

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 277 568**

21 Número de solicitud: 200503263

51 Int. Cl.:

C07C 69/753 (2006.01)

C07C 49/727 (2006.01)

C07C 49/747 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **30.12.2005**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.2007**

Fecha de la concesión: **26.02.2008**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **01.04.2008**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.04.2008

73 Titular/es:
**Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Serrano, 117
28006 Madrid, ES
Universidad de La Laguna**

72 Inventor/es: **Lacal Sanjuán, Juan Carlos;
Ramírez de Molina, Ana;
Báñez Coronel, Mónica;
Gutiérrez Ravelo, Ángel;
Estévez Braun, Ana;
Yazmín Mesa Siverio, Dulce y
Pérez Sacau, Elisa**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

54 Título: **Derivados de triterpenoquinonas y triterpenofenoles y su aplicación para el tratamiento de tumores y enfermedades parasitarias.**

57 Resumen:

Derivados de triterpenoquinonas y triterpenofenoles y su aplicación para el tratamiento de tumores y enfermedades parasitarias.

Derivados de triterpenoquinonas y triterpenofenoles, sus sales, profármacos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables como agentes bloqueantes selectivos de la enzima colina quinasa, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de tumores y enfermedades parasitarias o producidas por virus, bacterias u hongos.

ES 2 277 568 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Derivados de triterpenoquinonas y triterpenofenoles y su aplicación para el tratamiento de tumores y enfermedades parasitarias.

Campo de la invención

La invención se relaciona, en general, con derivados de triterpenoquinonas y triterpenofenoles que bloquean la biosíntesis de fosforilcolina mediante bloqueo selectivo de la enzima colina quinasa en células tumorales o en células afectadas por infección parasitaria y que, consecuentemente, encuentran aplicación en el tratamiento de tumores y enfermedades parasitarias o producidas por virus, bacterias y hongos en animales, incluyendo los seres humanos, así como con un método para la preparación de los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

La colina quinasa es la primera enzima de la ruta de Kennedy o de síntesis de fosfatidilcolina (PC), y fosforila la colina a fosforilcolina (PCho) utilizando adenosina 5'-trifosfato (ATP) como dador de grupos fosfato. Los genes *ras* constituyen una familia de los denominados oncogenes, que han sido ampliamente estudiados pues están activados en un 25-30% de todos los tumores humanos y en algunos de ellos en un 90%. Las proteínas Ras juegan un papel fundamental en la transmisión de señales intracelulares por su implicación en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación terminal y la senescencia. La transformación mediada por diversos oncogenes, entre los que destacan los oncogenes *ras*, induce niveles elevados de actividad colina quinasa, resultando en un incremento anormal en los niveles intracelulares de su producto, PCho. Hechos complementarios apoyan el papel de la ChoK en la generación de tumores humanos, ya que estudios que utilizan técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) han demostrado niveles elevados de PCho en tejidos tumorales humanos con respecto a normales, que incluyen, entre otros, tumores de mama, colon, pulmón y de próstata. Es de conocimiento común que *ras* es uno de los oncogenes más profundamente estudiados en carcinogénesis humana y que la inhibición de la ChoK ha demostrado ser una nueva y eficaz estrategia antitumoral en células transformadas por oncogenes. Estas primeras observaciones fueron más tarde extrapoladas *in vivo* en ratones desnudos.

A la vista de estos datos, el diseño de compuestos que afecten directamente a la actividad de la colina quinasa o a la enzima activada por fosforilcolina de forma individual o combinada permitiría el desarrollo de terapias antitumorales efectivas.

En este sentido, la investigación sobre inhibidores de ChoK ha identificado al Hemicolinio-3 (HC-3) como un relativamente potente y selectivo bloqueante [Cuadrado A., Camero A., Dolfi F., Jiménez B. and Lacal J.C. *Oncogene* 8, 2959-2968 (1993); Jiménez B., del Peso L., Montaner S., Esteve P. and Lacal J.C. *J. Cell Biochem.* 57, 141-149 (1995); Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, 15, 2289-2301 (1997)]. Este homólogo de colina con una estructura bifenólica se ha utilizado para el diseño de nuevos fármacos antitumorales, no obstante, debido a que el HC-3 es un potente paralizante respiratorio, no es un buen candidato para su utilización en clínica. La síntesis de algunos derivados se ha basado en modificaciones estructurales del HC-3 que mejoran la actividad inhibitoria de la enzima ChoK y que suprimen en parte sus efectos tóxicos.

Se han empleado asimismo compuestos simétricos derivados de piridinio bis-cuaternizados y se ha evaluado su capacidad para inhibir la producción de PCho en células enteras (WO98/05644). Sin embargo, estos derivados presentan niveles elevados de toxicidad que limitan su aplicación terapéutica extendida.

Por otra parte, es conocido que los compuestos denominados celastrol y pristimerina, constituidos por una estructura triterpénica pentacíclica, inducen la apoptosis, habiéndose comprobado dicha actividad en modelos humanos con leucemia [Nagase, M., Oto, J., Sugiyama, S., Yube, K., Takaishi, Y. and Sakato, N., *Biosci. Biotechnol. Biochem* 67, 1883 (2003)]. No obstante, estos compuestos muestran una seria toxicidad a nivel celular lo que imposibilita su desarrollo como fármacos útiles en el tratamiento de afecciones tumorales. En este sentido, la solicitud US2004/0220267 describe derivados de celastrol y pristimerina que permiten mejorar el problema de la toxicidad.

No obstante, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos que proporcionen una alta actividad inhibitoria de la enzima ChoK, con el fin de permitir su utilización para el tratamiento de tumores, a la vez que reduzcan considerablemente su toxicidad frente a los compuestos del estado de la técnica.

Breve descripción de la invención

Los autores de la presente invención han encontrado, tras laboriosa investigación, que determinadas modificaciones en la estructura de los compuestos celastrol y pristimerina descritos previamente, permiten proporcionar compuestos que actúan como bloqueantes de la biosíntesis de fosforilcolina mediante bloqueo selectivo de la enzima colina quinasa (ChoK) y han demostrado ser una nueva y eficaz estrategia antitumoral en células tumorales humanas.

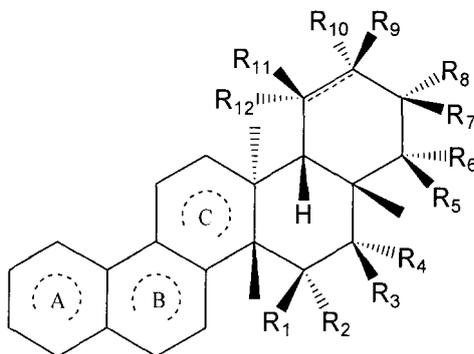
ES 2 277 568 B1

Así, en un aspecto, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I):

5

10

15



(I)

20 donde:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ y R_{12} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; un grupo $OCOR$, donde R es $(CH_2)_2COOH$ o $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

25

R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno;

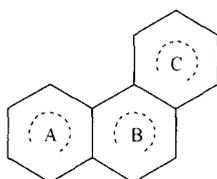
30

el enlace ===== significa un doble enlace o un enlace simple;

35

y donde la estructura tricíclica

40



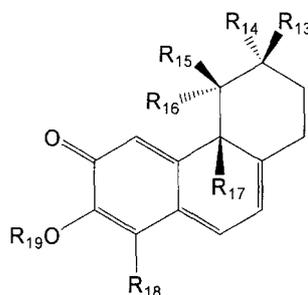
45

se selecciona entre las siguientes estructuras:

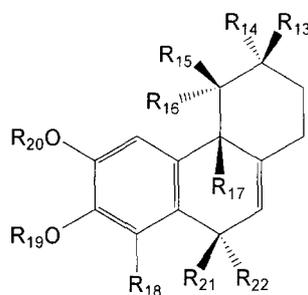
50

55

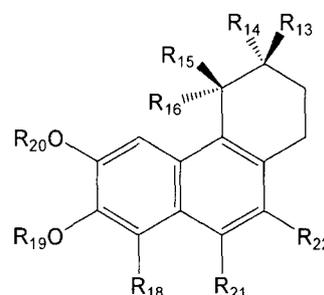
60



(a)

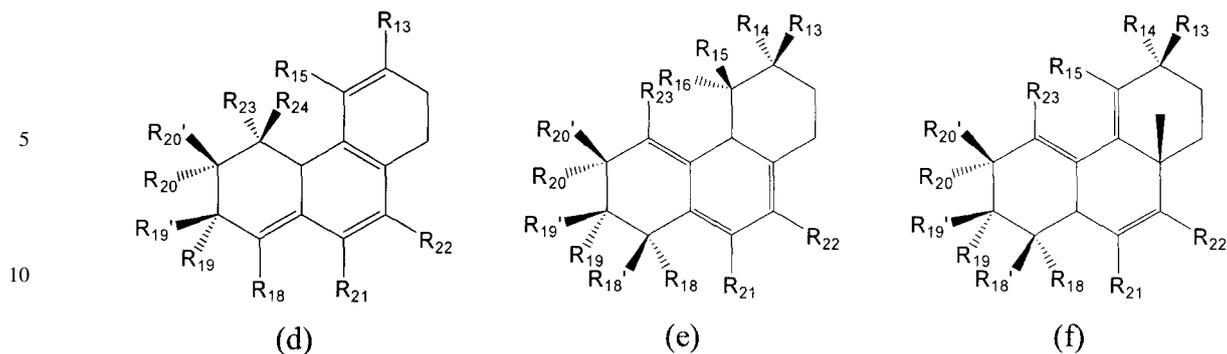


(b)



(c)

65



15 donde:

20 R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{21} y R_{22} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{12} ; un grupo OCOR, donde R es $(CH_2)_2COOH$ o $(CH_2)_2CO_2CH_2-CH_3$; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

R_{17} es hidrógeno o metilo;

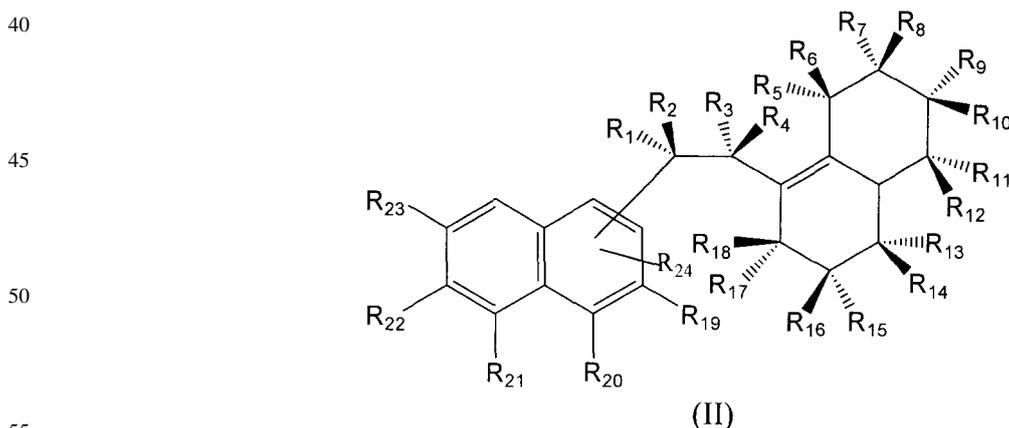
25 R_{18} y $R_{18'}$ son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1 - C_{12} ; arilo C_6 - C_{10} ; COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1 - C_{12} ; amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{12} ; o alcóxido C_1 - C_{12}); o trifluorometilo;

30 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} y $R_{20'}$, son independientemente hidrógeno; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{12}); un grupo [alquilo $(C_1-C_{12})-O$ -alquilo $(C_1-C_{12})-]_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja 19-19' o 20-20' puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

R_{23} y R_{24} son independientemente hidrógeno, hidroxilo o halógeno;

35 o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (II):



donde:

60 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} y R_{20} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo carboxilo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

65 R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6 - C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1 - C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

ES 2 277 568 B1

R_{21} y R_{24} son independientemente alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_{12})]_n (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo;

5

R_{22} y R_{23} son:

10

- hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_{12})]_n (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo cuando R_{24} se encuentra en posición *para* respecto a R_{20} ; o

15

- OR_{22}' y OR_{23}' respectivamente, donde R_{22}' y R_{23}' son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})]_n (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo cuando R_{24} se encuentra en posición *meta* respecto a R_{20} .

20

o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

En otro aspecto, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un compuesto de fórmula (II), o mezclas, o una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración a un paciente.

30

En otro aspecto la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I), o de fórmula (II), o mezclas, o una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos para el tratamiento de cáncer, de enfermedades parasitarias, de enfermedades bacterianas o de enfermedades fúngicas.

35

En un aspecto adicional, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I), o de fórmula (II), o mezclas, o una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento del cáncer.

40

En otro aspecto la invención hace referencia al uso de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), o mezclas, o una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de enfermedades parasitarias.

45

En otro aspecto la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I), o de fórmula (II), o mezclas, o una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de enfermedades bacterianas.

50

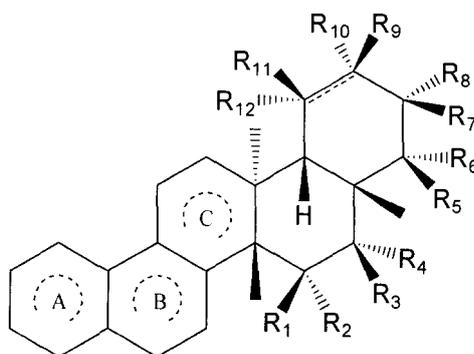
En un último aspecto la invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I), o de fórmula (II), o mezclas, o una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de enfermedades fúngicas.

Descripción detallada de la invención

55

Un objeto de la presente invención lo constituyen compuestos de fórmula general (I):

60



65

(I)

ES 2 277 568 B1

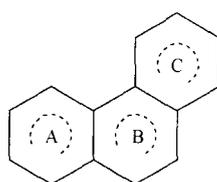
donde:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ y R_{12} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; un grupo $OCOR$, donde R es $(CH_2)_2COOH$ o $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

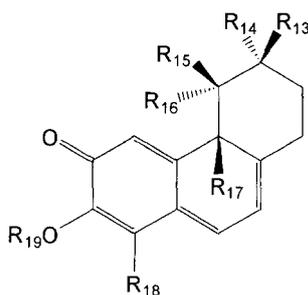
R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10), o juntos forman un grupo metileno;

el enlace $====$ significa un doble enlace o un enlace simple;

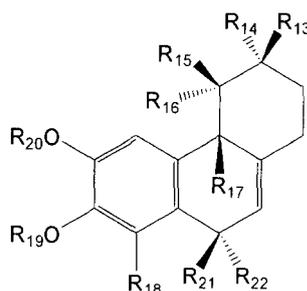
y donde la estructura tricíclica



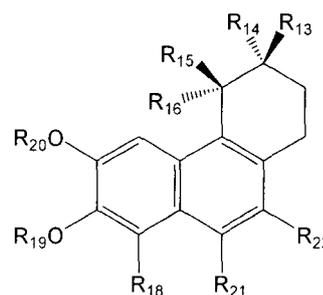
se selecciona entre las siguientes estructuras:



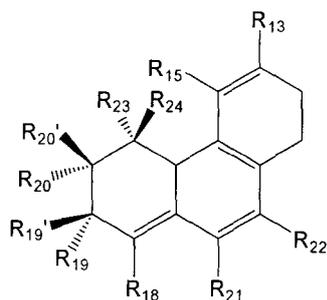
(a)



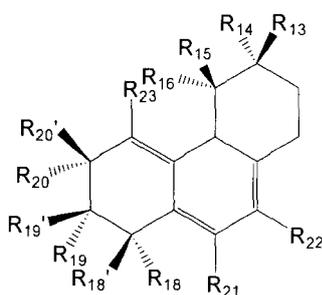
(b)



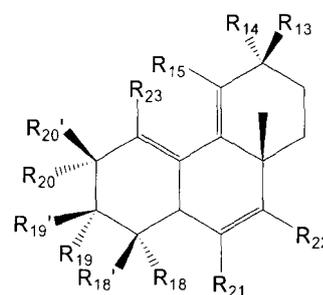
(c)



(d)



(e)



(f)

donde:

$R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{21}$ y R_{22} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

R_{17} es hidrógeno o metilo;

ES 2 277 568 B1

R_{18} y $R_{18'}$ son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} ; arilo C_6-C_{10} ; COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} ; amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o alcóxido C_1-C_{12}); o trifluorometilo;

5 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} y $R_{20'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo $(C_1-C_{12})-O$ -alquilo $(C_1-C_{12})-]_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja 19-19' o 20-20' puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

10

R_{23} y R_{24} son independientemente hidrógeno, hidroxilo o halógeno;

o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

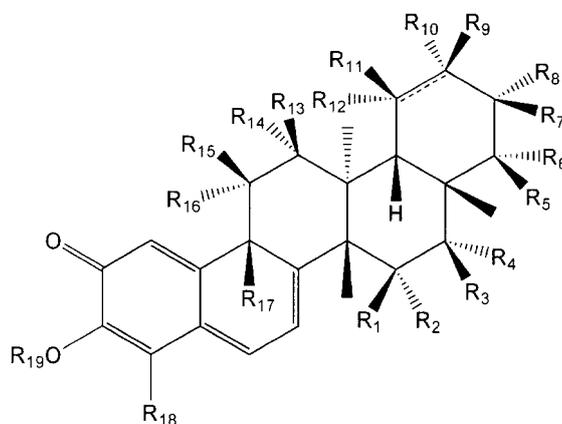
15

En un aspecto particular, la invención se dirige a compuestos de fórmula (Ia):

20

25

30



35

(Ia)

donde

40

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} y R_{16} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; un grupo $OCOR$, donde R es $(CH_2)_2COOH$ o $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

45

R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O -alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

50

R_{17} es hidrógeno o metilo;

55

R_{18} es hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} ; arilo C_6-C_{10} ; COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} ; amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o alcóxido C_1-C_{12}); o trifluorometilo;

60

R_{19} es hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo $(C_1-C_{12})-O$ -alquilo $(C_1-C_{12})-]_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo; y

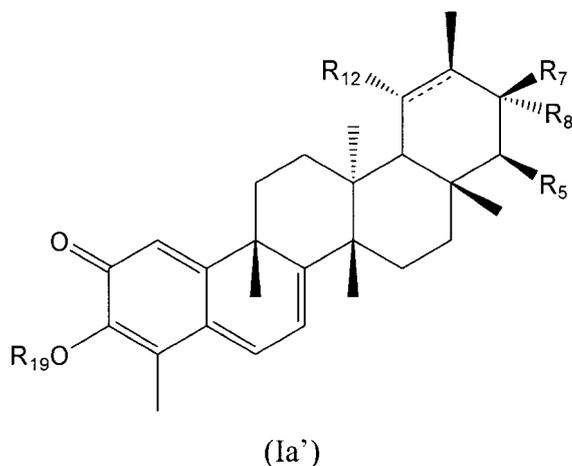
el enlace $====$ significa un doble enlace o un enlace simple,

65

con la condición que, cuando R_{19} es H , entonces R_{11} es un halógeno o bien R_{10} no es hidrógeno, $COOH$ o CO_2CH_3 .

ES 2 277 568 B1

En una realización preferente, los compuestos de fórmula (Ia) comprenden una sub-estructura que presenta la siguiente fórmula (Ia'):



25 donde

R_5 es hidroxilo o un grupo OCOR donde R es $(CH_2)_2OOH$ o $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$;

30 R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

35 R_{12} es independientemente hidrógeno o un halógeno; y

R_{19} es hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo $[alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})]_n$, (donde n está comprendido entre 1 y 3) o trifluorometilo; y

40 el enlace $-----$ significa un doble enlace o un enlace simple,

con la condición que, cuando R_{19} es H, entonces R_{12} es un halógeno o R_7 es un hidroxilo.

45 Ejemplos particulares de esta subestructura (Ia') son:

- éster del ácido 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il propiónico (C1);

50 - éster del ácido 4-bromo-(9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il) benzóico (C2);

55 - 12-bromo-3,9-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-picen-2,10-diona (C3);

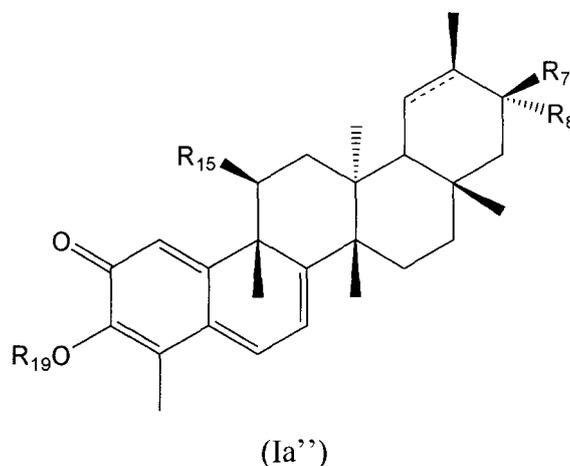
- éster del ácido 12-bromo-9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il dimetil-carbámico (C4);

60 - éster del ácido 4-bromo-(12-bromo-9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il) benzóico (C5);

65 - 3,9,10-trihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-picen-2-ona (C6).

ES 2 277 568 B1

En otra realización preferente, los compuestos de fórmula (Ia) comprenden una sub-estructura que presenta la siguiente fórmula (Ia''):



25 donde:

R₇ y R₈ son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido; un grupo amino N(R')(R''), donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₂; o cada pareja puede formar un grupo (C=O) junto con el carbono al que están unidos;

R₁₅ es hidrógeno o halógeno;

35 R₁₉ es hidrógeno; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido; o amino N(R')(R''), donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₂); un grupo [alquilo(C₁-C₁₂)-O-alquilo(C₁-C₁₂)]_n (donde n está comprendido entre 1 y 3) o trifluorometilo; y

40 el enlace ----- significa un doble enlace o un enlace simple,

con la condición que, cuando R₁₉ es H, entonces R₁₅ es un halógeno o R₇ es un hidroxilo.

45 Ejemplos particulares de esta subestructura (Ia'') son:

- 14-bromo-3-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-picen-2,10-diona (C7);

50 - éster del ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il acético (C8);

- éster del ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il nicotínico (C9);

55 - 3,10-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-picen-2-ona (C10);

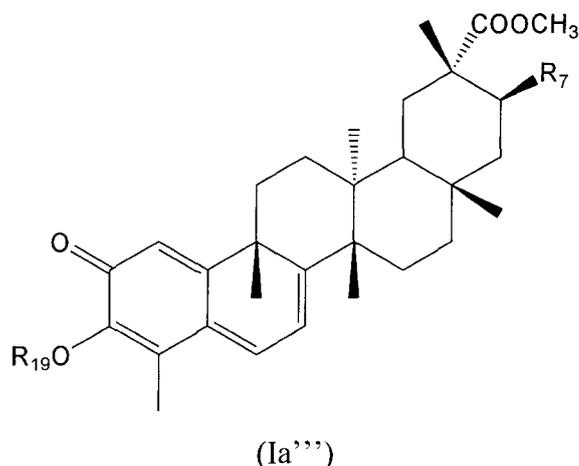
- 3-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,12a,12b,13,14,14a-octahidro- 6bH,9H-picen-2,10-diona (C11).

60

65

ES 2 277 568 B1

En otra realización preferente, los compuestos de fórmula (Ia) comprenden una sub-estructura que presenta la siguiente fórmula (Ia'''):



25 donde:

R_7 es hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; y

30 R_{19} es hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo $[alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})-]_n$, (donde n está comprendido entre 1 y 3) o trifluorometilo;

35 con la condición que cuando R_{19} es hidrógeno R_9 no es CH_3 .

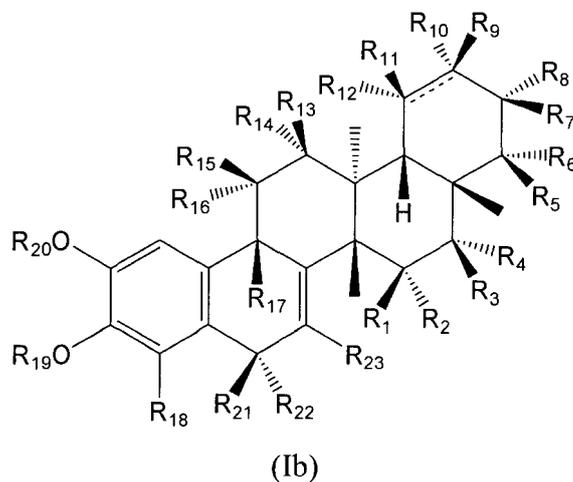
Ejemplos particulares de esta subestructura (Ia''') son:

40 - metil éster del ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-2-carboxílico (C12);

- metil éster del ácido 2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-10-propioniloxi- 1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-2-carboxílico (C13);

45 - metil éster del ácido 10-dimetilcarbamoiloxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-2-carboxílico (C14).

En otro aspecto particular, la invención se dirige a compuestos de fórmula (Ib):



ES 2 277 568 B1

donde:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{22}$ y R_{23} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo (C=O) junto con el carbono al que están unidos;

R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

R_{17} es hidrógeno o metilo;

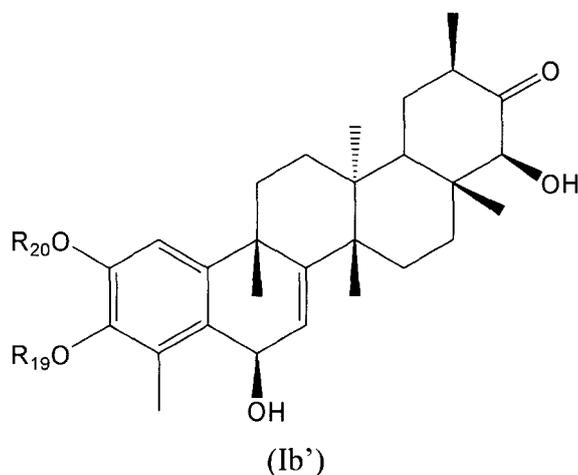
R_{18} es hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} ; arilo C_6-C_{10} ; COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} ; amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o alcóxido C_1-C_{12}); o trifluorometilo;

R_{19} y R_{20} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3) o trifluorometilo; y

el enlace $====$ significa un doble enlace o un enlace simple,

con la condición que cuando R_{19} y R_{20} son independientemente hidrógeno o acilo, R_5 o R_{23} son hidroxilo.

En otra realización preferente, los compuestos de fórmula (Ib) comprenden una sub-estructura que presenta la siguiente fórmula (Ib'):



donde:

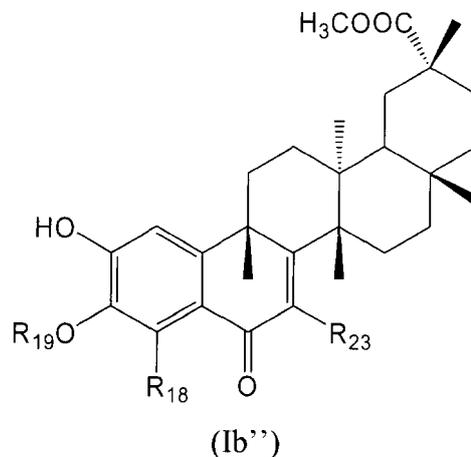
R_{19} y R_{20} son independientemente alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo.

Un ejemplo particular de esta subestructura (Ib') es el éster del ácido 4-nitro-(3-dimetilcarbamoiloxi-5,9-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-10-oxo-5,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-2-il) benzóico (C15).

65

ES 2 277 568 B1

En otra realización preferente, los compuestos de fórmula (Ib) comprenden una sub-estructura que presenta la siguiente fórmula (Ib''):



donde:

25 R_{18} es hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} ; arilo C_6-C_{19} ; COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} ; amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o alcoxilo C_1-C_{12}); o trifluorometilo;

30 R_{19} es hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo $[alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})]_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo;

35 R_{23} es hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} .

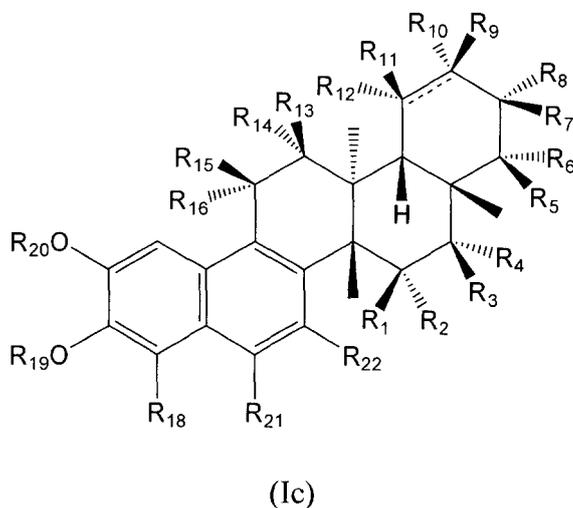
Ejemplos particulares de esta subestructura (Ib'') son:

40 - metil éster del ácido 7,10,11-trihidroxil-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-8-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-2-carboxílico (F16);

- metil éster del ácido 9-formil-10,11-dihidroxil-2,4a,6a,12b,14a-pentametil-8-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-2-carboxílico (C17);

45 - metil éster del ácido 11-hidroxil-10-(2-metoxi-etoximetoxi)-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-8-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-2-carboxílico (C18).

En otro aspecto particular, la invención se dirige a compuestos de fórmula (Ic):



ES 2 277 568 B1

donde:

5 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{21}$ y R_{22} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

10 R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

15 R_{18} es hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} ; arilo C_6-C_{10} ; COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} ; amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o alcóxido C_1-C_{12}); o trifluorometilo;

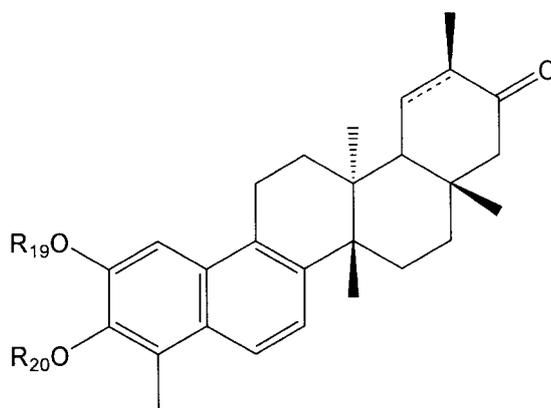
20 R_{19} y R_{20} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo $[alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})-]_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo; y

el enlace $====$ significa un doble enlace o un enlace simple,

25 con la condición que cuando R_{19} y R_{20} son ambos CH_3 , R_{15} y R_{16} no forman junto con el carbono al que están unidos un grupo $C=O$.

En una realización preferente, los compuestos de fórmula (Ic) comprenden una sub-estructura que presenta la siguiente fórmula (Ic'):

30



(Ic')

50

donde:

55 R_{19} y R_{20} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo $[alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})-]_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo; y

60 el enlace $====$ significa un doble enlace o un enlace simple.

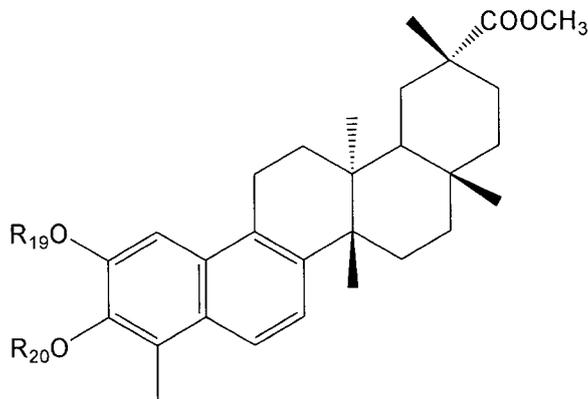
Ejemplo particulares de esta subestructura (Ic') son:

65 - 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-1,4,4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-decahidro-2H-picen-3-ona (C19);

- 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-octahidro-4H-picen-3-ona (C20).

ES 2 277 568 B1

En otra realización preferente, los compuestos de fórmula (Ic) comprenden una sub-estructura que presenta la siguiente fórmula (Ic''):



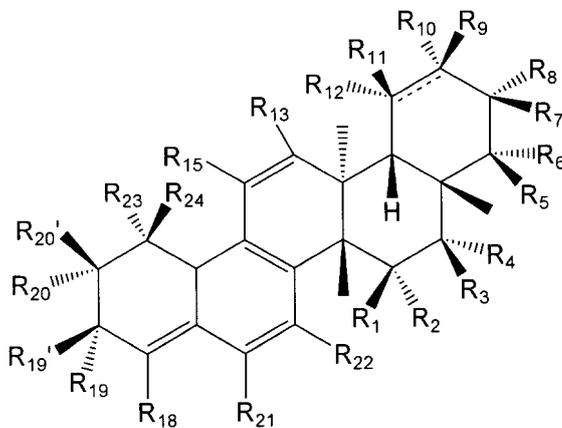
(Ic'')

donde:

R₁₉ y R₂₀ son independientemente hidrógeno; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido; o amino N(R')(R''), donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₂); un grupo [alquilo(C₁-C₁₂)-O-alquilo(C₁-C₁₂)]_n (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo.

Un ejemplo particular de esta subestructura (Ic'') es el metil éster del ácido 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-dodecahidropicen-2-carboxílico (C21).

En otro aspecto particular, la invención se dirige a compuestos de fórmula (Id):



(Id)

donde:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₅, R₂₁ y R₂₂ son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido; un grupo amino N(R')(R''), donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₂; o cada pareja puede formar un grupo (C=O) junto con el carbono al que están unidos;

R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido; O-alquilo C₁-C₁₂; o amino N(R')(R''), donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₂); un grupo carbinol (CH₂)_n-OH (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

ES 2 277 568 B1

R_{18} es hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} ; arilo C_6-C_{10} ; COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} ; amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o alcoxilo C_1-C_{12}); o trifluorometilo;

5 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} y $R_{20'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo $(C_1-C_{12})-O$ -alquilo $(C_1-C_{12})-]_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja 19-19' o 20-20' puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

10

R_{23} y R_{24} son independientemente hidrógeno, hidroxilo o halógeno; y

el enlace ----- significa un doble enlace o un enlace simple.

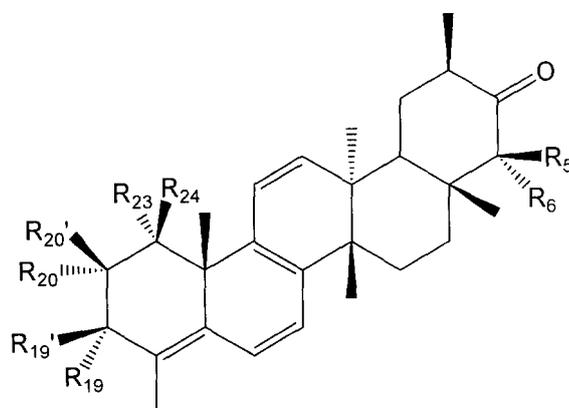
15

En una realización preferente, los compuestos de fórmula (Id) comprenden una sub-estructura que presenta la siguiente fórmula (Id'):

20

25

30



35

(Id')

40 donde:

R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

45

R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} y $R_{20'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo $(C_1-C_{12})-O$ -alquilo $(C_1-C_{12})-]_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja 19-19' o 20-20' puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

50

R_{23} y R_{24} son independientemente hidrógeno, hidroxilo o halógeno.

55

Ejemplos particulares de esta subestructura (Id') son:

- 1-bromo-9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14b-hexametil-6b,7,8,8a,9,11,12,12a,12b,14b-decahidro-1H-picen-2,3,10-triona (C22);

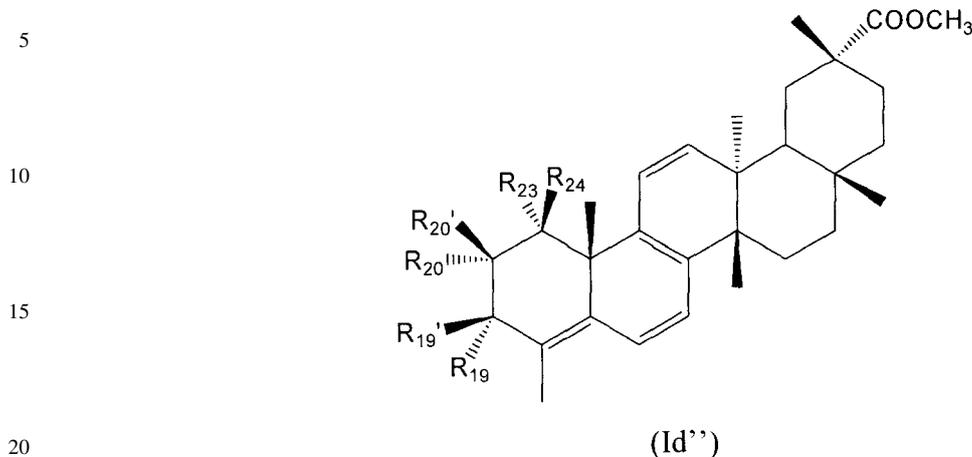
60

- 1-bromo-4,6b,8a,11,12b,14b-hexametil-6b,7,8,8a,9,11,12,12a,12b,14b-decahidro-1H-picen-2,3,10-triona (C23).

65

ES 2 277 568 B1

En otra realización preferente, los compuestos de fórmula (Id) comprenden una sub-estructura que presenta la siguiente fórmula (Id''):



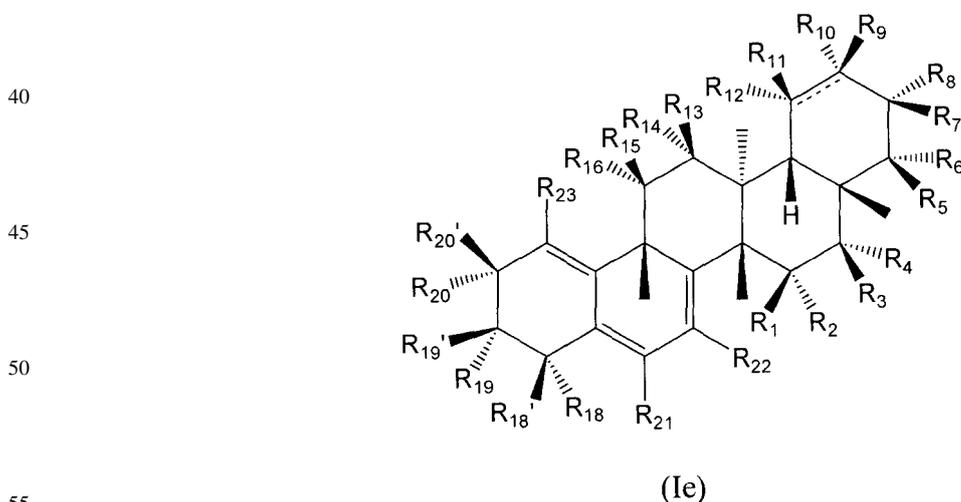
donde:

25 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} y $R_{20'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo $(C_1-C_{12})-O$ -alquilo $(C_1-C_{12})-]_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja 19-19' o 20-20' puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

30 R_{23} y R_{24} son independientemente hidrógeno, hidroxilo o halógeno.

Un ejemplo particular de esta subestructura (Id'') es el metil éster del ácido 12-bromo-2,4a,6a,9,12a,14a-hexametil-10,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,10,11,12,12a,14a,14b-tetradecahidro-picen-2-carboxílico (C24).

35 En otro aspecto particular, la invención se dirige a compuestos de fórmula (Ie):



donde:

60 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{21} y R_{22} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

65 R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O -alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno;

ES 2 277 568 B1

donde:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{21}$ y R_{22} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

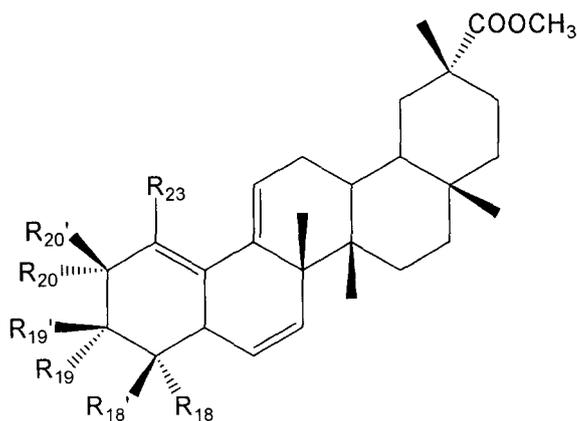
R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

$R_{18}, R_{18'}, R_{19}, R_{19'}, R_{20}$ y $R_{20'}$, son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja $19-19'$ o $20-20'$ puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

R_{23} es hidrógeno, hidroxilo o halógeno; y

el enlace $-----$ significa un doble enlace o un enlace simple.

En una realización preferente, los compuestos de fórmula (If) comprenden una sub-estructura que presenta la siguiente fórmula (If')



(If')

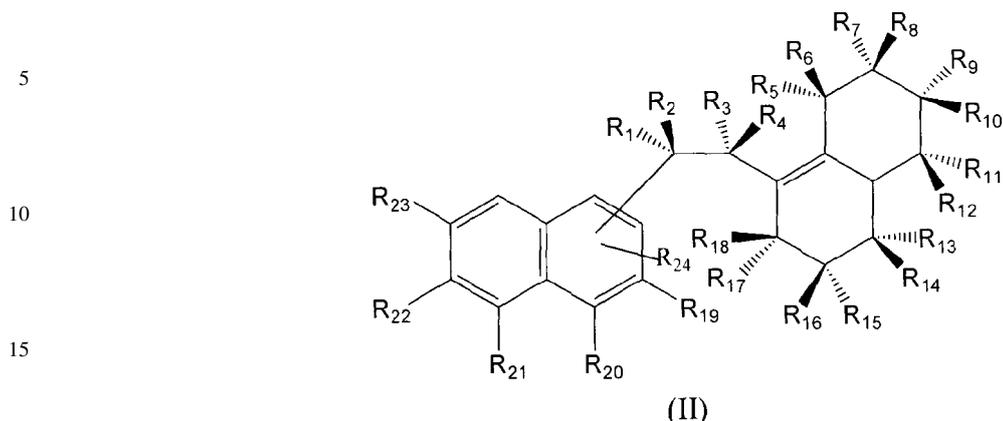
donde:

$R_{18}, R_{18'}, R_{19}, R_{19'}, R_{20}$ y $R_{20'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo; o cada pareja $19-19'$ o $20-20'$ puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

R_{23} es hidrógeno, hidroxilo o halógeno.

Un ejemplo particular de esta subestructura (If') es el metil éster del ácido 9-hidroxi-2,4a,6a,6b,9-hexametil-10,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,8a,9,10,11,14,14a,14b-hexadecahidro-picen-2-carboxílico (C26).

Otro aspecto de la invención lo constituyen compuestos de fórmula (II):



donde:

20 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}$ y R_{20} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo carboxilo ($C=O$) junto con el carbono al que están unidos;

25 R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

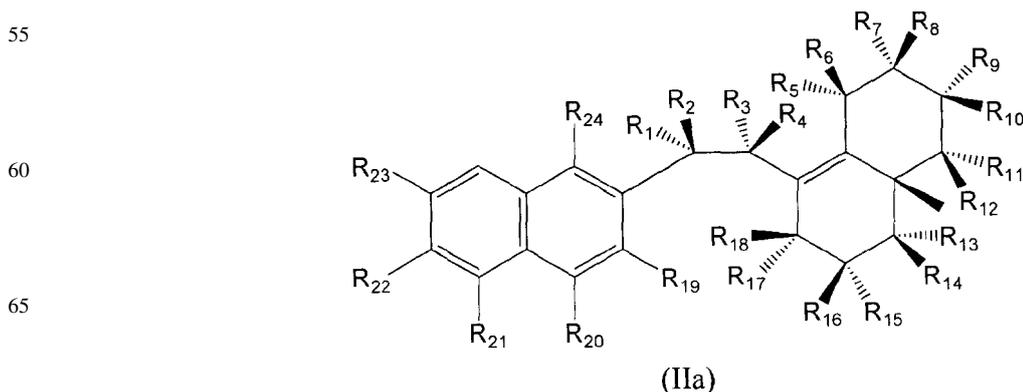
30 R_{21} y R_{24} son independientemente alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo;

R_{22} y R_{23} son:

- 40 - hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo cuando R_{24} se encuentra en posición *para* respecto a R_{20} ; o
- 45 - OR_{22}' y OR_{23}' respectivamente, donde R_{22}' y R_{23}' son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})-] $_n$, (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo cuando R_{24} se encuentra en posición *meta* respecto a R_{20} .

50 o bien una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o un solvato del mismo.

En un aspecto particular, la invención se dirige a compuestos de fórmula (IIa):



donde:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}$ y R_{20} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo carboxilo ($C=O$) junto con el carbono al que están unidos;

R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

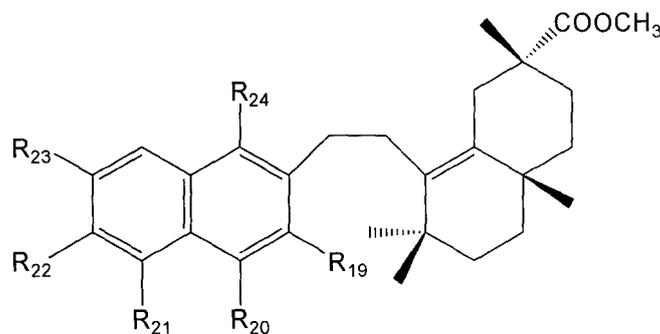
R_{21} y R_{24} son independientemente alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo;

R_{22} y R_{23} son:

- hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo cuando R_{24} se encuentra en posición *para* respecto a R_{20} ; o

- OR_{22}' y OR_{23}' respectivamente, donde R_{22}' y R_{23}' son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo cuando R_{24} se encuentra en posición *meta* respecto a R_{20} .

En una realización preferente, los compuestos de fórmula (IIa) comprenden una sub-estructura que presenta la siguiente fórmula (IIa'):



(IIa')

donde:

$R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}$ y R_{24} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo carboxilo ($C=O$) junto con el carbono al que están unidos;

Un ejemplo particular de esta subestructura (IIa') es:

- metil éster del ácido 8-[2-(6,7-dihidroxi-1,5-dimetil-naftalen-2-yl)-etil]-2,4a-tetrametil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-naftalen-2-carboxílico (C27).

En otro aspecto la presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) que comprende las siguientes características:

- a) La metodología usual para la introducción quimioselectiva en el hidroxilo en C-3 del derivado friedelánico de origen natural de la familia química de las metiléntriterpenoquinonas relacionadas con la pristimerina,

ES 2 277 568 B1

requiere un análisis de las condiciones de basicidad para abstraer el protón fenólico y posterior reacción con los agentes acilantes o de otro tipo que se indican. Resulta relevante que si el control de pH no es el apropiado se producen reacciones sobre C-6 que complican el proceso sintético.

- 5 b) El método para la introducción quimioselectiva en el C-23 de los grupos indicados se realizará por oxidación controlada con reactivos específicos para sistemas aromáticos alílicos y posteriores transformaciones de la funcionalidad así obtenida.
- 10 c) Mediante un proceso ya estudiado el C-25 será transformado en grupo fluorometilo y las consiguientes transformaciones de grupos funcionales nos permitirán llegar a los grupos indicados.
- 15 d) El uso de reacciones de halogenación heterolíticas y hemolíticas junto a procesos de oxidación quimioselectivos y la introducción de nitrógenos mediante el uso de azidas forma parte de alguno de los métodos a utilizar para la consecución de nuestros objetivos.
- 20 e) Aprovechando las funcionalizaciones en C-11 se abordará con la metodología anteriormente estudiada, la obtención de dobles enlaces C11-C12 que servirán como grupo funcional para aplicar sobre ellos un TGF (Transformaciones de Grupos Funcionales) al objeto de preparar los compuestos previstos.
- 25 f) Las posiciones C-15 y C16 se han funcionalizado realizando reacciones de oxidación alílicas a partir de dobles enlaces en el anillo E o bien en el anillo C y a partir de ahí, la aplicación de TGF.
- g) Las posiciones C-19, C-20, C-21 y C-22 pueden encontrarse funcionalizadas parcialmente en algunos de los sustratos de partida y la química de introducción de grupos funcionales en este anillo la hemos elaborado muy ampliamente.

Ejemplos particulares de la presente invención se describen en el apartado de ejemplos preparativos, no obstante un experto en la materia lograría sintetizar cualquiera de los compuestos descritos por métodos sintéticos convencionales del estado de la técnica.

El término “sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables” se refiere a cualquier sal, éster, solvato farmacéuticamente aceptable, o cualquier otro compuesto que, cuando se administra a un receptor es capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto según se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales farmacéuticamente no aceptables también están dentro del alcance de la invención ya que éstas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, profármacos y derivados puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos previstos en el presente documento, se sintetizan mediante métodos químicos convencionales a partir de un compuesto original que contiene un resto básico ó ácido. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de los compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluensulfonato. Ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo, etilenodiamina, etanolamina, N,N-dialquilnetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

Los derivados o profármacos particularmente favoritos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando se administran tales compuestos a un paciente (por ejemplo, haciendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente por la sangre), o que potencia la liberación del compuesto original en un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con relación a la especie original.

Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) está dentro del alcance de la invención. El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *en vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados serán evidentes para los expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos presentes: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos, y amidas. Ejemplos de métodos para producir una prodroga de un compuesto activo dado son conocidos por el experto en la materia y pueden encontrarse por ejemplo en Krogsgaard-Larsen *et al.* “Textbook of Drug design and Discovery” Taylor & Francis (April 2002).

Los compuestos empleados en la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas están dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

ES 2 277 568 B1

Los compuestos empleados en la presente invención representados por la fórmula (I) anteriormente descrita pueden incluir enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales sobre un C, o isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención.

Los diferentes sustituyentes seleccionados para los distintos compuestos de la invención aportan una serie de factores que influyen de forma notable en los valores de log P. Así, los grupos hidroxilo actúan como donantes de puentes de hidrógeno e incluso en el caso de fenoles se pueden establecer lazos intra o intermoleculares. La presencia de grupos carbonilos o carboxilos genera en la molécula grupos aceptores de protones. La presencia de halógenos genera carbonos muy deficientes y modifica de forma notable las propiedades biológicas. Los grupos amino generan buenos nucleófilos sobre la molécula y modifican significativamente en muchos casos su polaridad y polarizabilidad y la presencia de grupos alquilo y/o arilo adicionales aumenta la lipofilia de las moléculas.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ia'), (Ia''), (Ia'''), (Ib), (Ib'), (Ib''), (Ic), (Ic'), (Ic''), (Id), (Id'), (Id''), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (II), (IIa), (IIa') o mezclas de los mismos, una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración a un paciente.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por cualquier vía de administración adecuada, por ejemplo oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular e intravenosa).

Formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, etc.) y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica, tales como agentes aglutinantes, por ejemplo sirope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato sódico.

Las composiciones sólidas orales pueden prepararse mediante métodos convencionales de mezclado, relleno o preparación de comprimidos. Las operaciones de mezclado repetidas pueden usarse para distribuir el principio activo por la totalidad de esas composiciones empleando grandes cantidades de agentes de carga. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, mediante granulación en húmedo o en seco, y recubrirse de forma opcional según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas, también pueden adaptarse para la administración parenteral, tales como soluciones estériles, suspensiones o productos liofilizados en una forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes de granel, agentes tamponantes o tensioactivos.

Las formulaciones mencionadas se prepararán usando métodos habituales tales como aquellos descritos o referidos en las Farmacopeas Española y de los Estados Unidos y en textos de referencia similares.

La administración de los compuestos o composiciones empleados en la presente invención puede ser mediante cualquier método adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. No obstante, la vía de administración preferente dependerá del estado del paciente. Se prefiere la administración oral debido a la comodidad para el paciente y al carácter crónico de las enfermedades que se van a tratar.

Para su aplicación en terapia los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) se encontrarán preferiblemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) tienen un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los excipientes farmacéuticamente aceptables y no incluyendo material considerado tóxico a los niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para un compuesto de fórmula (I) o para un compuesto de fórmula (II) son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente, superiores al 70%, más preferiblemente, superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95%.

En general, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) o del compuesto de fórmula (II) a administrar dependerá, entre otros factores, del individuo que vaya a ser tratado, de la severidad de la enfermedad que padezca dicho individuo, de la forma de administración elegida, etc. Por este motivo, las dosis mencionadas en esta invención deben ser consideradas tan solo como guías para el experto en la materia, y éste debe ajustar las dosis en función de las variables citadas anteriormente. No obstante, se puede administrar un compuesto de fórmula (I), una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 veces al día, en una cantidad típica total diaria comprendida entre 1 y 200 mg/kg masa corporal/día, preferentemente 1-10 mg/kg masa corporal/día. De la misma manera se puede administrar un compuesto de fórmula (II), una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 veces al día, en una cantidad típica total diaria comprendida entre 1 y 200 mg/kg masa corporal/día, preferentemente 1-10 mg/kg masa corporal/día.

ES 2 277 568 B1

Los compuestos descritos en esta invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o solvatos, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), o un profármaco, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o facilitarse como una composición separada para su administración al mismo tiempo o en momentos diferentes.

Los compuestos de la invención actúan como bloqueantes de la biosíntesis de fosforilcolina mediante bloqueo selectivo de la enzima colina quinasa (ChoK) y han demostrado un efecto selectivo sobre rutas de señalización necesarias para la transformación por determinados oncogenes, que no afectan a las células normales con la misma intensidad y, por tanto, dejan margen suficiente a una mayor eficacia en el tratamiento tumoral.

Así, otro objeto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ia'), (Ia''), (Ia'''), (Ib), (Ib'), (Ib''), (Ic), (Ic'), (Ic''), (Id), (Id'), (Id''), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (II), (IIa) o (IIa') para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento del cáncer, y de forma preferente al tratamiento del cáncer de mama, pulmón, colorectal o de páncreas.

Por otra parte, los ensayos biológicos realizados permiten extender el empleo de los compuestos descritos en la presente invención para el tratamiento de afecciones virales, parasitarias, bacterianas y fúngicas, debido a que algunos parásitos, como *Plasmodium falciparum* o *Trypanosoma cruci*, algunos virus como *adenovirus*, bacterias como *Streptococcus pneumoniae* y hongos, como *Candida albicans*, requieren la ruta metabólica de síntesis de fosfatidilcolina a través de la colina quinasa para completar sus ciclos infectivos en humanos y animales. En este sentido, los antecedentes bibliográficos apoyan el papel de la enzima ChoK en el metabolismo intracelular de determinados nucleósidos en células Hep-G2, la utilización de dicha enzima como marcador enzimático en enfermedades parasitarias, y la participación de la misma en la biosíntesis de importantes fosfolípidos en virus, bacterias y hongos.

Consecuentemente, otro objeto de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ia'), (Ia''), (Ia'''), (Ib), (Ib'), (Ib''), (Ic), (Ic'), (Ic''), (Id), (Id'), (Id''), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (II), (IIa), (IIa') o mezclas de los mismos para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de enfermedades víricas, preferentemente aquellas producidas por *Adenovirus*.

En otro aspecto la invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ia'), (Ia''), (Ia'''), (Ib), (Ib'), (Ib''), (Ic), (Ic'), (Ic''), (Id), (Id'), (Id''), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (II), (IIa), (IIa') o mezclas de los mismos para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de enfermedades parasitarias, preferentemente aquellas producidas por *Plasmodium* o *Trypanosoma*.

Un siguiente aspecto de la invención lo constituye el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ia'), (Ia''), (Ia'''), (Ib), (Ib'), (Ib''), (Ic), (Ic'), (Ic''), (Id), (Id'), (Id''), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (II), (IIa), (IIa') o mezclas de los mismos para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de enfermedades bacterianas, preferentemente aquellas producidas por *Streptococcus*.

Un objeto adicional de la presente invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ia'), (Ia''), (Ia'''), (Ib), (Ib'), (Ib''), (Ic), (Ic'), (Ic''), (Id), (Id'), (Id''), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (II), (IIa), (IIa') o mezclas de los mismos para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de enfermedades fúngicas, preferentemente aquellas producidas por *Candida*.

Un último objeto de la invención lo constituye un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ia'), (Ia''), (Ia'''), (Ib), (Ib'), (Ib''), (Ic), (Ic'), (Ic''), (Id), (Id'), (Id''), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (II), (IIa), (IIa') o mezclas de los mismos, o una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del cáncer, de enfermedades parasitarias, de enfermedades bacterianas o de enfermedades fúngicas.

Los siguientes ejemplos se dan solo como una ilustración adicional de la invención, no deben de ser interpretados como limitantes de la invención tal como está definida en las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplos preparativos

Ejemplo 1

Compuesto C3: 12-bromo-3,9-dihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH, 9H-picen-2,10-diona

300 g de la corteza de raíz de *Maytenus amazonica* fueron extraídos en 2 litros de una mezcla de disolventes *n*-hexano-éter etílico 1:1, en un equipo soxhlet a reflujo durante 48 horas, obteniéndose 70 gramos de un sólido

ES 2 277 568 B1

rojizo, después de evaporar el disolvente. El extracto fue cromatografiado sobre una columna de sephadex LH-20, usando como eluyente una mezcla de *n*-hexano-CHCl₃-MeOH 2:1:1. Se obtuvieron un total de 41 fracciones que se reunieron según cromatografía de capa fina en siete grupos (A, B, C, D, E, F y G). Estos grupos, a su vez, fueron fraccionados en columnas de sephadex LH-20, en columnas de gel de sílice de media presión y en placas preparativas, de las cuales se obtuvo el compuesto de partida 22β-hidroxi-tingenona o [3,9-dihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-picen-2,10-diona].

342 mg (0.78 mmoles) de 22β-hidroxi-tingenona en 50 ml de CH₂Cl₂ seco, bajo atmósfera inerte y a 0°C fueron tratados con 1.5 eq de BBr₃ (1M). La mezcla de reacción se siguió por cromatografía de capa fina, dejándose en agitación durante 30 minutos, hasta que se agotó el producto de partida. Transcurrido este tiempo se añadieron 50 ml de agua destilada fría y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. Seguidamente se procedió a una extracción con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de sephadex LH-20, usando como eluyente la mezcla *n*-hexano:cloroformo:metanol 2:1:1 y en columna de cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente *n*-hexano-acetato de etilo 7:3. Se obtuvieron 111 mg (27%) del producto C3.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.50 (3H, s, Me-27); 1.16 (3H, d, *J*= 5.9 Hz, Me-30); 1.29 (3H, s, Me-26); 1.36 (3H, s, Me-28); 1.44 (3H, s, Me-25); 2.20 (3H, s, Me-23); 2.61 (1H, m, H-20); 3.70 (1H, d, *J*= 2.9 Hz, H-22); 4.03 (1H, dd, *J*₁= 2.6, *J*₂= 10.2 Hz, H-19); 6.32 (1H, d, *J*= 7.2 Hz, H-7); 6.50 (1H, d, *J*= 1.3 Hz, H-1); 7.00 (1H, dd, *J*₁= 1.3, *J*₂= 7.1 Hz, H-6). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 10.2 (c, C-23); 20.3 (c, C-27); 20.9 (c, C-30); 21.7 (c, C-26); 27.9 (t, C-16); 28.0 (t, C-15); 28.9 (t, C-12); 30.9 (c, C-28); 33.4 (t, C-11); 37.9 (c, C-25); 40.0 (d, C-20); 40.4 (s, C-14); 42.7 (s, C-9); 44.4 (s, C-13); 45.5 (s, C-17); 48.7 (d, C-18); 76.6 (d, C-19); 77.2 (d, C-22); 118.6 (d, C-7); 119.6 (d, C-1); 127.7 (s, C-5); 133.7 (d, C-6); 146.1 (s, C-4); 149.5 (s, C-3); 164.1 (s, C-10); 167.9 (s, C-8); 178.4 (s, C-2); 216.5 (s, C-21). EM de alta resolución Calculado para (M⁺-Br) C₂₈H₃₆O₄ 436.2614, observado 436.2695.

Ejemplo 2

Compuesto C7: 14-Bromo-3-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-picene-2,10-dione

100 mg (0.23 mmoles) de 22β-hidroxi-tingenona, obtenida según el ejemplo 1, se disolvieron en 10 ml de CH₂Cl₂ y fueron tratados con 82 mg de NBS (2 eq) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se siguió por CCF y cuando no quedó más producto de partida se procedió a realizar una extracción con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de *n*-hexano:AcOEt en polaridad creciente desde 10% hasta 60%, para obtener: 1.2 mg (1%) del compuesto C7 y mezcla de otros compuestos.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (3H, s, Me-28); 1.00 (3H, d, *J*= 5.2 Hz, Me-30); 1.01 (3H, s, Me-27); 1.38 (3H, s, Me-26); 1.76 (3H, s, Me-25); 2.20 (3H, s, Me-23); 4.81 (1H, dd, *J*₁= 6.7 Hz, *J*₂= 12.0 Hz, H-11); 6.28 (1H, d, *J*= 7.0 Hz, H-7); 6.89 (1H, d, *J*= 7.0 Hz, H-6); 7.35 (1H, s, H-1). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 10.2 (c, C-23); 14.9 (c, C-30); 19.5 (c, C-27); 21.2 (c, C-26); 28.3 (t, C-15); 31.7 (t, C-16); 32.0 (c, C-28); 35.0 (t, C-19); 37.6 (c, C-25); 38.1 (s, C-13); 41.6 (d, C-18); 42.4 (s, C-14); 42.8 (d, C-20); 44.3 (s, C-17); 44.9 (t, C-12); 46.8 (s, C-9); 51.6 (t, C-22); 58.3 (d, C-11); 117.9 (s, C-4); 118.4 (d, C-7); 121.1 (d, C-1); 129.6 (s, C-5); 131.4 (d, C-6); 152.9 (s, C-3); 162.7 (s, C-10); 165.4 (s, C-8); 178.3 (s, C-2); 212.8 (s, C-21). EM de alta resolución Calculado para C₂₈H₃₅BrO₃ 498.1770, observado 498.1801.

Ejemplo 3

Compuesto C8: Éster de ácido (4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il) acético

300 g de la corteza de raíz de *Maytenus amazonica* fueron extraídos en 2 litros de una mezcla de disolventes *n*-hexano-éter etílico 1:1, en un equipo soxhlet a reflujo durante 48 horas, obteniéndose 70 gramos de un sólido rojizo, después de evaporar el disolvente. El extracto fue cromatografiado sobre una columna de sephadex LH-20, usando como eluyente una mezcla de *n*-hexano-CHCl₃-MeOH 2:1:1. Se obtuvieron un total de 41 fracciones que se reunieron según cromatografía de capa fina en siete grupos (A, B, C, D, E, F y G). Estos grupos, a su vez, fueron fraccionados en columnas de sephadex LH-20, en columnas de gel de sílice de media presión y en placas preparativas, de las cuales se obtuvo el compuesto de partida denominado tingenona.

40 mg (0.096 mmoles) de tingenona en 10 ml de CH₂Cl₂ seco fueron tratados con 0.04 ml (3 eq) de Et₃N seca y 0.01 ml (1.5 eq) de cloruro de acetilo. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, se siguió por CCF y se agitó durante 2 h. Se siguió con el procedimiento descrito en las reacciones anteriores. El crudo se purificó por cromatografía preparativa sobre gel de sílice usando como fase móvil *n*-hexano:AcOEt (2:3), para dar 24 mg (54%) del producto C8. El resto fue producto de partida.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (1H, dd, *J*₁= 1.3, *J*₂= 7.0 Hz, H-6); 6.50 (1H, d, *J*= 1.4 Hz, H-1); 6.35 (1H, d, *J*= 7.1 Hz, H-7); 2.49 (1H, m, H-20); 2.36 (3H, s, Me-COO); 2.16 (3H, s, Me-23); 1.52 (3H, s, Me-25); 1.35 (3H, s, Me-26); 1.00 (3H, s, Me-27); 0.99 (3H, d, *J*= 6.2 Hz, Me-30); 0.98 (3H, s, Me-28). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 11.1

ES 2 277 568 B1

(c, C-23); 14.8 (c, C-30); 19.5 (c, C-27); 20.3 (c, CH₃COO); 21.6 (c, C-26); 28.2 (t, C-15); 29.6 (t, C-12); 31.8 (t, C-19); 32.3 (c, C-28); 33.6 (t, C-11); 35.2 (t, C-16); 37.9 (s, C-17); 38.8 (c, C-25); 40.2 (s, C-13); 41.7 (d, C-20); 42.2 (s, C-9); 43.3 (d, C-18); 44.6 (s, C-14); 52.3 (t, C-22); 117.6 (d, C-7); 122.9 (d, C-1); 126.4 (s, C-5); 133.5 (s, C-4); 134.9 (d, C-6); 142.8 (s, C-3); 162.9 (s, C-10); 168.5 (s, CH₃COO); 170.4 (s, C-8); 177.3 (s, C-2); 213.4 (s, C-21).

5 EM de alta resolución Calculado para C₃₀H₃₈O₄ 462.2770, observado 462.2784.

Ejemplo 4

10 *Compuesto C9: Éster de ácido (4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il) nicotínico*

98 mg (0.23 mmoles) de tingenona (obtenida según el ejemplo 3) se disolvieron en 10 ml de CH₂Cl₂ seco y fueron tratados con 0.097 ml (3 eq) de Et₃N seca, 62.12 mg (1.5 eq) de cloruro de nicotilo y cantidades catalíticas de DMAP. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, se siguió por CCF y se agitó durante 20 minutos. Se siguió con el procedimiento descrito en las reacciones anteriores y el crudo se purificó por cromatografía preparativa sobre gel de sílice usando como fase móvil CH₂Cl₂:AcOEt (1:1), para dar 55 mg (46%) del producto C9. El resto fue producto de partida.

1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.37 (1H, dd, J₁= 0.9, J₂= 2.1 Hz, Ha); 8.81 (1H, dd, J₁= 1.7, J₂= 4.9 Hz, Hd); 8.43 (1H, dd, J₁= 1.9, J₂= 8.2 Hz, Hb); 7.44 (1H, m, Ha); 7.13 (1H, dd, J₁= 1.2, J₂= 7.0 Hz, H-6); 6.53 (1H, d, J=1.3 Hz, H-1); 6.38 (1H, d, J= 7.1 Hz, H-7); 2.49 (1H, m, H-20); 2.22 (3H, s, Me-23); 1.54 (3H, s, Me-25); 1.35 (3H, s, Me-26); 0.99 (3H, s, Me-27); 0.97 (3H, d, J= 6.6 Hz, Me-30); 0.95 (3H, s, Me-28). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 11.23 (c, C-23); 14.84 (c, C-30); 19.54 (c, C-27); 21.59 (c, C-26); 28.26 (t, C-15); 29.63 (t, C-12); 31.78 (t, C-19); 32.30 (c, C-28); 33.69 (t, C-11); 35.23 (t, C-16); 37.91 (s, C-17); 38.81 (c, C-25); 40.23 (s, C-13); 41.65 (d, C-20); 42.29 (s, C-9); 43.26 (d, C-18); 44.64 (s, C-14); 52.26 (t, C-22); 117.6 (d, C-7); 123.0 (d, C-1); 123.2 (d, CH-Ar); 125.0 (s, C-Ar); 126.3 (s, C-5); 133.8 (s, C-4); 135.2 (d, C-6); 137.6 (d, CH-Ar); 142.7 (s, C-3); 151.3 (d, N-CH); 153.7 (d, N-CH); 162.8 (s, C-10); 162.9 (s, OCO-Nic); 170.7 (s, C-8); 176.8 (s, C-2); 213.3 (s, C-21). EM de alta resolución Calculado para C₃₄H₃₉NO₄ 525.2879, observado 525.2899.

30 Ejemplo 5

Compuesto C12: Éster metílico del ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-2- carboxílico

35 1500 g de la corteza de raíz de *Salacia* fueron extraídos en 2 una mezcla de disolventes *n*-hexano-éter etílico 1:1, obteniéndose 5 gramos de un extracto rojizo, después de evaporar el disolvente. El extracto fue cromatografiado sobre varias columnas de gel de sílice, de las cuales se obtuvo el compuesto C12.

Ejemplo 6

40 *Compuesto C14: Éster metílico del ácido 10-Dimetilcarbamoiloxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-2-carboxílico*

300 g de la corteza de raíz de *Maytenus amazonica* fueron extraídos en 2 litros de una mezcla de disolventes *n*-hexano-éter etílico 1:1, en un equipo soxhlet a reflujo durante 48 horas, obteniéndose 70 gramos de un sólido rojizo, después de evaporar el disolvente. El extracto fue cromatografiado sobre una columna de sephadex LH-20, usando como eluyente una mezcla de *n*-hexano-CHCl₃-MeOH 2:1:1. Se obtuvieron un total de 41 fracciones que se reunieron según cromatografía de capa fina en siete grupos (A, B, C, D, E, F y G). Estos grupos, a su vez, fueron fraccionados en columnas de sephadex LH-20, en columnas de gel de sílice de media presión y en placas preparativas, de las cuales se obtuvo el compuesto de partida denominado pristimerina.

65 mg (0.14 mmoles) de pristimerina en 5 ml de CH₂Cl₂ seco fueron tratados con 0.062 ml (3 eq) de Et₃N seca, 0.02 ml (1.5 eq) de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo y cantidades catalíticas de DMAP. La reacción se llevó a cabo a 0°C y bajo atmósfera inerte, se siguió por CCF y se agitó durante 24 h. A continuación se añadió ácido clorhídrico diluido al 5% hasta neutralizar. Entonces la fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía preparativa usando como fase móvil *n*-hexano:AcOEt (2:3) para rendir 36 mg (48%) del producto C14. El resto se correspondió con producto de partida.

60 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (1H, dd, J₁= 1.4, J₂= 7.0 Hz, H-6); 6.46 (1H, d, J= 1.4 Hz, H-1); 6.29 (1H, d, J= 7.2 Hz, H-7); 3.56 (3H, s, OMe); 3.13 (s, N-CH₃); 3.00 (s, N-CH₃); 2.17 (3H, s, Me-23); 1.46 (3H, s, Me-25); 1.26 (3H, s, Me-26); 1.17 (3H, s, Me-30); 1.09 (3H, s, Me-28); 0.54 (3H, s, Me-27). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 10.97 (c, C-23); 18.09 (c, C-27); 21.63 (c, C-26); 28.39 (t, C-15); 29.38 (t, C-12); 29.67 (t, C-21); 30.29 (s, C-17); 30.61 (t, C-19); 31.34 (c, C-28); 32.40 (c, C-30); 33.45 (t, C-11); 34.49 (t, C-22); 36.15 (t, C-16); 36.57 (c, N-CH₃); 36.58 (c, N-CH₃); 37.99 (c, C-25); 38.99 (s, C-13); 40.14 (s, C-20); 42.23 (s, C-9); 44.07 (d, C-18); 44.87 (s, C-14); 51.34 (q, OCH₃); 117.5 (d, C-7); 122.9 (d, C-1); 126.5 (s, C-4); 133.1 (s, C-5); 134.5 (d, C-6); 143.0 (s, C-3); 153.9 (s, OCON); 162.6 (s, C-10); 170.8 (s, C-8); 178.3 (s, C-2); 178.4 (s, C-29). EM de alta resolución Calculado para C₃₃H₄₅NO₅ 535.3298, observado 535.3294.

ES 2 277 568 B1

Ensayos ex vivo de la actividad de la ChoK humana

Para los ensayos *ex vivo* se utilizó colina quinasa alfa-1 humana recombinante expresada en *E. coli* en el ensayo del tampón (100 mM Tris-HCl pH 8.0, 100 mM MgCl₂, 10 mM ATP y 200 μM de colina en presencia de cloruro de metil [14C]-colina (50-60 μCi/mmol). Las reacciones se llevaron a cabo a 37°C durante 30 min y se detuvieron con ácido tricloroacético enfriado al hielo a una concentración final del 16%. Las muestras se lavaron con éter dietílico saturado con agua y se liofilizaron. Los derivados hidrofílicos de la colina se resolvieron en placas de cromatografía de capa fina según un procedimiento descrito [Ramírez, A., Penalva, V., Lucas, L., Lacal, J.C. *Oncogene* 21, 937-946 (2002)].

Estos ensayos se realizaron con los compuestos de la invención C3, C7, C8, C9, C10, C12 y C14 así como con otros ocho compuestos conocidos del estado de la técnica (ES 2 117 950). Los resultados se resumen en la tabla I.

De los resultados obtenidos se concluye que los compuestos de la invención permiten reducir de forma notable y selectiva la actividad de la enzima colina quinasa (ChoK) en modelos celulares.

Ensayos de la proliferación celular

Las células HT-29 se sembraron en placas de 24 pocillos (35 H 10³ células/pocillo) y se incubaron durante 24 h. A continuación, las células se trataron con diferentes concentraciones de los inhibidores de ChoK en el medio de cultivo habitual. Tres días más tarde, los pocillos se aspiraron y se adicionaron tanto medio fresco como más cantidad de fármaco, y las células se mantuvieron durante 3 días más. La cuantificación de las células que quedan en cada pocillo se llevó a cabo mediante el método del Violeta de Cristal [Gillies, R. J., Didier, N., Denton, M. *Anal. Biochem.* **159**, 109-113 (1986)], con algunas modificaciones [Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, **15**, 2289-2301 (1997)]. Brevemente, las células se lavaron con el tampón TD y se fijaron con glutaraldehído al 1% durante 15 min. Tras lavado de nuevo con TD, los núcleos celulares se colorearon con Violeta de Cristal al 0.1% durante al menos 30 min y se lavaron 3 veces con agua destilada. El colorante adsorbido se resuspendió en ácido acético al 10%, y se determinó la absorbancia a 595 nm en un espectrómetro. Los resultados obtenidos se resumen en forma de un valor de CI₅₀, es decir, la concentración del compuesto que se requiere para producir una inhibición del 50%; Este valor se determina mediante ajuste iterativo de la curva. Se determinaron dos valores para cada punto de la curva, el experimento se repitió dos o tres veces y se estimaron los valores medios. En los pocos casos en los que los dos valores diferían más del 50%, se llevó a cabo una tercera experiencia para determinar el valor real. El valor de CI₅₀ como medida de la potencia se utiliza para relacionar la actividad biológica de los compuestos con su estructura química.

Estos ensayos se realizaron con los compuestos de la invención C3, C7, C8, C9, C10, C12 y C14 así como con otros ocho compuestos conocidos del estado de la técnica (ES 2 117 950). Los resultados se resumen en la tabla I.

La siguiente tabla resume los resultados obtenidos en los ensayos realizados y que se muestran como ejemplo.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 277 568 B1

TABLA I

Nº	Código	CI ₅₀ ex vivo (µM)	CI ₅₀ HT-29 (µM)
1	C3	3.3	8.8
2	C7	13.6	27.5
3	C8	5.3	26.4
4	C9	8.8	13.3
5	C10	11.2	25.9
6	C12	7.4	3.8
7	C14	7.1	11.3
8	3,9-dihydroxy-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-picen-2,10-diona	4.9	6.5
9	metil éster del ácido (9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il) acético	4.8	11.1
10	éster del ácido 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il dodecanoico	5.2	9.6

ES 2 277 568 B1

5	11	éster del ácido (9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il) dimetil-carbámico	14.6	17.0
10	12	éster del ácido (9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il) nicotínico	8.6	7.2
15	13	14-bromo-3,9-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-picen-2,10-diona	10.8	12.1
20	14	éster del ácido mono-(13-bromo-10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il) succínico	4.7	11.3
25	15	éster del ácido 13-bromo-10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il éster etil succínico	2.1	4.1
30				

35 De los datos de la tabla I se aprecia que los compuestos de la presente invención presentan valores similares de actividad antiproliferativa frente a células derivadas de tumores en cultivo.

40

45

50

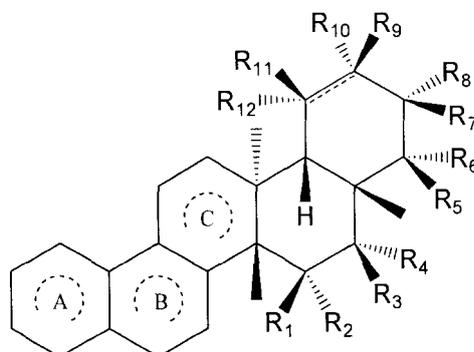
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I):



(I)

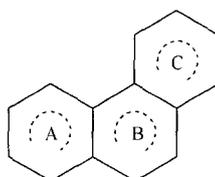
donde:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ y R₁₂ son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido; un grupo amino N(R')(R''), donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₂; un grupo OCOR, donde R es (CH₂)₂COOH o (CH₂)₂CO₂CH₂CH₃; o cada pareja puede formar un grupo (C=O) junto con el carbono al que están unidos;

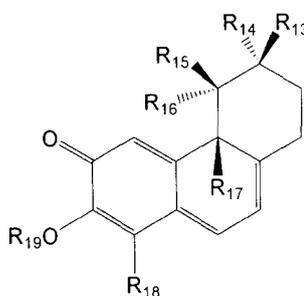
R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido; O-alquilo C₁-C₁₂; o amino N(R')(R''), donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₂); un grupo carbinol (CH₂)_n-OH (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno;

el enlace ===== significa un doble enlace o un enlace simple;

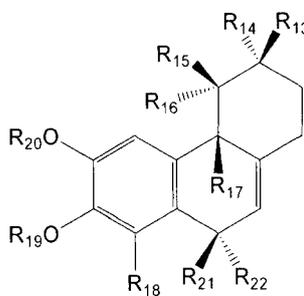
y donde la estructura tricíclica



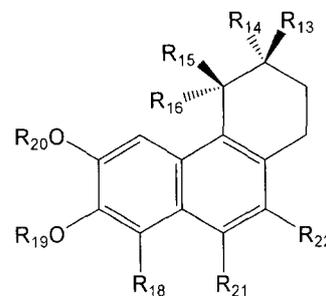
se selecciona entre las siguientes estructuras:



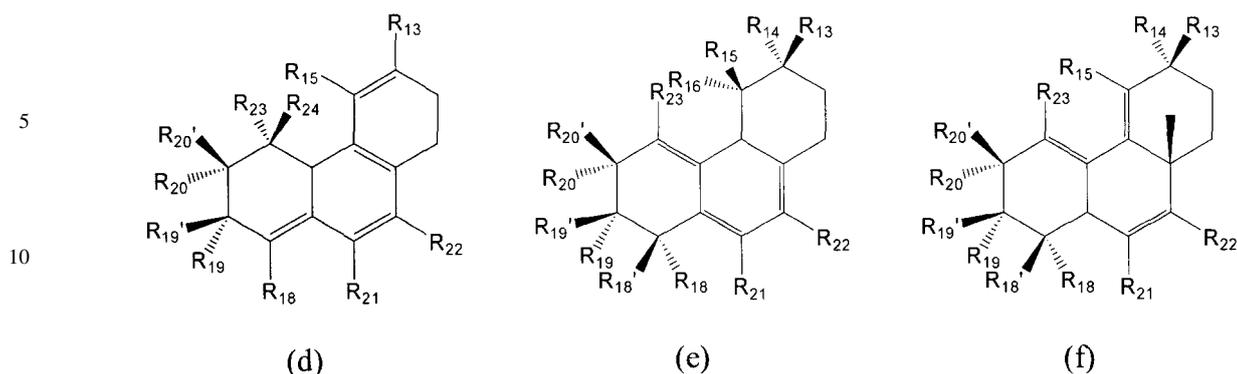
(a)



(b)



(c)



donde:

20 R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{21} y R_{22} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo (C=O) junto con el carbono al que están unidos;

R_{17} es hidrógeno o metilo;

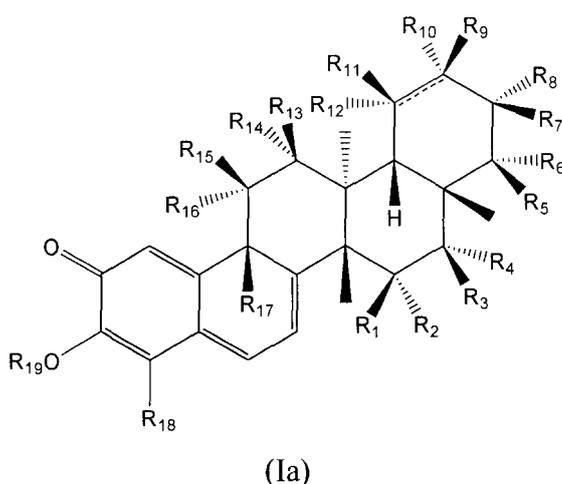
25 R_{18} y $R_{18'}$ son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1 - C_{12} ; arilo C_6 - C_{10} ; COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1 - C_{12} ; amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{12} ; o alcóxilo C_1 - C_{12}); o trifluorometilo;

30 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} y $R_{20'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{12}); un grupo [alquilo $(C_1-C_{12})-O$ -alquilo $(C_1-C_{12})-]_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja 19-19' o 20-20' puede formar un grupo C=O junto con el carbono al que están unidos;

35 R_{23} y R_{24} son independientemente hidrógeno, hidroxilo o halógeno;

o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 2. Compuesto según reivindicación 1 de fórmula (Ia):



donde

65 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} y R_{16} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{12} ; un grupo OCOR, donde R es $(CH_2)_2COOH$ o $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; o cada pareja puede formar un grupo (C=O) junto con el carbono al que están unidos;

ES 2 277 568 B1

R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀; un grupo COR^{'''} (donde R^{'''} es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido; O-alquilo C₁-C₁₂; o amino N(R')(R''), donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₂); un grupo carbinol (CH₂)_n-OH (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

R₁₇ es hidrógeno o metilo;

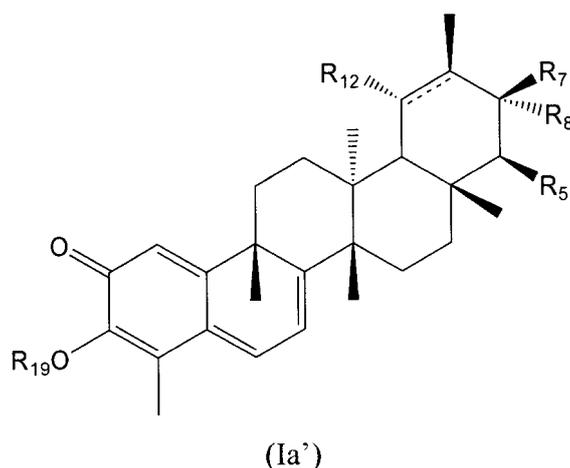
R₁₈ es hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C₁-C₁₂; arilo C₆-C₁₀; COR^{'''} (donde R^{'''} es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₁₂; amino N(R')(R''), donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₂; o alcóxido C₁-C₁₂); o trifluorometilo;

R₁₉ es hidrógeno; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; un grupo COR^{'''} (donde R^{'''} es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido; o amino N(R')(R''), donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₂); un grupo [alquilo(C₁-C₁₂)-O-alquilo(C₁-C₁₂)]_n (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo; y

el enlace = = = = = significa un doble enlace o un enlace simple,

con la condición que, cuando R₁₉ es H, entonces R₁₁ es un halógeno o bien R₁₀ no es hidrógeno o CO₂CH₃.

3. Compuesto según reivindicación 2 de fórmula (Ia'):



donde

R₅ es hidroxilo o un grupo OCOR donde R es (CH₂)₂COOH o (CH₂)₂CO₂CH₂CH₃;

R₇ y R₈ son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido; un grupo amino N(R')(R''), donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₂; o cada pareja puede formar un grupo (C=O) junto con el carbono al que están unidos;

R₁₂ es independientemente hidrógeno o un halógeno; y

R₁₉ es hidrógeno; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; un grupo COR^{'''} (donde R^{'''} es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido; o amino N(R')(R''), donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₂); un grupo [alquilo(C₁-C₁₂)-O-alquilo(C₁-C₁₂)]_n (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo; y

el enlace = = = = = significa un doble enlace o un enlace simple,

con la condición que, cuando R₁₉ es H, entonces R₁₂ es un halógeno o R₇ es un hidroxilo.

4. Compuestos según reivindicación 3 que son:

- éster del ácido 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidropicen-3-il propiónico;

ES 2 277 568 B1

- éster del ácido 4-bromo-(9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il) benzóico;

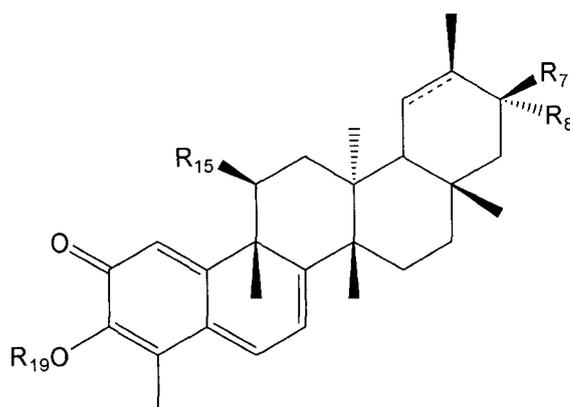
5 - 12-bromo-3,9-dihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13, 14,14a-decahidro-6bH,9H-picen-2,10-diona;

- éster de ácido 12-bromo-9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il dimetil-carbámico;

10 - éster del ácido 4-bromo-(12-bromo-9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il) benzóico;

15 - 3,9,10-trihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-picen-2-ona.

5. Compuesto según reivindicación 2 de fórmula (Ia'')



(Ia'')

donde:

40 R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} , o cada pareja puede formar un grupo (C=O) junto con el carbono al que están unidos;

R_{15} es hidrógeno o halógeno;

45 R_{19} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})]_n (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo; y

50 el enlace =----- significa un doble enlace o un enlace simple,

con la condición que, cuando R_{19} es H, entonces R_{15} es un halógeno o R_7 es un hidroxilo.

6. Compuestos según reivindicación 5 que son:

55 - 14-bromo-3-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-picen-2,10-diona;

60 - éster del ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il acético;

- éster del ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il nicotínico;

65 - 3,10-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-picen-2-ona;

donde:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{22}$ y R_{23} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

R_{17} es hidrógeno o metilo;

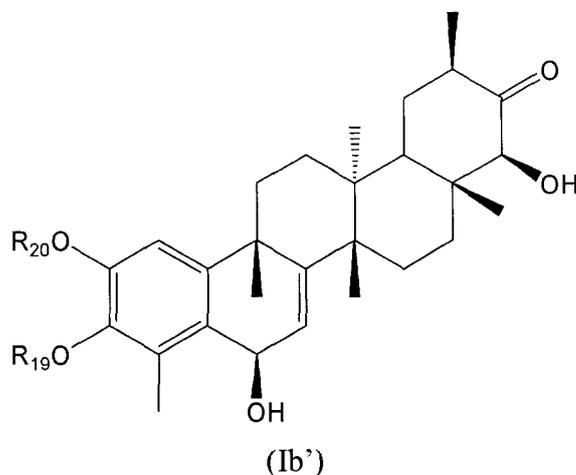
R_{18} es hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} ; arilo C_6-C_{10} ; COR''' (donde R' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} ; amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o alcóxido C_1-C_{12}); o trifluorometilo;

R_{19} y R_{20} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo; y

el enlace \equiv significa un doble enlace o un enlace simple,

con la condición que cuando R_{19} y R_{20} son independientemente hidrógeno o un grupo acilo, R_5 o R_{23} son hidroxilo.

10. Compuesto según reivindicación 9 de fórmula (Ib'):



donde:

R_{19} y R_{20} son independientemente alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo.

11. Compuesto según reivindicación 10 que es éster del ácido 4-nitro-(3-dimetilcarbamoiloxi-5,9-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-10-oxo-5,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-2-il) benzoico.

ES 2 277 568 B1

donde:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{21}$ y R_{22} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$,
5 donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no
10 sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

R_{18} es hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} ; arilo C_6-C_{10} ; COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} ; amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o
15 alcoxilo C_1-C_{12}); o trifluorometilo;

R_{19} y R_{20} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino
20 $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})]_n (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo; y

el enlace ----- significa un doble enlace o un enlace simple,

25 con la condición que cuando R_{19} y R_{20} son ambos CH_3 , entonces R_{15} y R_{16} no forman junto con el carbono al que están unidos un grupo $C=O$.

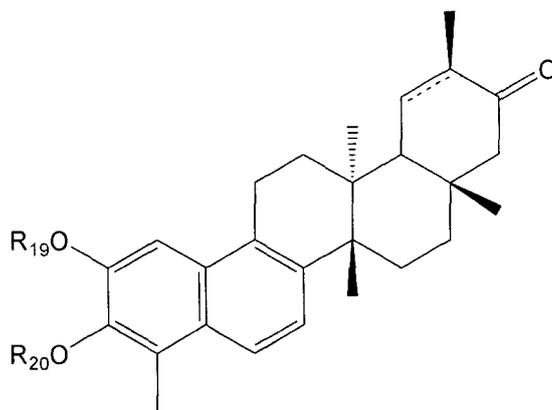
15. Compuesto según reivindicación 14 de fórmula (Ic'):

30

35

40

45



(Ic')

50

donde:

R_{19} y R_{20} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino
55 $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})]_n (donde n está comprendido entre 1 y 3) o trifluorometilo; y

el enlace ----- significa un doble enlace o un enlace simple.

60

16. Compuestos según reivindicación 15 que son:

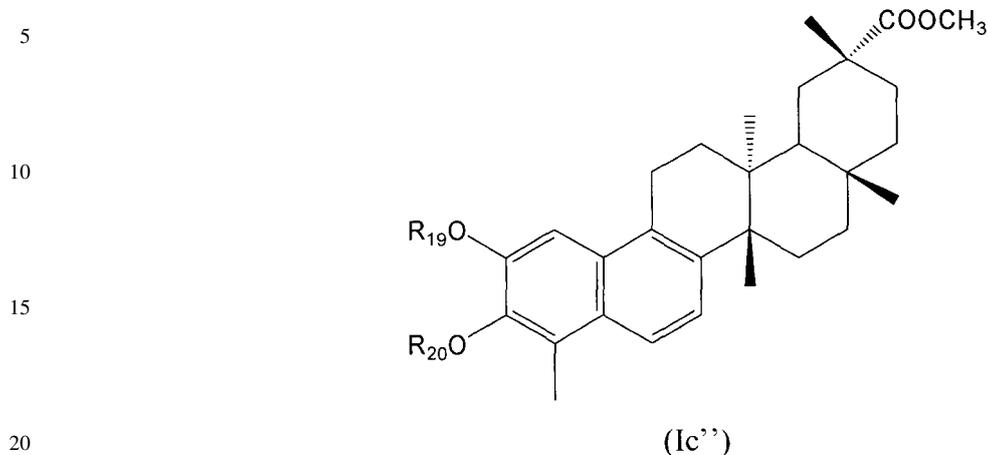
- 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-1,4,4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-decahidro-2H-picen-3-ona;

65

- 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-octahidro-4H-picen-3-ona.

ES 2 277 568 B1

17. Compuesto según reivindicación 14 de fórmula (Ic''):

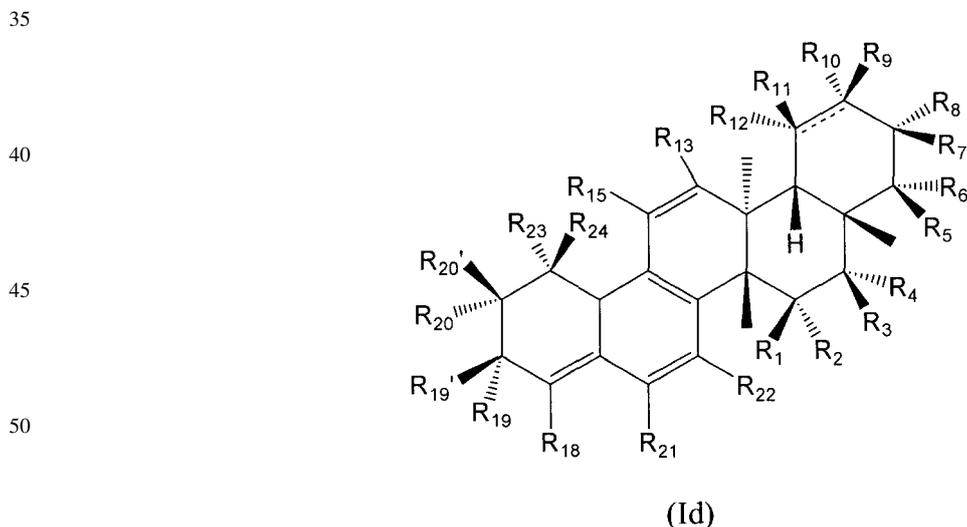


donde:

25 R_{19} y R_{20} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo.

30 18. Compuesto según reivindicación 17 que es metil éster del ácido 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-dodecahidro-picen-2-carboxílico.

19. Compuesto según reivindicación 1 de fórmula (Id):



55 donde:

60 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{15}, R_{21}$ y R_{22} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

65 R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

R_{18} es hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} ; arilo C_6-C_{10} ; COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} ; amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o alcoxilo C_1-C_{12}); o trifluorometilo;

5 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} y $R_{20'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo $(C_1-C_{12})-O$ -alquilo $(C_1-C_{12})-]_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja 19-19' o 20-20' puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

10 R_{23} y R_{24} son independientemente hidrógeno, hidroxilo o halógeno; y el enlace significa un doble enlace o un enlace simple.

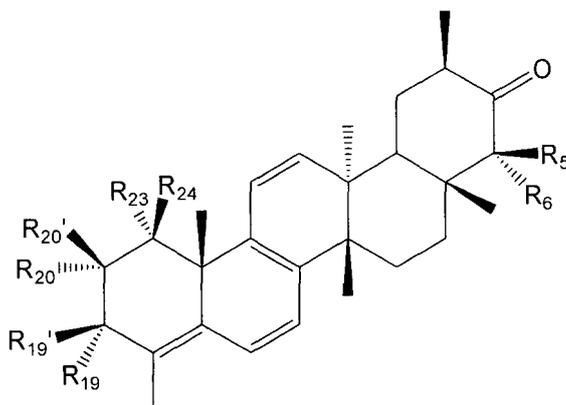
20. Compuesto según reivindicación 19 de fórmula (Id'):

15

20

25

30



(Id')

35

donde:

40 R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo ($C=O$) junto con el carbono al que están unidos;

45 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} y $R_{20'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo $(C_1-C_{12})-O$ -alquilo $(C_1-C_{12})-]_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja 19-19' o 20-20' puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

50 R_{23} y R_{24} son independientemente hidrógeno, hidroxilo o halógeno.

21. Compuestos según reivindicación 20 que son:

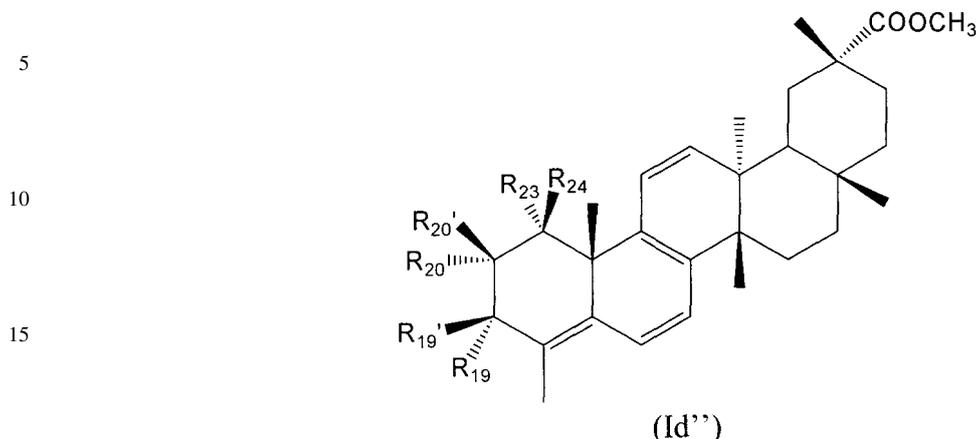
55 - 1-bromo-9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14b-hexametil-6b,7,8,8a,9,11,12,12a,12b,14b-decahidro-1H-picen-2,3,10-triona;

- 1-bromo-4,6b, 8a,11,12b,14b-hexametil-6b,7,8,8a,9,11,12,12a,12b,14b- decahidro-1H-picen-2,3,10-triona.

60

65

22. Compuesto según reivindicación 19 de fórmula (Id'')



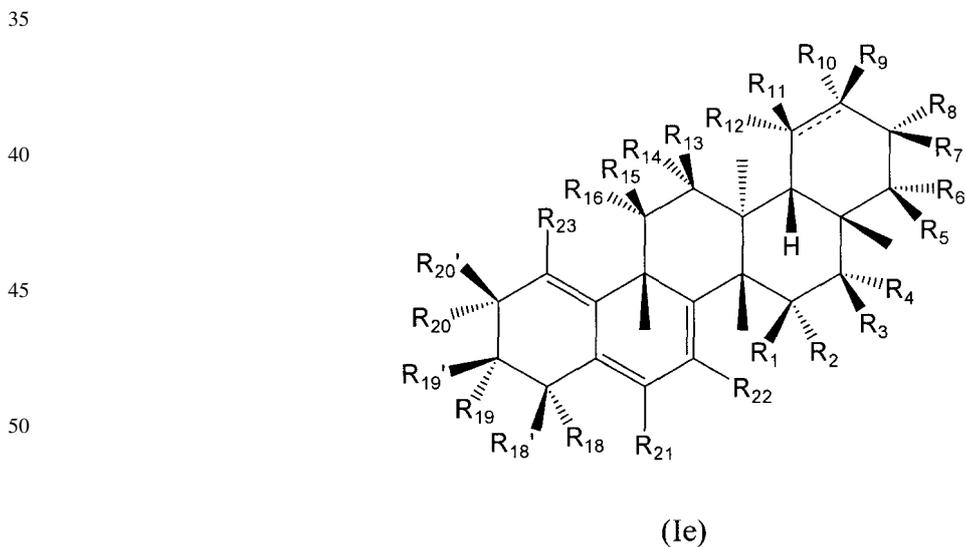
20 donde:

25 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} y $R_{20'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo $(C_1-C_{12})-O$ -alquilo $(C_1-C_{12})-I_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja 19-19' o 20-20' puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

30 R_{23} y R_{24} son independientemente hidrógeno, hidroxilo o halógeno.

23. Compuesto según reivindicación 22 que es metil éster del ácido 12-bromo-2,4a,6a,9,12a,14a-hexametil-10,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,10,11,12,12a,14a,14b- tetradecahidro-picen-2-carboxílico.

24. Compuesto según reivindicación 1 de fórmula (Ie):



55 donde:

60 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{21} y R_{22} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

65 R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

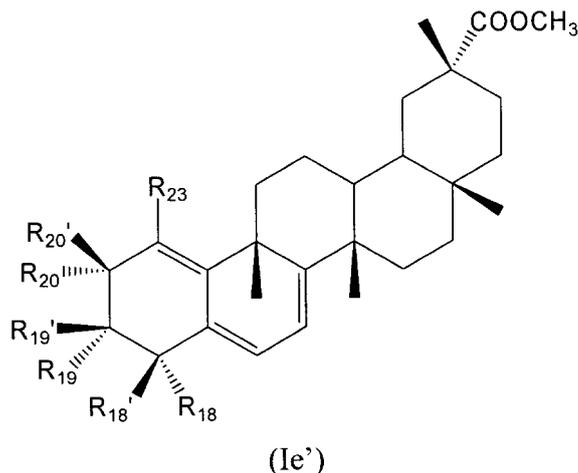
ES 2 277 568 B1

5 R_{18} , $R_{18'}$, R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} y $R_{20'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{12}); un grupo [alquilo(C_1 - C_{12})-O-alquilo(C_1 - C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja 19-19' o 20-20' puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

R_{23} es hidrógeno, hidroxilo o halógeno; y

el enlace ----- significa un doble enlace o un enlace simple.

10 25. Compuesto según reivindicación 24 de fórmula (Ie')



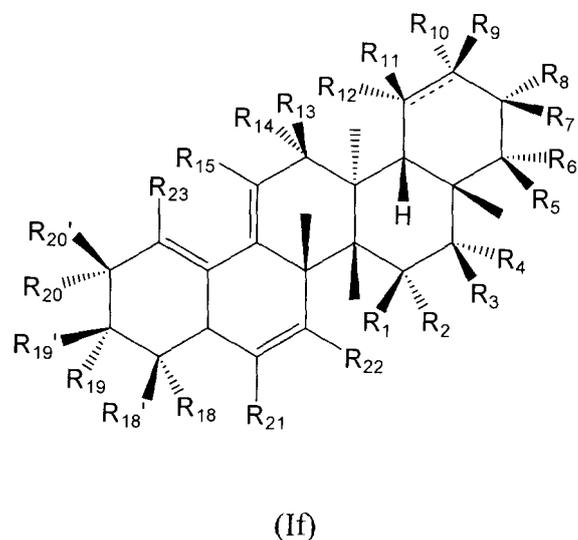
donde:

35 R_{18} , $R_{18'}$, R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} y $R_{20'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{12}); un grupo [alquilo(C_1 - C_{12})-O-alquilo(C_1 - C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja 19-19' o 20-20' puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

40 R_{23} es hidrógeno, hidroxilo o halógeno.

26. Compuesto según reivindicación 25 que es éster metílico del ácido 9-hidroxi-2,4a,6a,9,12b-hexametil-10,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,9,10,11,12b,13,14,14a,14b-hexadecahidro-picen-2-carboxílico.

45 27. Compuesto según reivindicación 1 de fórmula (If)



ES 2 277 568 B1

donde:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{21}$ y R_{22} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo $(C=O)$ junto con el carbono al que están unidos;

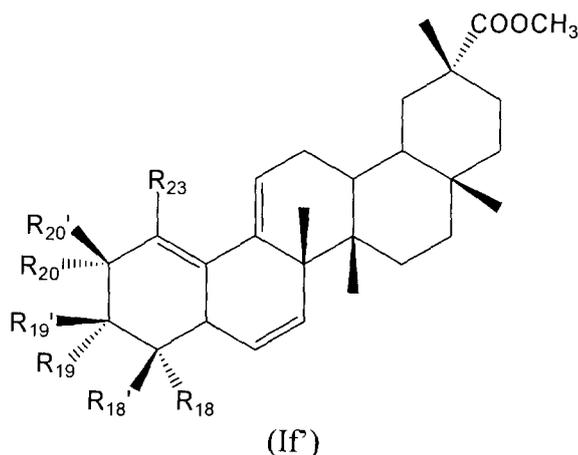
R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

$R_{18}, R_{18'}, R_{19}, R_{19'}, R_{20}$ y $R_{20'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja 19-19' o 20-20' puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

R_{23} es hidrógeno, hidroxilo o halógeno; y

el enlace $-----$ significa un doble enlace o un enlace simple.

28. Compuesto según reivindicación 27 de fórmula (If):



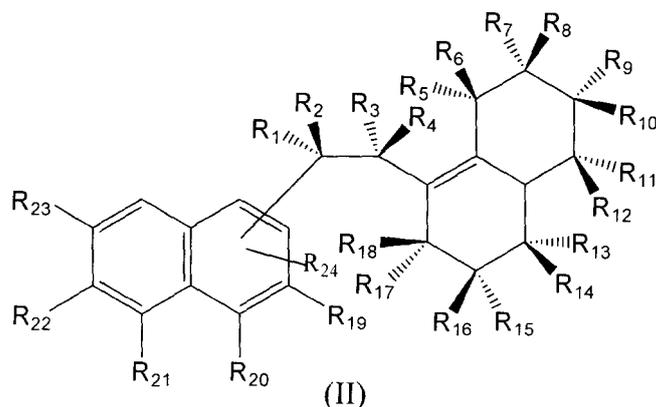
donde:

$R_{18}, R_{18'}, R_{19}, R_{19'}, R_{20}$ y $R_{20'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); trifluorometilo; o cada pareja 19-19' o 20-20' puede formar un grupo $C=O$ junto con el carbono al que están unidos;

R_{23} es hidrógeno, hidroxilo o halógeno.

29. Compuesto según reivindicación 28 que es metil éster del ácido 9-hidroxi-2,4a,6a,6b,9-hexametil-10,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,8a,9,10,11,14,14a,14b-hexadecahidro-picen-2-carboxílico.

30. Un compuesto de fórmula (II):



donde:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}$ y R_{20} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo carboxilo ($C=O$) junto con el carbono al que están unidos;

R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

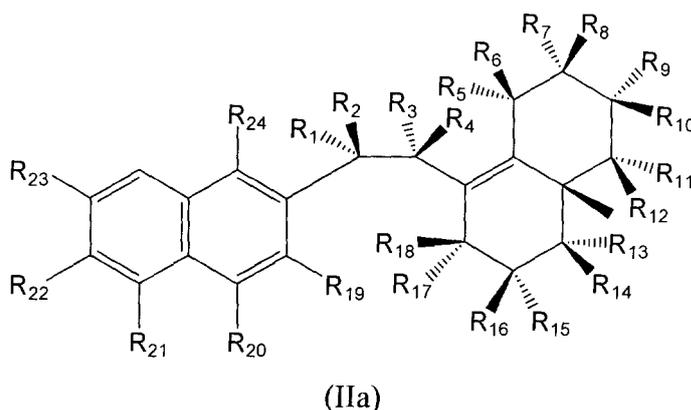
R_{21} y R_{24} son independientemente alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo;

R_{22} y R_{23} son:

- hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo cuando R_{24} se encuentra en posición *para* respecto a R_{20} ; o
- OR_{22}' y OR_{23}' respectivamente, donde R_{22}' y R_{23}' son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})-] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo cuando R_{24} se encuentra en posición *meta* respecto a R_{20} .

o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. Compuesto según reivindicación 30 de fórmula (IIa):



ES 2 277 568 B1

donde:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}$ y R_{20} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo carboxilo ($C=O$) junto con el carbono al que están unidos;

R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} ; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; O-alquilo C_1-C_{12} ; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (donde n es un número entero comprendido entre 1 y 10); o juntos forman un grupo metileno,

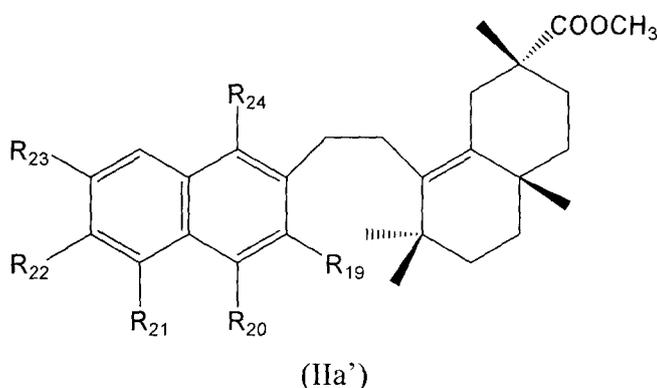
R_{21} y R_{24} son independientemente alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_{12})] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo;

R_{22} y R_{23} son:

- hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_{12})] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo cuando R_{24} se encuentra en posición *para* respecto a R_{20} ; o

- OR_{22}' y OR_{23}' respectivamente, donde R_{22}' y R_{23}' son independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; un grupo COR''' (donde R''' es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; o amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12}); un grupo [alquilo(C_1-C_{12})-O-alquilo(C_1-C_{12})] $_n$ (donde n está comprendido entre 1 y 3); o trifluorometilo cuando R_{24} se encuentra en posición *meta* respecto a R_{20} .

32. Compuesto según reivindicación 31 de fórmula (IIa')



donde:

$R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}$ y R_{24} son independientemente hidrógeno; hidroxilo; halógeno; alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido; un grupo amino $N(R')(R'')$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{12} ; o cada pareja puede formar un grupo carboxilo ($C=O$) junto con el carbono al que están unidos.

33. Compuesto según reivindicación 32 que es metil éster del ácido 8-[2-(6,7-dihidroxi-1,5-dimetil-naftalen-2-yl)-etil]-2,4a-tetrametil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-naftalen-2-carboxílico.

34. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según reivindicaciones 1 a 33 o mezclas de los mismos, o una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración a un paciente.

35. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 o mezclas de los mismos, o una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del cáncer, de enfermedades parasitarias, de enfermedades bacterianas o de enfermedades fúngicas.

ES 2 277 568 B1

36. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 o mezclas de los mismos, o una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento del cáncer.

5 37. Uso según reivindicación 36 para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento del cáncer de mama, de pulmón, colorectal o de páncreas.

10 38. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 o mezclas de los mismos, o una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de enfermedades parasitarias.

39. Uso según reivindicación 38 para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de enfermedades producidas por *Plasmodium* o *Trypanosoma*.

15 40. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 o mezclas de los mismos, o una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de enfermedades bacterianas.

20 41. Uso según reivindicación 40 para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de enfermedades producidas por *Streptococcus*.

25 42. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 o mezclas de los mismos, o una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de enfermedades fúngicas.

43. Uso según reivindicación 42 para la elaboración de un medicamento dirigido al tratamiento de enfermedades producidas por *Candida*.

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 277 568

② N° de solicitud: 200503263

③ Fecha de presentación de la solicitud: 30.12.2005

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	RAVELO et al, Recent studies on natural products as anticancer agents". Current Topics in Medicinal Chemistry, 2004, vol. 4, págs. 241-265. Bentham Science Publishers. Todo el documento, especialmente páginas 246-250.	1-18,34-43
X	US 20040220267 A1 (DEVLIN), 04.11.2004, todo el documento.	1-13,34-43
X	MONACHE et al, "New triterpene quinone-methides from Hippocrateaceae". Journal Chemical Society Perkin I, 1979, págs. 3127-3131. American Chemical Society. Ver páginas 3128,3129.	14-18, 30-33
A	CHAVEZ et al, "New phenolic and quinone-methide triterpenes from Maytenus Amazonica". Journal of Natural Products, 1999, vol. 62, págs. 434-436. American Chemical Society. Todo el documento.	1-13
A	ALVARENGA et al, "Bioactive triterpenes and related compounds from celastraceae". Studies in Natural Products Chemistry, 2005, vol. 30, págs. 635-702.	1-43

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

14.02.2007

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C 69/753 (2006.01)

C07C 49/727 (2006.01)

C07C 49/747 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)