 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,55 (t, J=7,1 Hz, 2H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,30 (s ancho, 4H), 0,88 (t, J=5,94 Hz, 3H).

ES 2 271 120 T3

Ejemplo 38

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-octanoil-1-desoxipodofilotoxina (1c-8)

5 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido octanoico (173 mg, 1,2 mmol) para dar 434 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 85%.

10 ¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,56 (t, q, J=7,38 Hz, 2H), 1,53~1,73 (m, 2H), 1,30 (s ancho, 8H), 0,87 (t, J=3,42 Hz, 3H).

Ejemplo 39

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-decanoil-1-desoxipodofilotoxina (1c-9)

15 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido decanoico (206 mg, 1,2 mmol) para dar 468 mg del compuesto del título.

20 Rendimiento: 87%.

¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,23 (s ancho, 12H), 0,92 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 40

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-benzoil-1-desoxipodofilotoxina (1c-10)

30 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido benzoico (146 mg, 1,2 mmol) para dar 405 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 83%.

35 ¹H-RMN (ppm): d 8,15 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,4~7,6 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H).

Ejemplo 41

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-dodecanoil-1-desoxipodofilotoxina (1c-11)

40 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido dodecanoico (240 mg, 1,2 mmol) para dar 515 mg del compuesto del título.

45 Rendimiento: 91%.

¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,23 (s ancho, 12H), 0,88 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 42

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-tetradecanoil-1-desoxipodofilotoxina (1c-12)

55 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido tetradecanoico (273 mg, 1,2 mmol) para dar 594 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 90%.

60 ¹H-RMN (ppm): d 6,66 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,25 (s ancho, 20H), 0,88 (t, J=5,4 Hz, 3H).

65

ES 2 271 120 T3

Ejemplo 43

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-hexadecanoil-1-desoxipodofilotoxina (1c-13)

- 5 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido hexadecanoico (307 mg, 1,2 mmol) para dar 529 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 85%.

- 10 ¹H-RMN (ppm): δ 6,63 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,25 (s ancho, 24H), 0,87 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 44

- 15 *Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(cis-9'-hexadecenoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-14)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido cis-9'-hexadecenoico (304 mg, 1,2 mmol) para dar 508 mg del compuesto del título.

- 20 Rendimiento: 82%.

- ¹H-RMN (ppm): δ 6,63 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 5,28 (m, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,99 (s ancho, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,30 (s ancho, 18H), 0,87 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 45

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-octadecanoil-1-desoxipodofilotoxina (1c-15)

- 30 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido octadecanoico (341 mg, 1,2 mmol) para dar 507 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 78%.

- 35 ¹H-RMN (ppm): δ 6,66 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,57 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,25 (s ancho, 28H), 0,87 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 46

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(cis-9'-octadecenoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-16)

- 45 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido cis-9'-octadecenoico (339 mg, 1,2 mmol) para dar 512 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 79%.

- 50 ¹H-RMN (ppm): δ 6,65 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,34 (t, J=4,68 Hz, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,98 (s ancho, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,27 (s ancho, 20H), 0,87 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 47

- 55 *Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(trans-9'-octadecenoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-17)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido trans-9'-octadecenoico (339 mg, 1,2 mmol) para dar 486 mg del compuesto del título.

- 60 Rendimiento: 75%.

- ¹H-RMN (ppm): δ 6,65 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 5,30~5,45 (m, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,98 (s ancho, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,26 (s ancho, 20H), 0,87 (t, J=5,4 Hz, 3H).

65

ES 2 271 120 T3

Ejemplo 48

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(cis-11'-octadecenoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-18)

5 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido cis-11'-octadecenoico (339 mg, 1,2 mmol) para dar 473 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 73%.

10 ¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 5,34 (t, J=4,68 Hz, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,98 (s ancho, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,27 (s ancho, 20H), 0,87 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 49

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(trans-11'-octadecenoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-19)

15 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido trans-11'-octadecenoico (339 mg, 1,2 mmol) para dar 492 mg del compuesto del título.

20 Rendimiento: 76%.

¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,90 (s ancho, 2H), 5,30~5,45 (m, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,98 (s ancho, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,26 (s ancho, 20H), 0,87 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 50

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(cis-9',12'-octadecadienoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-20)

30 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido cis-9',12'-octadecadienoico (336 mg, 1,2 mmol) para dar 504 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 78%.

35 ¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 5,30~5,41 (m, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 6H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,00~2,15 (m, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,26 (s ancho, 20H), 0,87 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 51

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(trans-9',12'-octadecadienoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-21)

45 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido trans-9',12'-octadecadienoico (336 mg, 1,2 mmol) para dar 485 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 75%.

50 ¹H-RMN (ppm): d 6,66 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 5,30~5,45 (m, 4H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,02~2,54 (m, 6H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,00~2,15 (m, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,26 (s ancho, 20H), 0,88 (t, J=6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 52

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(cis-9',12',15'-octadecatrienoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-22)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido cis-9',12',15'-octadecatrienoico (334 mg, 1,2 mmol) para dar 464 mg del compuesto del título.

60 Rendimiento: 72%.

¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 5,35 (s ancho, 6H), 4,62 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,02~2,54 (m, 8H), 2,56 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,00~2,15 (m, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,26 (s ancho, 20H), 0,96 (t, J=7,1 Hz, 3H).

65

ES 2 271 120 T3

Ejemplo 53

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(cis-6',9',12'-octadecatrienoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-23)

- 5 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido cis-6',9',12'-octadecatrienoico (334 mg, 1,2 mmol) para dar 451 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 70%.

- 10 ¹H-RMN (ppm): d 6,66 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,93 (s ancho, 2H), 5,25~3,39 (m, 6H), 4,62 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,02~2,54 (m, 8H), 2,59 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,00~2,15 (m, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,26 (s ancho, 10H), 0,96 (t, J=7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 54

- 15 *Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-eicosanoil-1-desoxipodofilotoxina (1c-24)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido eicosanoico (375 mg, 1,2 mmol) para dar 536 mg del compuesto del título.

- 20 Rendimiento: 79%.

- ¹H-RMN (ppm): d 6,64 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,90 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,26 (s ancho, 32H), 0,87 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 55

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(cis-11'-eicosenoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-25)

- 30 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido cis-11'-eicosenoico (372 mg, 1,2 mmol) para dar 541 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 80%.

- 35 ¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 5,34 (t, J=4,68Hz, 2H), 4,63 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,57 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,95~2,05 (m, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,29 (s ancho, 28H), 0,87 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 56

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(trans-11'-eicosenoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-26)

- 45 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido trans-11'-eicosenoico (372 mg, 1,2 mmol) para dar 561 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 83%.

- 50 ¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,90 (s ancho, 2H), 5,30~5,45 (m, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 6H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,00~2,15 (m, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,26 (s ancho, 24H), 0,88 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 57

- 55 *Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(cis-11',14'-eicosadienoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-27)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido cis-11',14'-eicosadienoico (370 mg, 1,2 mmol) para dar 580 mg del compuesto del título.

- 60 Rendimiento: 86%.

- ¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 5,30~5,41 (m, 4H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 6H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,00~2,15 (m, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,26 (s ancho, 24H), 0,88 (t, J=5,4 Hz, 3H).

65

ES 2 271 120 T3

Ejemplo 58

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(cis-5',8',11',14'-eicosatetraenoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-28)

5 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido cis-5',8',11',14'-eicosatetraenoico (365 mg, 1,2 mmol) para dar 590 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 88%.

10 ¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 5,2~5,6 (m, 8H), 4,63 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 10H), 2,59 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,95~2,25 (m, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,29 (s ancho, 28H), 0,88 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 59

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-docosanoil-1-desoxipodofilotoxina (1c-29)

15 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido docosanoico (408 mg, 1,2 mmol) para dar 558 mg del compuesto del título.

20 Rendimiento: 79%.

¹H-RMN (ppm): d 6,66 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,93 (s ancho, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,57 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,00~1,4 (m, 36H), 0,88 (t, J=5,4 Hz, 3H).

25

Ejemplo 60

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(cis-13'-docosenoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-30)

30 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido cis-13'-docosenoico (408 mg, 1,2 mmol) para dar 530 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 75%.

35 ¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 5,34 (t, J=4,68 Hz, 2H), 4,63 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 4H), 2,57 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,95~2,05 (m, 4H), 1,55~1,72 (m, 2H), 1,29 (s ancho, 32H), 0,87 (t, J=5,4 Hz, 3H).

Ejemplo 61

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(cis-4',7',10',13',16',19'-docohexaenoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-31)

45 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido cis-4',7',10',13',16',19'-docohexaenoico (396 mg, 1,2 mmol) para dar 633 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 91%.

50 ¹H-RMN (ppm): d 6,67 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,93 (s ancho, 2H), 5,28~5,6 (m, 12H), 4,63 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,22~2,54 (m, 14H), 2,4~2,6 (m, 2H), 2,0~2,2 (m, 2H), 1,80~2,00 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 62

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-retinoil-1-desoxipodofilotoxina (1c-32)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido retinoico (360 mg, 1,2 mmol) para dar 500 mg del compuesto del título.

60 Rendimiento: 75%.

¹H-RMN (ppm): d 6,8~7,05 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,40 (s, 2H), 6,1~6,45 (m, 5H), 5,92 (s ancho, 2H), 4,63 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,02~2,5 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,01 (s ancho, 5H), 1,72 (s, 3H), 1,4~1,6 (m, 2H), 1,26 (s ancho, 2H), 1,03 (s, 6H).

65

ES 2 271 120 T3

Ejemplo 63

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(5'-carboxi-pentanoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-33)

- 5 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido adípico (480 mg, 3,6 mmol) para dar 368 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 70%.

- 10 ¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,93 (s ancho, 2H), 4,63 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,02~2,5 (m, 6H), 2,3~2,5 (m, 2H), 1,7~1,9 (m, 4H).

Ejemplo 64

- 15 *Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(7'-carboxiheptanoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-34)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido subérico (626 mg, 3,6 mmol) para dar 351 mg del compuesto del título.

- 20 Rendimiento: 65%.

¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 4,59 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,02~2,5 (m, 4H), 2,56 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,33 (t, J=7,1 Hz, 2H), 1,55~1,8 (m, 2H), 1,31 (s ancho, 8H).

- 25 Ejemplo 65

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(9'-carboxinonanoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-35)

- 30 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido sebácico (727 mg, 3,6 mmol) para dar 358 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 63%.

- 35 ¹H-RMN (ppm): d 6,65 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 4,59 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,02~2,5 (m, 4H), 2,56 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,33 (t, J=7,1 Hz, 2H), 1,55~1,8 (m, 2H), 1,31 (s ancho, 12H).

Ejemplo 66

- 40 *Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(11'-carboxiundecanoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-36)*

Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido dodecandioico (828 mg, 3,6 mmol) para dar 370 mg del compuesto del título.

- 45 Rendimiento: 62%.

- 50 ¹H-RMN (ppm): d 6,66 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 4,60 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,02~2,5 (m, 4H), 2,57 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,34 (t, J=7,1 Hz, 2H), 1,55~1,8 (m, 2H), 1,31 (s ancho, 16H).

Ejemplo 67

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(13'-carboxitridecanoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-37)

- 55 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido tetradecandioico (929 mg, 3,6 mmol) para dar 374 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 60%.

- 60 ¹H-RMN (ppm): d 6,66 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,93 (s ancho, 2H), 4,60 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,02~2,5 (m, 4H), 2,57 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,34 (t, J=7,1 Hz, 2H), 1,55~1,8 (m, 2H), 1,31 (s ancho, 20H).

- 65

ES 2 271 120 T3

Ejemplo 68

Síntesis de 4'-desmetil-4'-O-(15'-carboxipentadecanoil)-1-desoxipodofilotoxina (1c-38)

5 Se llevó a cabo el mismo procedimiento del Ejemplo 33 excepto que se usó ácido hexadecandioico (1.030 mg, 3,6 mmol) para dar 411 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 63%.

10 ¹H-RMN (ppm): δ 6,66 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,93 (s ancho, 2H), 4,63 (s ancho, 1H), 4,56~4,32 (m, 1H), 3,72~4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,02~2,5 (m, 4H), 2,57 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,33 (t, J=7,1 Hz, 2H), 1,55~1,8 (m, 2H), 1,31 (s ancho, 24H).

Experimento 1

15 *Ensayo de citotoxicidad para células A459 y SK-MEL-2*

Se usaron carcinomas de pulmón humano A459 y SK-MEL-2 para determinar la citotoxicidad de los compuestos de la presente invención según el método de la Sulforodamina-B(SRB) que fue desarrollado por NCI en 1989 para 20 determinar la actividad anticáncer *in vitro* de los fármacos.

Las células que se van a usar en el experimento se separaron de una superficie usando una disolución al 5% de Tripsina-EDTA y se suspendieron en ella con una densidad de 5×10^4 células/ml. La suspensión celular se introdujo en una placa de 96 pocillos en una cantidad de 180 células/pocillo y se incubó durante 24 horas en un incubador a 25 37°C en 5% de CO₂. Se disolvieron muestras en dimetilsulfóxido y a continuación se diluyeron con agua destilada por adelantado tres veces justo antes del experimento. Se prepararon cuarenta y una (41) muestras en cuatro tipos de concentraciones finales, es decir, 0,1, 0,03, 0,01 y 0,003 mg por ml del medio. Las disoluciones de muestra diluida se añadieron a la placa de 96 pocillos en una cantidad de 20 µl/pocillo y se incubaron durante 48 horas en un incubador a 37°C en CO₂. En el instante de añadir las muestras, se tomó el tiempo Tz (Tiempo cero) de la placa. Se retiró el 30 medio de la placa Tz y se completó cada una de las placas después de la incubación. Se añadió ácido trifluoroacético (TCA) al diez por ciento (10%) en la cantidad de 50 ml/pocillo, y se dejó reposar durante 1 hora a 4°C para fijar las células sobre el fondo de la superficie de la placa. Después de que fueron fijadas las células, se lavó la placa de cinco a seis veces con agua para retirar completamente la disolución de TCA restante y a continuación se secó a temperatura ambiente para retirar completamente la humedad. En la placa completamente seca se introdujo una disolución de 35 colorante en la cantidad de 50 ml/pocillo en la que se disolvió SRB al 0,4% en disolución de ácido acético al 1%. Las células se tintaron durante 30 minutos y se lavaron de cinco a seis veces con disolución de ácido acético al 1% para retirar la SRB que no se adhirió a las células. Después del procedimiento de tinción, la placa se secó de nuevo a temperatura ambiente. Se le añadieron 100 ml de disolución de Tris 10 mM para disolver el colorante, y a continuación se determinó la O.D. (densidad óptica) por medio de un lector de microplacas a 520 nm.

Se calcularon los valores de ED₅₀ para células cancerosas como sigue. La cantidad de proteína SRB se analizó en el momento que comenzó la incubación por adición de la muestra. Esta cantidad se denominó tiempo cero (Tz). El valor de O.D. obtenido de un grupo que no se trató con la muestra se denominó grupo de control (C) y el valor de O.D. obtenido de un grupo que se trató con la muestra se denominó grupo de ensayo (T).

45 El grado de citotoxicidad de los compuestos se calculó a partir de los valores de Tz, C y T según la siguiente ecuación.

Es decir, en el caso de $Tz \geq T$, el grado se calculó por

50
$$(T - Tz)/(C - Tz) \times 100(\%), \text{ y}$$

en el caso de $Tz < T$, el grado se calculó por

55
$$(T - Tz)/Tz \times 100(\%).$$

De los valores obtenidos de este modo, el valor de ED₅₀, que se define como la concentración a la que el crecimiento de las células cancerosas se inhibe al 50%, se calculó usando la función de regresión del programa Excel. La siguiente Tabla 1 muestra el resultado del ensayo de los compuestos de fórmulas (1a) y (1b) para células A549, y la Tabla 2 60 muestra el resultado del ensayo de los compuestos de fórmula (1c) para células A549 y SK-MEL-2.

Experimento 2

Ensayo anticáncer para ratón BDF1 transplantado con células de cáncer de pulmón de Lewis (LLC)

65 Para evaluar la actividad anticáncer de los compuestos de la presente invención, se transplantó LLC, que es una célula de cáncer de pulmón, en la región hipodérmica del ratón BDF1 para inducir un cáncer sólido. Se le inyectaron los compuestos de ensayo peritonealmente y se observó el grado de supresión en el tamaño del cáncer sólido. El

ES 2 271 120 T3

experimento para los compuestos de las fórmulas (1a) y (1b) y el del compuesto de fórmula (1c) se llevó a cabo separadamente.

Experimento 2-1

Compuestos de fórmulas (1a) y (1b)

Se usó como animal de ensayo ratones BDF1 macho (de 18 a 25 g de peso) de buena salud y comprados de Korea Biolink Co.

Los ratones fueron alimentados en un lugar de temperatura controlada de 23 a 24°C proporcionándoles agua y alimento *ad libitum*. Como alimento se usó alimento para ratones que no contiene antibióticos. Se recogió el tejido hipodérmico del ratón C57BL/6, que incluye células cultivadas en él durante 14 días. Se añadió disolución salina fisiológica fría esterilizada al tejido en la cantidad de 5 ml/g de tejido para formar una suspensión celular. Esta suspensión celular de 0,2 ml se transplantó en la región hipodérmica de la axila del ratón BDF1.

Cada grupo incluye 5 ratones. Después de 24 horas desde el transplante, cada compuesto de ensayo de fórmulas (1a) y (1b) se disolvió en Tween 80 al 4% y se inyectó peritonealmente en la cantidad de 0,2 ml y en una concentración de 0,06 mmol/kg/día (es decir, 0,06 mmol de cada compuesto de ensayo se disolvió en 10 ml de Tween 80 al 4%, y a continuación 0,2 ml de la disolución resultante se inyectó peritonealmente en un ratón). Se inyectó sólo Tween 80 al 4% para el grupo de control negativo, y los mismos moles de etopósido (36 mg/kg) se inyectaron para el grupo de control positivo. La inyección se realizó cinco veces a los 1, 2, 4, 7 y 8 días del transplante del cáncer.

Se determinó el efecto anticáncer midiendo el volumen del cáncer del control y los grupos de ensayo a los 14 a 16 días de la administración de fármacos y a continuación se calculó como sigue.

$$\text{Volumen del cáncer (mm}^3\text{)} = \text{Longitud (mm)} \times \text{anchura}^2 \text{ (mm}^2\text{)}/2$$

$$\text{Porcentaje de supresión del crecimiento del cáncer (\%)} = (\text{C}-\text{T}) \times 100 (\%)/\text{C}$$

en donde

C representa el volumen medio del cáncer (mm³) del grupo de control, y

T representa el volumen medio del cáncer (mm³) del grupo de ensayo.

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1

Experimento 2-2

Compuesto de fórmula (1c)

El compuesto de fórmula (1c) se dividió en éster de ácido orgánico (fórmula 1c-3~13, 15, 24, 29), éster de ácido graso insaturado (C-18) (fórmula 1c-16~23), éster de ácido graso insaturado (C-16, 20 o 22) (fórmula 1c-14, 25~28, 31), y éster de ácido dicarboxílico (fórmula 1c-33~38) de DDPT.

Los ratones usados en el experimento y el transplante de células LLC fueron los mismos que en el anterior Experimento 2-1.

Cada grupo incluye 5 ratones. Después de 24 horas del transplante, el compuesto de fórmula (1c) se disolvió en una ayuda de disolución que contiene DMSO al 5%, Tween 80 al 20% y disolución salina fisiológica al 75%. Una de sus cantidades predeterminadas se inyectó peritonealmente después de 24 horas del transplante (d1 = día 1). A continuación, se controló el tiempo de administración observando el cambio de peso del ratón. La cantidad y el tiempo de administración de cada compuesto se muestran en la Tabla 3a~3d. Se inyectaron solo 0,2 ml de la ayuda de disolución para el grupo de control negativo, y se inyectó etopósido (36 mg/kg) para el grupo de control positivo tres veces (d1, d5 y d9). Se determinó el efecto anticáncer midiendo el volumen del cáncer del control y los grupos de ensayo en los días 11 a 14 desde la administración de fármacos y a continuación se calculó según el mismo método que en el Experimento 2-1.

Los resultados se muestran en las siguientes Tablas 3a~3d.

ES 2 271 120 T3

TABLA 1

Citotoxicidad para células A549 y efecto anticáncer para ratón de los compuestos de fórmulas (1a) y (1b)

Comp. N°	ED50 (nM) para A549	Porcentaje de supresión para LLC
1a-1	21,9	-
1a-2	68	88
1a-3	88,2	-
1a-4	102	-
1a-5	55	-
1a-7	86,6	-
1a-9	104	-
1a-10	96,7	78
1a-11	91,6	82
1a-12	90,3	82
1a-13	88,5	85,5
1a-14	79,6	90
1a-15	74,2	34,5
1a-16	114	-
1b-1	132	-
1b-2	153	90,1
1b-3	92	75
1b-4	163	88
1b-5	61,5	95,1
1b-6	80,3	-
1b-7	90,5	-
1b-8	177	-
1b-9	86,3	-
1b-10	95,6	-
1b-11	99,3	-
1b-12	106	-
1b-13	66,2	-
1b-14	72	-
1b-15	77	-
1b-16	50,6	-
DPT	75,5	60,2
Etopósido	1.988,1	90,8

-: no ensayado

A549 : Célula cancerosa de pulmón humano

LLC : Célula cancerosa de pulmón de ratón

ES 2 271 120 T3

TABLA 2

Citotoxicidad para células A549 y SKI-MEL-2 del compuesto de fórmulas (1c)

Comp. N°	ED50 (mg/ml) para A549	ED50 (mg/ml) para SK-MEL-2
1c-1	108 (nM)	-
1c-2	106,4 (nM)	-
1c-3	0,003	0,006
1c-4	0,004	0,010
1c-5	0,005	0,017
1c-6	0,006	0,089
1c-7	0,013	0,078
1c-8	0,009	0,030
1c-9	0,027	0,004
1c-10	0,095	0,066
1c-11	0,030	0,025
1c-12	0,041	0,050
1c-13	0,268	0,290
1c-14	0,733	0,065
1c-15	2,670	>5
1c-16	0,179	0,159
1c-17	0,367	0,550
1c-18	0,335	0,057
1c-19	1,010	0,253
1c-20	0,090	0,030
1c-21	0,259	0,110
1c-22	0,084	0,048
1c-23	0,085	0,041
1c-24	>5	>5
1c-25	>5	>5
1c-26	1,660	1,130
1c-27	0,870	0,347
1c-28	0,910	0,184
1c-29	>5	>5
1c-30	2,710	0,561
1c-31	0,119	0,035
1c-32	2,130	0,387
1c-33	0,258	0,062
1c-34	0,175	0,066
1c-35	0,014	0,015
1c-36	0,046	0,068
1c-37	0,019	0,070
1c-38	0,106	0,027
Etopósido	1,102	-

SK-MEL-2 : Célula cancerosa de piel de ratón

ES 2 271 120 T3

TABLA 3A

Efecto anticáncer para ratón de éster de ácido orgánico de DDPT

Comp. N°	Dosis (mg/kg)	Tiempo para la administración	D12			d13		
			TV	SD	IR	TV	SD	IR
Etopósido	36	d1,d5, d9	0,62	0,19	62	0,76	0,26	68
1c-3	60	d1	1,38	0,67	15	2,15	1,13	11
1c-4	60	d1,d8	0,35	0,08	79	0,73	0,29	70
1c-5	60	d1,d9	1,38	0,21	16	1,89	0,43	21
1c-6	60	d1	1,04	0,15	36	1,79	0,91	25
1c-7	60	d1	0,39	0,31	76	0,67	0,39	72
1c-8	60	d1	0,99	0,96	39	1,33	0,60	45
1c-9	60	d1	0,70	0,19	57	0,90	0,60	63
1c-10	60	d1, d8	1,03	0,30	37	1,61	0,56	33
1c-11	60	d1	0,64	0,24	61	1,02	0,48	57
1c-12	60	d1, d8	1,08	0,09	34	1,53	0,43	36
1c-13	60	d1, d5	0,99	0,29	39	1,45	0,15	40
1c-15	60	d1, d5, d9	1,53	0,28	6	2,44	0,53	-2
1c-24	60	d1, d5, d9	1,51	0,43	8	2,13	0,82	11
1c-29	60	d1, d5, d9	1,83	0,45	-12	2,59	0,52	-8
Con			1,63	0,11	0	2,40	0,35	0

TABLA 3B

Efecto anticáncer de éster de ácido graso insaturado (C-18) de DDPT

Comp. N°	Dosis (mg/kg)	Tiempo para la administración	d12			d13		
			TV	SD	IR	TV	SD	IR
Etopósido	36	d1,d5, d9	0,29	0,09	77	0,61	0,14	75
1c-16	60	d1, d5, d9	0,19	0,14	85	0,41	0,27	84
1c-17	60	d1, d5, d9	0,12	0,04	90	0,26	0,01	89
1c-18	60	d1, d5	0,11	0,08	91	0,25	0,04	90
1c-19	60	d1, d5, d9	0,15	0,05	88	0,47	0,14	81
1c-20	45	d1, d7	0,47	0,10	63	1,13	0,25	54
1c-21	60	d1, d9	0,25	0,09	80	0,45	0,19	82
1c-22	60	d1, d7	0,34	0,09	73	0,95	0,52	62
1c-23	60	d1, d7	0,53	0,11	57	0,78	0,24	69
Con			1,24	0,50	0	2,48	1,16	0

TABLA 3C

Efecto anticáncer de éster de ácido graso insaturado (C-16, 20 o 22) de DDPT

Comp. Nº	Dosis (mg/kg)	Tiempo para la administración	d12			d13		
			TV	SD	IR	TV	SD	IR
Etopósido	36	d1,d5, d9	0,57	0,15	60	0,80	0,18	59
1c-14	60	d1, d5	0,25	0,25	83	0,70	0,35	64
1c-25	60	d1, d5, d9	0,53	0,34	63	0,75	0,25	62
1c-26	60	d1, d5, d9	1,29	0,32	10	1,41	0,27	28
1c-27	60	d1, d5, d9	0,24	0,16	83	0,44	0,13	77
1c-28	60	d1, d5, d9	0,25	0,22	82	0,48	0,45	76
1c-30	60	d1, d5, d9	1,28	0,25	11	1,67	0,63	15
1c-31	45	d1, d5, d9	0,42	0,12	71	0,82	0,19	58
Con			1,44	0,30	0	1,96	0,30	0

TABLA 3D

Efecto anticáncer de éster de ácido dicarboxílico de DDPT

Comp. Nº	Dosis (mg/kg)	Tiempo para la administración	d12			d13		
			TV	SD	IR	TV	SD	IR
Etopósido	36	d1,d5, d9	0,34	0,04	78	0,43	0,06	84
1c-33	60	d1, d5	0,77	0,07	51	1,32	0,45	50
1c-34	60	d1, d5, d9	1,45	0,24	6	1,86	0,51	30
1c-35	60	d1, d5, d9	1,30	0,28	17	1,70	0,24	36
1c-36	60	d1, d5, d9	0,98	0,35	37	2,00	0,44	25
1c-37	60	d1, d8	0,34	0,17	78	0,37	0,13	86
1c-38	60	d1, d8	0,51	0,22	67	0,74	0,51	72
Con			1,55	0,33	0	2,66	1,09	0

Con : Ayuda de disolución

d1~d13 : Tiempo transcurrido desde el trasplante de células cancerosas

TV : Volumen del cáncer (mm³)

SD : Desviación estándar

IR : Porcentaje de inhibición del crecimiento del cáncer (%)

Como se puede ver de los resultados anteriores, el compuesto de la presente invención generalmente muestra una potente citotoxicidad para células A549 y SK-MEL-2.

Entre los compuestos de fórmulas (1a) y (1b), los compuestos de 4'-desmetil-4'-O-alanoil-(1a-1), 4'-desmetil-4'-O-leucinoil-(1a-2), 4'-desmetil-4'-O-serinoil-(1a-5), 4'-desmetil-4'-O-(2-hidroxietil)carbamoil-(1b-5), 4'-desmetil-4'-O-(2-metoxifenil-carbamoil)-(1b-13), 4'-desmetil-4'-O-bencilcarbamoil-(1b-14), 4'-desmetil-4'-O-bencenosulfonilcarbamoil-(1b-16), etc. exhiben una citotoxicidad más fuerte que la DPT, y se identificó que la mayor parte de los compuestos de fórmulas (1a) y (1b) tenían valores de ED₅₀ de 75 ~ 100 nM. Aquellos de los compuestos de fórmula (1c) que tienen 0,1 µg/ml o menos de valor de ED₅₀ para células A549 y SK-MEL-2 se calcularon como 16 y 22, respectivamente, que se marcaron en cursiva y trazos gruesos en la Tabla 2. Una citotoxicidad tan potente quiere decir que el compuesto de la presente invención se puede utilizar como agente anticáncer útil en el área clínica.

Además, la Tabla 1 muestra que los compuestos de fórmulas (1a) y (1b) exhiben un porcentaje de inhibición (%) más alto para el ratón BDF1 transplantado con células de cáncer de pulmón de Lewis (LLC) que el compuesto de comparación de DPT (60%). Particularmente, 4'-desmetil-4'-O-(2-leucinoil)-(1a-2, 88%), 4'-desmetil-4'-O-(2-aminohexanoil)-(1a-13, 85%), 4'-desmetil-4'-O-(isopropilcarbamoil)-(1b-2, 90%), y 4'-desmetil-4'-O-(2-hidroxiethyl-carbamoil)-1-desoxipodofilotoxina (1b-5, 95,1%), representan el mismo grado de actividad anticáncer que el etopósido (90%), que es un agente anticáncer actualmente usado con propósitos clínicos. En el caso de los compuestos en los que el ácido orgánico, ácido graso insaturado o ácido dicarboxílico se combina con DDPT por medio de un enlace éster (Tabla 3), 12 compuestos entre el total de 36 compuestos ensayados muestran superiores efectos anticáncer que el etopósido. Particularmente, como se puede ver en las Tablas 3b y 3c, la mayor parte de los ésteres de ácido graso insaturado de DDPT exhiben mejores efectos anticáncer que el etopósido.

No podemos obtener ninguna relación entre la estructura química del compuesto de la presente invención y la actividad anticáncer de los resultados anteriores. Sin embargo, se considera que el compuesto de la presente invención muestra una mejor actividad anticáncer que la 4-demetil-1-desoxipodofilotoxina dado que el anterior tiene una bio-disponibilidad más alta que la última debido a su mejorada solubilidad en agua. Particularmente, los compuestos que tienen un ácido graso insaturado en la molécula se espera que muestren las siguientes ventajas comparados con los materiales de partida de DPT o DDPT. Primera, la solubilidad puede estar incrementada debido al grupo insaturado. Esto permite que los compuestos superen la desventaja de la DPT o DDPT que tiene una baja solubilidad en agua y así, no se puede administrar en exceso. Segundo, dado que los compuestos no tienen grupo metoxi o fenilo, que se sabe generalmente que se secreta fácilmente por un procedimiento metabólico en el cuerpo, se puede extender el tiempo de retención en la sangre: Tercero, las células cancerosas que crecen más rápidamente que las células normales pueden absorber más rápidamente el ácido graso esencial necesario para el crecimiento celular de la región extracelular. Durante este procedimiento, las células cancerosas pueden absorber selectivamente los materiales relativamente voluminosos que tienen el ácido graso esencial.

Experimento 4

Cambio de peso en el periodo de administración del fármaco

Como índice de toxicidad, se registró el cambio de peso durante el periodo de administración del fármaco para los compuestos de fórmulas (1a) y (1b) comparado con el compuesto de etopósido de comparación. Como se puede ver en la siguiente Tabla 4, muestran un comportamiento similar.

TABLA 4

Cambio de peso (g) del ratón para 8 días desde el transplante de células cancerosas

Día	1	2	3	4	5	6	7	8
Con.	23	24	25,2	25,6	26	25,4	25,8	26
1a-2	23,3	24,3	25	26,1	26	25	25,3	26,1
1a-10	22,9	24,1	25	25,1	25,5	25,3	25	25,3
1a-11	22,8	24	24,2	25	24,4	25,4	25,4	25,5
1a-12	22,8	24,2	25	25,4	24,8	26	25,8	26,2
1a-13	23	24,2	25	25,2	25	25,5	26	26,2
1a-14	23	23,8	21,6	26	22,3	22,8	22,8	22,5
1b-2	22,8	23,6	23,2	25	25	26,1	26	26
1b-3	23,3	23	23,6	24,5	26	25	26	25,8
1b-4	23	23,9	25	26	25	26	26	25,5
1b-5	23,4	23,8	22,2	23,8	23,4	23,8	23	23,2
DPT	23,1	23,9	24	24	24,4	25	25	24,9
Eto.	23	24	25,1	26	25,9	26,3	25,6	26,6

con. : Control negativo,

DPT : Desoxipodofilotoxina

Eto : Control positivo (Etopósido), y

Día : Días transcurridos desde el transplante de células cancerosas.

Los resultados anteriores muestran que se observó una pérdida de peso de alrededor de 0,5 g/ratón en el caso del Compuesto 1a-14 comparado con el grupo de control, y no se observó pérdida de peso en los otros casos. Por lo tanto, es muy posible que estos compuestos no tengan o tengan extremadamente baja toxicidad para el cuerpo.

- 5 Como se explicó anteriormente, el compuesto de la presente invención generalmente tiene un efecto anticáncer similar o superior al control positivo, Etopósido, y de este modo, se espera que sea un potente agente anticáncer considerando el aspecto de la dosificación o formulación. Es decir, el compuesto de la presente invención es barato debido a su fácil síntesis, y tiene una ventaja de ser fácilmente formulado debido a la alta solubilidad.

10 **Aplicabilidad industrial**

- De los resultados anteriores, se puede ver que el compuesto de fórmula (1) según la presente invención exhibe una potente actividad anticáncer. Particularmente, muestra una fuerte citotoxicidad para las células cancerosas de A549 y SK-MEL-2, y adicionalmente un fuerte porcentaje de inhibición contra el cáncer sólido que es inducido por el trasplante de células LLC en la región hipodérmica del ratón. El compuesto de la presente invención se puede preparar por un procedimiento relativamente fácil y tiene una buena solubilidad, y así se puede aplicar con ventaja a formulaciones tales como inyecciones.

20

25

30

35

40

45

50

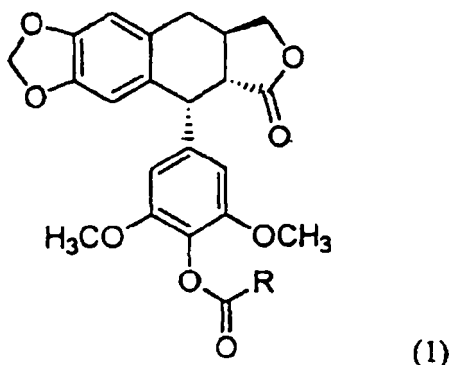
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de la siguiente fórmula (1):



en la que

R representa -A-NH₂; -NH-R¹; fenil-alquenilo de C₂₋₄ sin substituir o substituido con 1 a 5 alcoxi de C₁₋₄; bencilo sin substituir o substituido con amino o di-alquilamino de C₁₋₄; alquilo de C₁₋₂₁, alquenilo de C₁₅₋₂₁, alcadienilo de C₁₅₋₂₁, alcatrienilo de C₁₅₋₂₁, alcatetraenilo de C₁₅₋₂₁ o alcahexaenilo de C₁₅₋₂₁ de cadena lineal o ramificado; retinilo; o carboxialquilo de C₅₋₁₅,

en donde

A representa un residuo de aminoácido, -(CH₂)_{n1}; o -(CH₂)_{n2}-C₆H₅,

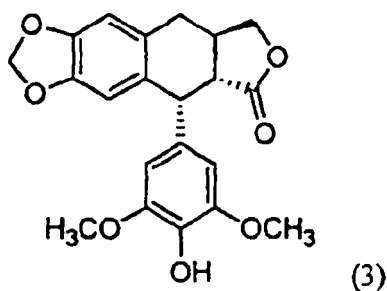
n1 denota un número entero de 2 a 8

n2 denota un número entero de 1 a 4, y

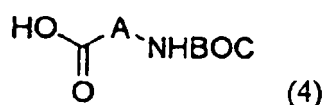
R¹ representa alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificado sin substituir o substituido con substituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en halógeno e hidroxilo; cicloalquilo; haloacetilo; alilo; fenilo sin substituir o substituido con substituyente(s) seleccionado(s) de un grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ y alquiltio de C₁₋₄; bencilo; benzoilo; o bencenosulfonilo, o uno de sus isómeros geométricos.

caracterizado porque

(1) La DDPT de la siguiente fórmula (3):



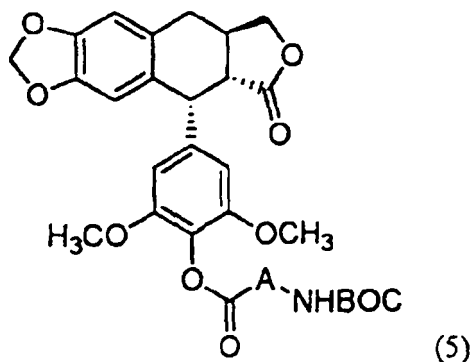
se esterifica en un disolvente inerte y opcionalmente en presencia de un agente de condensación y una base orgánica con un compuesto de la siguiente fórmula (4):



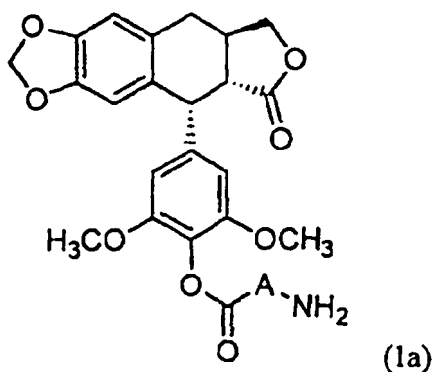
en la que

A se define como anteriormente, y

BOC quiere decir t-butoxicarbonilo, para dar un compuesto de la siguiente fórmula (5):



en la que A y BOC se definen como anteriormente, que se desprotege a continuación en presencia de un ácido, un haluro de trialquilo, o un haluro metálico para dar un compuesto de la siguiente fórmula (1a):

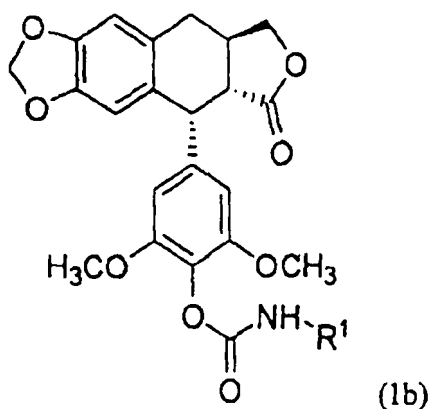


en la que A se define como anteriormente; o

(2) La DDPT de fórmula (3) se hace reaccionar en un disolvente orgánico y opcionalmente en presencia de una base orgánica con un compuesto de la siguiente fórmula (7):



en la que R¹ se define como anteriormente, para dar un compuesto de la siguiente fórmula (1b):

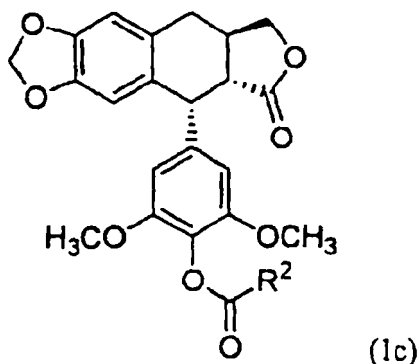


en la que R¹ se define como anteriormente; o

(3) La DDPT de fórmula (3) se esterifica en un disolvente inerte y opcionalmente en presencia de un agente de condensación y una base orgánica con un compuesto de la siguiente fórmula (8):



en la que R^2 representa fenil-alquenilo de C_{2-4} sin substituir o substituido con 1 a 5 alcoxi de C_{1-4} ; bencilo sin substituir o substituido con amino o di-alquilamino de C_{1-4} , alquilo de C_{1-21} , alquenilo de C_{15-21} , alcadienilo de C_{15-21} , alcatrienilo de C_{15-21} , alcatetraenilo de C_{15-21} , o alcahexaenilo de C_{15-21} de cadena lineal o ramificado; retinilo; o carboxialquilo de C_{5-15} ; para dar el compuesto de la siguiente fórmula (1c):

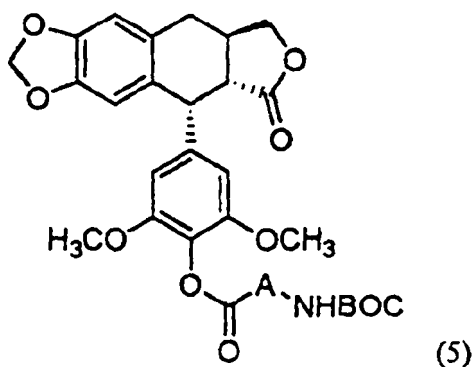


en la que R^2 se define como anteriormente.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente es haloalcano, y la base orgánica es amina o piridina.

3. Una composición anticáncer que comprende como ingrediente activo el compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1 junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de la siguiente fórmula (5):



en la que

A se define como en la reivindicación 1, y

BOC significa *t*-butoxicarbonilo.