

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 048 032**

21 Número de solicitud: 202530457

51 Int. Cl.:

C07C 233/18 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

27.05.2025

43 Fecha de publicación de la solicitud:

05.12.2025

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
(65.00%)**

**Avenida de Séneca, 2
28040 Madrid (Madrid) ES;
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (15.00%);
FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
RAMÓN Y CAJAL (15.00%) y
SÁNCHEZ SANCHO, Francisco (5.00%)**

72 Inventor/es:

**SÁNCHEZ SANCHO, Francisco;
GARCÍA CSÁKY, Aurelio;
ROSCALES GARCÍA, Silvia;
AGUADO SÁNCHEZ, Tania;
SÁNCHEZ-PUELLES GONZÁLEZ-CARVAJAL,
José María y
ANGULO FRUTOS, Javier**

54 Título: **N-(4-Ariloxi-3-hidroxiбутan-2-il)alcanamidas con actividad antagonista adrenérgica β_2 - selectiva**

57 Resumen:

N-(4-Ariloxi-3-hidroxiбутan-2-il)alcanamidas con actividad antagonista β_2 -selectiva.

La presente invención se refiere al diseño y desarrollo de una nueva entidad química como cabeza de serie de una nueva familia de antagonistas selectivos del receptor β_2 -adrenérgico, con potencial para sus potenciales usos terapéuticos en procesos anti-angiogénicos y en el tratamiento y/o prevención de enfermedades oncológicas de urgencia clínica como el glioblastoma.

El compuesto experimental ICI-118.551 combina potencia y selectividad como antagonista de los receptores adrenérgicos β_2 . Sin embargo, presenta un perfil farmacológico complejo y, además, su metabolismo extensivo en el hígado produce derivados menos selectivos y potencialmente cancerígenos.

Como alternativa, se presenta una nueva familia de compuestos antagonistas selectivos por el receptor β_2 -adrenérgico que presentan una estructura que aporta una ventaja farmacológica al no ejercer un efecto inhibitorio sobre las respuestas inducidas por el agonista de los receptores α -adrenérgicos, algo que sí produce ICI-118.551.

ES 3 048 032 A1

DESCRIPCIÓN

N-(4-Ariloxi-3-hidroxi-2-il)alcanamidas con actividad antagonista adrenérgica β_2 -selectiva

5

SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención se refiere al diseño y desarrollo de una nueva familia de antagonistas selectivos del receptor β_2 -adrenérgico, con potencial para sus usos terapéuticos en procesos anti-angiogénicos y en el tratamiento y/o prevención de enfermedades oncológicas de urgencia clínica como el glioblastoma.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El término "receptor β_2 -adrenérgico" o " β_2 AR", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una clase de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) que responde a hormonas y neurotransmisores difusibles y reside predominantemente en los músculos lisos. Hay dos grupos principales de receptores adrenérgicos, α y β , con varios subtipos:

20

- Receptores α , que tienen los subtipos α_1 (un receptor acoplado a Gq) y α_2 (un receptor acoplado a Gi).
- Receptores β , que tienen los subtipos β_1 , β_2 y β_3 . Los tres están unidos a las proteínas Gs, que a su vez están unidas a la adenilato ciclasa. La unión de agonistas a estos receptores provoca un aumento en la concentración intracelular del segundo mensajero AMPc.

25

La unión de un agonista al receptor β_2 -adrenérgico da lugar a la relajación del músculo liso.

30

El término "antagonista del receptor β_2 -adrenérgico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un compuesto que se une a un receptor β_2 -adrenérgico y carece de cualquier capacidad sustancial para activar el receptor en sí. El término "antagonista del receptor β_2 -adrenérgico" incluye tanto a los antagonistas neutros como a los agonistas inversos. Un "antagonista neutro" es

35

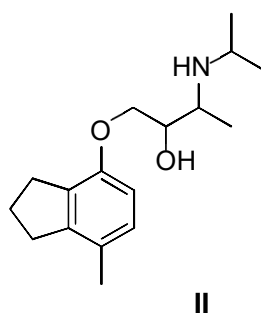
un compuesto que bloquea la acción del agonista, pero no tiene ningún efecto sobre la actividad intrínseca o espontánea del receptor. Un "agonista inverso" es capaz de bloquear la acción del agonista en el receptor y atenuar la actividad constitutiva del receptor. El término "antagonista" también incluye antagonistas competitivos, que son fármacos que se unen al mismo sitio que el ligando natural; antagonistas no competitivos que se unen a un sitio diferente en el receptor que el ligando natural; antagonistas reversibles que se unen y desunen al receptor a velocidades determinadas por la cinética receptor-ligando; y antagonistas irreversibles que se unen permanentemente al receptor, ya sea formando un enlace covalente al sitio activo o simplemente uniéndose tan fuertemente que la tasa de disociación es efectivamente cero.

El término "antagonista selectivo del receptor β_2 -adrenérgico", tal como se utiliza en el presente documento, significa un antagonista que es selectivo para los receptores β_2 -adrenérgicos sobre los receptores β_1 -adrenérgicos. En una realización particular, un antagonista selectivo del receptor β_2 -adrenérgico exhibe, al menos, 10 veces más potencia en la unión a los receptores β_2 - que a los β_1 -adrenérgicos, es decir, tiene una relación de selectividad β_2/β_1 de, al menos, 10. Más preferiblemente, el antagonista selectivo del receptor β_2 tendrá una relación de selectividad β_2/β_1 de al menos 50. Aún más preferiblemente, el antagonista selectivo del receptor β_2 tendrá una relación de selectividad β_2/β_1 , de al menos, 123.

La afinidad de varios agentes activos por los receptores β_2 y β_1 -adrenérgicos puede determinarse evaluando tejidos y/o subtipos de células que contienen preferentemente receptores β_2 (por ejemplo, proceso ciliar de conejo, hígado de rata, plexo coroideo o pulmón de gato), tejidos que contienen una mayoría de receptores β_1 (por ejemplo, corazón de gato y conejillo de indias) y tejidos que contienen una mezcla (por ejemplo, tráquea de conejillo de indias). Los métodos para determinar la selectividad de unión relativa para estos diferentes tipos de tejidos se encuentran ampliamente divulgados (O'Donnell SR, Wanstall, JC. *Life Sciences* **1980**, 8: 671-677; Nathanson JA. *Science* (Washington, DC, United States), **1979**, 204(4395): 843-4; Nathanson JA. *Life Sciences*, **1980**, 26(21): 1793-9; Minneman KP, Hegstrand LR, Molinoff PB. *Molecular Pharmacology*, **1979**, 16(1): 21-33; Minneman KP, Hegstrand LR, Molinoff PB. *Molecular Pharmacology*, **1979**, 16(1): 34-46; Minneman KP, Hedberg A, Molinoff PB. *Journal of Pharmacology*

and *Experimental Therapeutics*, **1979**, 211(3): 502-8)

En particular, el compuesto experimental ICI-118.551 (fórmula II, *eritro*-D,L-1(metilinden-4-iloxi)-3-isopropylaminobutan-2-ol) tiene una relación de selectividad β_2/β_1 de, al menos, 123 (O'Donnell SR, Wanstall JC. *Life Sciences*, **1980**, 27(8): 671-7; Bilski AJ, Halliday SE, Fitzgerald JD, Wale JL. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **1983**, 5(3): 430-7).



Entre otras aplicaciones, el compuesto ICI-118.551 (EP0003664A1) ha sido utilizado con anterioridad en los estudios de melanoma metastásico (Kokolus KM, Zhang Y, Sivik JM, Schmeck C, Zhu J, Repasky EA, et al. *Oncoimmunology*, **2017**, 7 (3): e1405205), glioblastoma (WO2020120656), recuperación de la barrera cutánea y reducción de la hiperplasia epidérmica (Denda M, Fuziwara S, Inoue K. *Journal of Investigative Dermatology*, **2003**, 121, 1:142-148), así como en los estudios de eficacia oncológica preclínica de distintos tipos de cánceres (Darcansoy Iseri O, Sahin FI, Terzi YK, Yurtcu E, Erdem SR, Sarialioglu F. *Pharm Biol*, **2014**, 52(11): 1374–138; Cuesta AM, Albiñana V, Gallardo-Vara E, Recio-Poveda L, de Rojas-P I, Villar Gómez de Las Heras K, Aguirre, DT, Botella, LM. *Scientific Reports*, **2019**, 9:10062).

Otras potenciales aplicaciones de los antagonistas adrenérgicos β_2 -selectivos incluyen los tratamientos de glaucoma (US4652586) eczemas y heridas de la piel (Pawar M. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2021**, 84:e125-6; Le Provost GS, Pullar CE. *Journal of Investigative Dermatology*, **2015**, 135(1): 279-288; Jia S, Wang X, Wang G, Wang X. *Medicinal Research Reviews*, **2024**, 44(1): 422-452, fibrosis pulmonar (Wan R, Wang L, Duan Y. et al. *Cell. Death. Discov.* **2023**, 9: 407), y hemangioma infantil (Kowalska M, Dębek W, Matuszczak E. *Journal of Clinical Medicine*. **2021**; 10(20):4631).

En el estado del arte se han identificado otros compuestos antagonistas selectivos

del receptor β_2 -adrenérgico, pero ninguno presenta una afinidad tan alta como el bloqueador prototípico de los receptores adrenérgicos β_2 ICI-118.551. Aunque uno de los nuevos compuestos era más selectivo para los receptores adrenérgicos β_2 , la mayoría ellos eran agonistas inversos para la señalización de β_2 -adrenoceptor-cAMP, y uno de ellos mostraba la actividad de un agonista parcial y otro la de un antagonista neutro (Jillian G. Baker. *British Journal of Pharmacology* (**2005**) 144, 317–322; Hothersall, J. D.; Black, J.; Caddick, S.; Vinter, J. G.; Tinker, A.; Baker, J. R.. *Br. J. Pharmacol.* **2011**, 164, 317–331).

- El compuesto experimental ICI-118.551 (Hollman KI, Doza, VA, Porter Je. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **2005**, 314 (2): 461-7; Summerhill S, Stroud T, Nagendra R, Perros-Huguet C, Trevethick M. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, **2008**, 58 (3): 189–97) es actualmente el único antagonista de los receptores adrenérgicos β_2 que combina potencia y selectividad para este receptor (Bilski AJ, Halliday SE, Fitzgerald JD, Wale JL. *J Cardiovasc. Pharmacol.* **1983**, 5(3): 430–437; Baker JG. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, 144: 317–322). Posee una potencia y selectividad hasta el momento insuperables debido a su capacidad para disminuir las respuestas máximas alcanzables por el agonista β_2 , que adicionalmente, se une al subtipo β_2 con al menos 100 veces más afinidad que a los subtipos β_1 o β_3 , que son los otros dos subtipos conocidos del receptor adrenérgico beta (Mauriège P, De Pergola G, Berlan M, Lafontan M. *Journal of Lipid Research*, **1988**, 29 (5): 587–601).

- No obstante, su perfil farmacológico es complejo, ya que incluye agonismo en la señalización del β_2 - adrenoceptor-Gs (Azzi M, Charest PG, Angers S, Rousseau G, Kohout T, Bouvier M et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **2003**, 100: 11406–11411; Baker JG, Hall IP, Hill SJ. *Mol. Pharmacol.* **2003**, 64: 1357–1369), agonismo en el β_2 -adrenoceptor-Gi (Gong H, Sun H, Koch WJ, Rau T, Eschenhagen T, Ravens U et al. *Circulation*, **2002**, 105: 2497–2503), activación de la señalización de MAPK, bloqueo de canales iónicos (Teixeira CE, Baracat JS, Zanesco A, Antunes E, De NG.. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, 309: 587–593), estimulación funcional de canales de potasio (Ozkan MH, Uma S. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **2018**, 122:570-576) y una acción antiapoptótica directa (Mikami M, Goubaeva F, Song JH, Lee HT, Yang J. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, 589:14–21). Por lo tanto, los efectos observados en estudios experimentales o clínicos con ICI-118,551 podrían

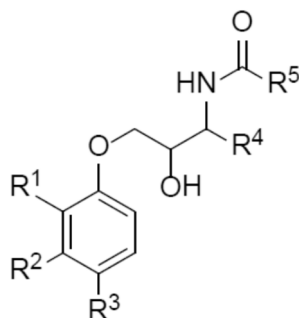
estar influenciados por mecanismos adicionales al simple bloqueo del receptor β_2 -adrenérgico. Adicionalmente, otro inconveniente de ICI-118.551 es su metabolismo extensivo en el hígado, que produce derivados menos selectivos y potencialmente cancerígenos, lo que lo hace inadecuado para estudios *in vivo* o clínicos (Fitzgerald JD. *Cardiovasc. Drugs. Ther.*, **1991**, 5: 561–576).

Por otra parte, en la presente invención se ha hallado que ICI-118-551 presenta afinidad por los receptores α -adrenérgicos, por lo que puede influir sobre los procesos fisiológicos regulados por estos receptores α -adrenérgicos, como la presión arterial.

Por todo lo anterior, es deseable el desarrollo de otros compuestos antagonistas selectivos del receptor β_2 -adrenérgico con elevada selectividad ($\beta_2 \gg \beta_1$ y $\beta_2 \gg \alpha$), con potencial para sus usos en patologías relacionadas con los procesos angiogénicos, como el hemangioma, y reparación de heridas, y el tratamiento y/o prevención de enfermedades oncológicas, como el glioblastoma. Este perfil farmacológico los posiciona ventajosamente para el desarrollo de una familia de nuevos fármacos, cubriendo potenciales necesidades clínicas no cubiertas en el mercado actual de la salud humana en nichos de mercado de elevado impacto x.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Se ha llevado a cabo la síntesis química de nuevas amidas derivadas de 1-ariloxi-3-aminobutan-2-oles (Fórmula I), empleando para ello la reacción de formación de una amida mediante reacción con un derivado de ácido carboxílico. Dichos compuestos, no descritos con anterioridad, poseen elevada selectividad como antagonistas selectivos del receptor β_2 -adrenérgico y, a diferencia del compuesto ICI-118.51, carecen de efecto sobre los receptores α -adrenérgicos.



I

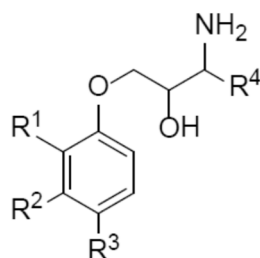
donde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 representan cadenas alquílicas, alicíclicas o carbocíclicas, de 1 a 4 átomos de carbono.

R^5 representa una cadena alquílica, alicíclica o carbocíclica, de 1 a 7 átomos de carbono, que presenta ramificación en sus átomos de carbono α o β .

Los compuestos de la fórmula I poseen un esqueleto común con 2 átomos de carbono asimétricos, a saber, los del grupo -CHOH- y el grupo -CHR⁴-, y que, por lo tanto, puede existir en dos formas diastereoisoméricas racémicas, las formas *treo* y *eritro*, y cuatro formas ópticamente activas, siendo éstas los isómeros (+) y (-) de cada una de las formas racémicas. Por otra parte, pueden presentar quiralidad adicional en R^5 . Debe entenderse que esta invención abarca cualquiera de estas formas isoméricas que poseen una actividad antagonista selectiva del receptor β_2 -adrenérgico tal como se ha definido anteriormente, siendo una cuestión de conocimiento general común cómo se puede aislar cualquier isómero particular y cómo se puede medir cualquier actividad selectiva de bloqueo del receptor β_2 -adrenérgico que pueda poseer.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I que consiste en hacer reaccionar 1-ariloxi-3-aminobutan-2-oles de fórmula III con un ácido carboxílico, empleando para ello agentes de acoplamiento peptídico, o bien mediante reacción con anhídros de ácido o cloruros de ácido.



III

La invención tiene aplicaciones en Biomedicina, en los sectores farmacéutico y veterinario, así como en cosmética. Se pueden obtener formulaciones efectivas para su aplicación tópica.

Otro objeto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende uno o más compuestos de formula I, tal y como se ha definido anteriormente para su uso en reparación de heridas, en el tratamiento de hemangiomas y en el tratamiento y/o prevención de enfermedades oncológicas como el glioblastoma. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende al menos un excipiente y/o al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de formula I de la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a un sujeto por vía oral, intravenosa, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, pomadas o gotas), bucal, como aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando preferentemente por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, los compuestos o las composiciones de la invención pueden administrarse a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Entre las ventajas de la presente invención se encuentran ventajas a nivel de producción, por ser compuestos de síntesis química, la cual se ha optimizado en el laboratorio, manteniendo los lotes de producto idénticas propiedades de solubilidad, estabilidad y características reproducibles. Dicha optimización debe derivar en ventajas tanto de índole económica, siendo más económica la síntesis que la obtención a partir de productos naturales, como de rapidez en la producción de los compuestos. Las dosis utilizadas en los ensayos en célula y tejido muestran que se requiere muy poca cantidad de producto para obtener el efecto deseado, y a dicha dosis no se ha observado efecto tóxico en las células analizadas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1. Capacidad antagonista.

El compuesto SR6MA (A, C) produce un antagonismo más eficaz que SR6M (B, D) sobre las relajaciones inducidas por el agonista selectivo β_2 -adrenérgico, salbutamol en segmentos aórticos de rata precontraídos con fenilefrina (PE). Los

datos se expresan como la media $\pm$ SEM del porcentaje de relajación (A, B) o del área bajo la curva (AUC) del porcentaje de relajación (C, D). n indica el número de animales. ** indica una $p < 0.01$ y *** una $p < 0.001$ vs. vehículo por un ANOVA de dos factores. † indica $p < 0.05$ por un test de Mann-Whitney.

5

Figura 2. Selectividad.

El compuesto SR6MA no ejerce influencia sobre las relajaciones inducidas por el agonista selectivo β_1 -adrenérgico, dobutamina, ni en segmentos aórticos (A) ni en segmentos de arteria mesentérica (B) de rata precontraídos con fenilefrina (PE). Los datos se expresan como la media $\pm$ SEM del porcentaje de relajación; n indica el número de animales.

10

Figura 3. Comparación con compuestos de referencia respecto a la contracción inducida por el agonista α -adrenérgico.

El antagonista β_2 -adrenérgico de referencia, ICI118551, inhibe significativamente la contracción inducida por el agonista α -adrenérgico, fenilefrina en segmentos aórticos de rata mientras que el compuesto SR6MA a la misma concentración no ejerce efecto significativo sobre dichas respuestas. Los datos se expresan como la media $\pm$ SEM del porcentaje de contracción de la respuesta máxima inducida por 125 mM de K^+ (A) o el área bajo la curva (AUC) (B) de este porcentaje de contracción. n indica el número de animales. *** indica una $p < 0.001$ vs. vehículo por un ANOVA de dos factores. † indica $p < 0.05$ por un ANOVA de un factor seguida de un test de Holm-Sidak para comparaciones múltiples.

20

Figura 4. Comparación con compuestos de referencia respecto a la viabilidad de las células U87MG, T98G.

Efecto del ICI 118.551 y el SR6MA en la viabilidad (72 horas) de las células U87MG, T98G (líneas celulares de glioma humano) en medio con 0,5% de suero fetal bovino, según lo determinado por la prueba MTT. El 100 % de proliferación se representa como valor 1: análisis estadístico (media $\pm$ SEM; $n = 3$ experimentos con triplicados). *** $p < 0,005$ frente al grupo control tratado con vehículo, mediante ANOVA de una vía seguido de comparaciones múltiples de Dunnett.

30

Figura 5. Comparación con compuestos de referencia respecto a la cicatrización por

35

rascado de las células U87MG, T98G.

El ICI-118.551 y el SR6MA inhiben la movilidad celular *in vitro*. (A). Se muestran imágenes representativas del ensayo de cicatrización por raspado de células T98 tratadas con 10 uM de ICI o SR6MA. Se tomaron imágenes a día 0, 1, 2, 4, y 6 una vez producida la herida. A continuación, se midió el tamaño de la herida y se calculó la cicatrización de la herida en consecuencia tras la normalización con respecto al tamaño original en d0 mostrando que el bloqueo de los receptores β deteriora significativamente la migración de las células endoteliales. Barra de la escala= 400 μ m (B) Muestra imágenes representativas del ensayo de cicatrización. Se muestra la media $\pm$ SEM de triplicados experimentos independientes. **p<0,01, ***p<0,001, (ANOVA de una vía).

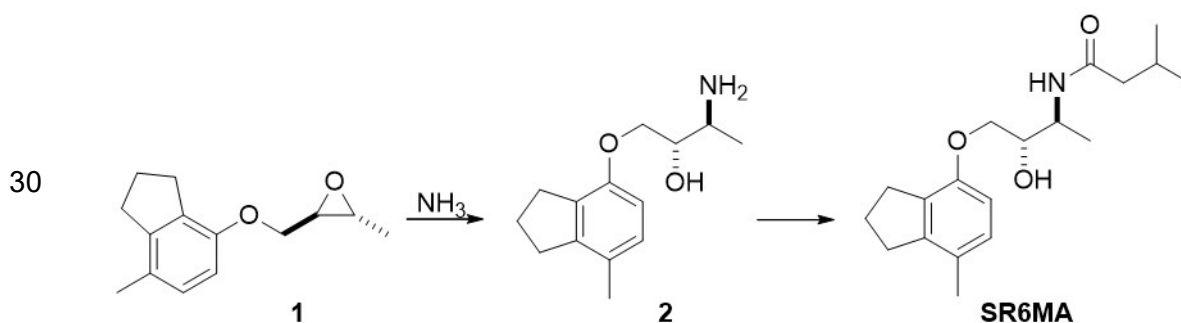
REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCIÓN

15 La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, los cuales no
pretenden ser limitativos de su alcance.

Ejemplo 1.

20 Este ejemplo se refiere a un método de obtención de un compuesto (SR6MA) incluido de Fórmula I a partir de un compuesto de Fórmula III.

En primer lugar, se prepara el material de partida *trans*-2,3-epoxi-1-(7-metilindan-4-iloxi)butano (**1**) siguiendo el procedimiento descrito en la patente EP0003664. Para
25 obtener el compuesto **2** (*treo*-3-Amino-1-[(7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]butan-2-ol)



Se disuelve el compuesto **1** (100 mg) en 5 mL de una disolución 7 M de NH₃ en MeOH.
35 La mezcla se calienta a 70 °C en un tubo cerrado durante 50 h. Tras evaporación, la

mezcla se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano – acetato de etilo, 8:2). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.12-4.16 (m, 2H), 3.97-4.06 (m, 1H), 2.79-2.93 (m, 4H), 2.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.03-2.14 (m, 4H), 1.62 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm.

5 ¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 152.9 (C), 145.2 (C), 131.7 (C), 128.1 (C), 127.0 (C), 109.7 (CH), 74.1 (CH), 68.9 (CH₂), 58.1 (CH), 32.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 24.6 (CH₂), 20.5 (CH₃), 18.5 (CH₃) ppm. ESI MS: 236.1650 [M+1].

Posteriormente, sobre una disolución de **2** (60 mg) en THF anhidro (1 mL) se añaden sucesivamente diciclohexilcarbodiimida (DCC, 60 mg), diisopropiletilamina (DIPEA, 44 mg), y ácido 3-metilbutanoico (27,5 mg). La mezcla se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Tras filtración y evaporación, se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano – acetato de etilo 65:35) para obtener *treo*-N-[3-Hidroxi-4-((7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)butan-2-il]-3-metilbutanamida (**SR6MA**)

10

15

Ejemplo 2.

Este ejemplo se refiere a una variante del método de obtención de un compuesto (**SR6MA**) descrito en el ejemplo 1.

20

En este caso, sobre una disolución de **2** (60 mg) en THF anhidro (1 mL) se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (DIPEA, 44 mg) y cloruro de 3-metilbutanoilo (32.35 mg). La mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Tras filtración y evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano – acetato de etilo 65:35). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.19-4.29 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 3H), 2.79-2.92 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.02-2.15 (m, 5H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 173.0 (C), 153.0 (C), 145.2 (C), 131.5 (C), 128.1 (C), 126.9 (CH), 109.5 (CH), 72.4 (CH), 69.6 (CH₂), 48.1 (CH), 46.3 (CH₂), 32.0 (CH₂), 26.4 (CH), 24.6 (CH₃), 22.6 (CH₂), 22.5 (CH₃), 18.5 (CH₃), 15.8 (CH₃) ppm. ESI MS: 320.2226 [M+1].

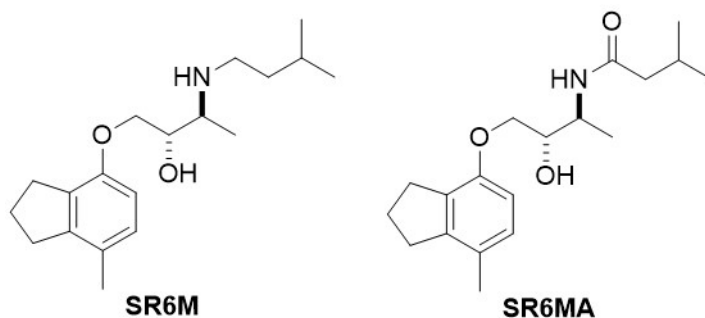
25

30

Ejemplo 3.

35 Este ejemplo se refiere a la capacidad antagonista por el receptor β₂-adrenérgico.

La capacidad de antagonizar el receptor β_2 -adrenérgico de los compuestos de Fórmula I se evidencia con el ejemplo del compuesto SR6MA que es eficaz inhibiendo las relajaciones producidas por un agonista selectivo de los receptores β_2 -adrenérgicos, salbutamol, en la aorta de rata.



El compuesto SR6MA a una concentración de 3 $\mu\text{mol/L}$ antagoniza eficazmente la relajación inducida por salbutamol (10 nmol/L a 100 $\mu\text{mol/L}$) en la aorta de rata (Figura 1A). La presencia de un grupo funcional amida en la estructura supone una ventaja farmacológica ya que el compuesto SR6M, que no presenta dicha amida, es menos eficaz en antagonizar las relajaciones inducidas por salbutamol en la aorta de rata (Figura 1B). Esto se evidencia al cuantificar las respuestas como el área bajo la curva (AUC) de la relajación a salbutamol, un parámetro que solo es significativamente reducido por el compuesto SR6MA (3 $\mu\text{mol/L}$) (Figura 1C) pero no por SR6M a la misma concentración (Figura 1D).

Ejemplo 4.

Este ejemplo se refiere a la selectividad de los compuestos de la invención como antagonistas β_2 -adrenérgicos.

La capacidad antagonista de receptores β -adrenérgicos del compuesto de Fórmula I, SR6MA, es selectiva del subtipo β_2 -adrenérgico respecto al β_1 -adrenérgico ya que a una concentración de 10 $\mu\text{mol/L}$ no produce alteraciones de la respuesta de relajación inducida por el agonista selectivo de los receptores β_1 -adrenérgicos, dobutamina (10 nmol/L a 10 $\mu\text{mol/L}$) en la aorta de rata (Figura 2A) ni en la arteria mesentérica de rata (Figura 2B).

Ejemplo 5

En este ejemplo se comparan los compuestos de la invención con el compuesto de referencia ICI-118.551 en relación a sus respuestas inducidas por el agonista de los receptores α -adrenérgicos.

La presente invención supone una ventaja sobre el compuesto considerado referente como antagonista de los receptores β_2 -adrenérgicos, ICI-118.551, ya que dicho compuesto, a la misma concentración que el compuesto de Fórmula I, SR6MA (10 $\mu\text{mol/L}$), ejerce un efecto inhibitorio sobre las respuestas inducidas por el agonista de los receptores α -adrenérgicos, fenilefrina, en la aorta de rata mientras que SR6MA no afecta dichas respuestas (Figura 3A). Esta ventaja de selectividad frente a receptores α -adrenérgicos respecto a ICI118551 se refrenda al cuantificar las respuestas contráctiles como el AUC de la contracción (Figura 3B).

Ejemplo 6

Se comparan los compuestos de la invención con el compuesto de referencia ICI-118.551 en relación a su actividad antitumoral.

La presente invención muestra que el fármaco SR6MA, un antagonista selectivo de los receptores β_2 -adrenérgicos, presenta una potente actividad antitumoral frente a las líneas celulares de glioblastoma U87MG y T98G, ambas utilizadas ampliamente en estudios farmacológicos sobre el cáncer cerebral y los factores moleculares que contribuyen a él. (Figura 4). SR6MA presenta una actividad antitumoral en los modelos celulares en el rango bajo de concentraciones micromolares (1 y 5 μM), siguiendo un protocolo estándar de ensayo de viabilidad celular (Aguado T, Romero-Revilla JA, Granados R, Campuzano S, Torrente-Rodríguez RM, Cuesta ÁM, Albiñana V, Botella LM, Santamaría S, García-Sanz JA, Pingarrón JM, Sánchez-Sancho F, Sánchez-Puelles *JM.et al Sci Rep.* **2019** Aug 15;9(1):11916). Esta actividad en líneas tumorales convierte a SR6MA en una molécula con elevado potencial en cánceres cerebrales por su potencial antineoplásico y bien estudiado mecanismo de acción. Asimismo, la actividad de SR6MA frente a estos dos importantes modelos celulares de glioblastoma es equiparable al precursor estructural del que se origina, el ICI-118.551

(PCT/EP2019/084822) que se ha utilizado como referencia en este estudio.

Ejemplo 7

- 5 En este ejemplo se comparan los compuestos de la invención con el compuesto de referencia ICI-118.551 en relación con el ensayo de cicatrización de heridas.

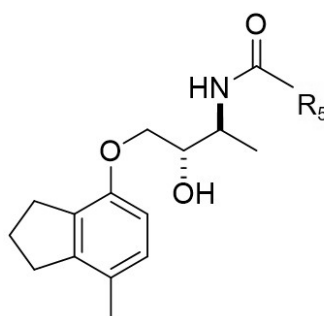
El ensayo de cicatrización de heridas es un ensayo primario sencillo para medir la migración celular bidimensional. Se genera un espacio artificial en una monocapa
 10 de células confluentes y se rastrea el movimiento celular (no proliferación) mediante microscopía u otras imágenes (Lane, R., Simon, T., Vintu, M. *et al. Commun Biol* **2**, 315 (2019). <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0560-x>). Dado que la migración celular tiene lugar a lo largo de numerosos procesos fisiológicos, se ha estudiado en una gran variedad de contextos farmacológicos para el estudio
 15 desde lesiones tisulares, cicatrización de heridas, generación de vasos sanguíneos (proceso de angiogénesis) y metástasis del cáncer, entre otros. Los estudios de esta invención se basan en el ensayo con una monocapa celular de la línea de glioblastoma T98G. El cultivo confluyente se separó con una punta T-200 para hacer las heridas en la monocapa celular. A continuación, se lavaron los restos celulares
 20 con PBS y medio completo fresco suplementado con DMSO (vehículo control), se adicionaron los fármacos SR6MA o ICI-118.551 (10 μ M final). La migración de células malignas a la zona denudada se monitorizó después de la herida a diferentes intervalos (Figura 2). Se tomaron imágenes con una cámara digital Olympus y se utilizó el programa ImageJ (NIH, Bethesda, MD, EE.UU.) para
 25 cuantificar el proceso de cicatrización de la herida. El fármaco **SR6MA** inhibiría significativamente el proceso de reparación de la herida (en adelante WH, de *wound healing*) en las condiciones experimentales utilizadas (Figura 5).

SR6MA muestra una diferencia muy significativa de potencia en la inhibición de la
 30 reparación de la herida, desde muy al inicio del proceso, cuando se compara con el fármaco ICI-118.551 y con respecto al control con vehículo. Por lo tanto, SR6MA inhibe el proceso de movilidad celular, en los modelos utilizados, desde tiempos tempranos de la incubación en el ensayo de WH, sugiriendo una indicación terapéutica relacionada con la potencial anti-metastásico en procesos
 35 oncológicos. SR6MA muestra una diferencia muy significativa de potencia en la

inhibición de la reparación de la herida, desde muy al inicio del proceso, cuando se compara tanto con el fármaco de referencia ICI-118.551 como con respecto al control con vehículo.

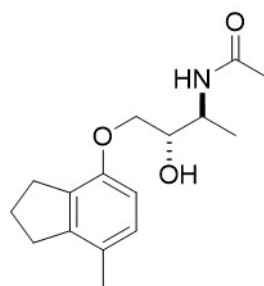
5 Ejemplo 8.

En este ejemplo se muestran compuestos de fórmula IV como caso particular del a fórmula general I, obtenidos según el procedimiento descrito.



Fórmula IV

treo-N-((2S,3S)-3-hidroxi-4-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxy)butan-2il)acetamida
(compuesto **3**).



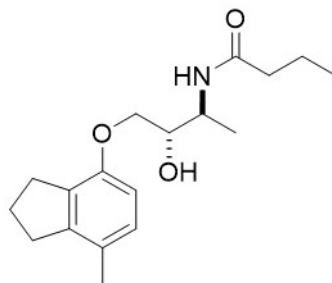
3

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.24-5.32 (m, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 4.17-4.22 (m, 2H), 2.77-2.91 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.00-2.14 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 170.3 (C), 153.0 (C), 145.2 (C), 131.9 (C), 128.0 (C), 126.9 (CH), 109.5 (CH), 75.0 (CH), 66.5 (CH₂), 55.2 (CH), 32.1 (CH₂), 30.5 (CH₂), 24.6 (CH₂), 21.0 (CH₃), 20.9 (CH₃), 18.6 (CH₃) ppm.

treo-N-((2S,3S)-3-hidroxi-4-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxy)butan-2-il)butiramida (compuesto 4).

5



10

4

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08-4.13 (m, 2H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 2.79-2.92 (m, 4H), 2.66 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 2H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.05-1.17 (m, 3H) ppm.

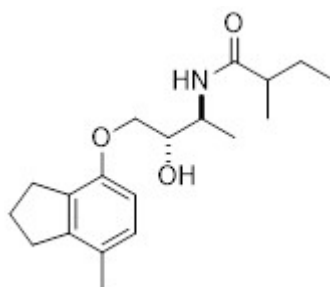
15

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ 172.5 (C), 153.0 (C), 145.3 (C), 131.6 (C), 128.1 (C), 127.0 (CH), 109.6 (CH), 73.3 (CH), 69.0 (CH_2), 49.3 (CH), 34.1 (CH_2), 32.0 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.1 (CH_3), 24.6 (CH_2), 18.6 (CH_3), 18.5 (CH_3) ppm.

20

treo-N-((2S,3S)-3-hidroxi-4-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxy)butan-2-il)-2-metilbutanamida (compuesto 5).

25



30

5

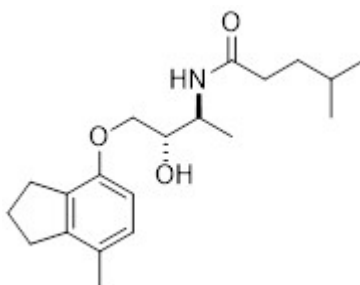
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.96-6.05 (s, 1H), 3.94-4.01 (m, 4H), 2.76-2.95 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.03-2.15 (m, 3H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (td, J = 7.1, 1.7 Hz, 3H) ppm.

35

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ 177.0 (C), 153.0 (C), 145.2 (C), 131.3 (C), 128.1 (CH), 126.8 (C), 109.5 (CH), 72.5 (CH), 69.6 (CH_2), 49.2 (CH), 48.0 (CH), 43.4 (CH), 34.0 (CH_2), 32.0 (CH_2), 30.0 (CH_2), 27.5 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.5 (CH_2), 18.5

(CH₃), 17.7 (CH₃), 17.6 (CH₃), 15.8 (CH₃), 15.7 (CH₃), 12.1 (CH₃), 12.0 (CH₃) ppm.

treo-N-((2S,3S)-3-hidroxi-4-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxy)butan-2-il)-4-metilpentanamida (compuesto 6).

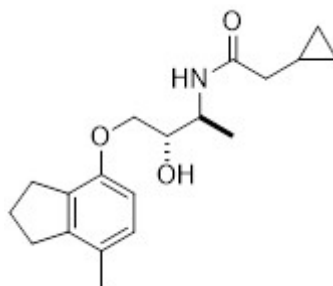


6

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.18-4.30 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 3H), 2.78-2.94 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.01-2.14 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 3H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 6H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 173.9 (C), 153.0 (C), 145.2 (C), 131.5 (C), 128.1 (C), 126.9 (CH), 109.4 (CH), 72.5 (CH), 69.6 (CH₂), 48.2 (CH), 35.0 (CH₂), 34.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.0 (CH₂), 28.0 (CH), 24.5 (CH₂), 22.4 (CH₃), 22.4 (CH₃), 18.5 (CH₃), 15.8 (CH₃) ppm.

treo-2-cyclopropyl-N-((2S,3S)-3 hidroxi-4-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxy)butan-2-il)acetamida (compuesto 7).



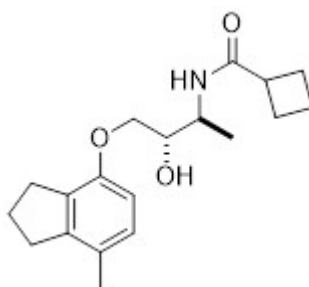
7

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.11-4.32 (m, 1H), 3.94-4.11 (m, 3H), 2.76-2.94 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01-2.14 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88-1.03 (m, 1H), 0.55-0.64 (m, 2H), 0.14-0.22 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ 173.0 (C), 153.0 (C), 145.2 (C), 131.6 (C), 128.1 (C),

126.9 (CH), 109.5 (CH), 72.6 (CH), 69.7 (CH₂), 48.2 (CH), 41.6 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.0 (CH₂), 24.6 (CH₃), 18.6 (CH₃), 15.8 (CH₂), 7.3 (CH₂), 4.7 (CH) ppm.

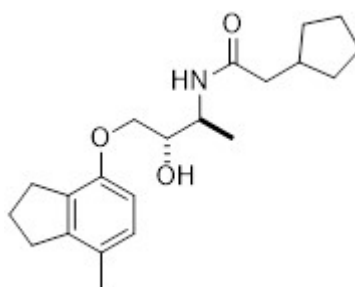
treo-N-((2S,3S)-3- hidroxi-4-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxy)butan-2-il)ciclobutanarboxamida (compuesto **8**).

**8**

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.24-5.32 (m, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 4.10-4.24 (m, 2H), 3.10-3.25 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 2.78-2.90 (m, 4H), 2.15-2.34 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.86-2.12 (m, 4H), 2.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01-2.14 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ 174.7 (C), 153.0 (C), 145.2 (C), 131.9 (C), 128.0 (C), 126.8 (CH), 109.4 (CH), 74.6 (CH), 66.5 (CH₂), 55.3 (CH), 38.2 (CH), 32.1 (CH₂), 29.8 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.3 (CH₂), 24.6 (CH₃), 20.8 (CH₂), 18.6 (CH₂), 18.6 (CH₃) ppm.

2-cyclopentyl-N-((2S,3S)-3- hidroxi-4-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxy)butan-2-il)acetamida (compuesto **9**).

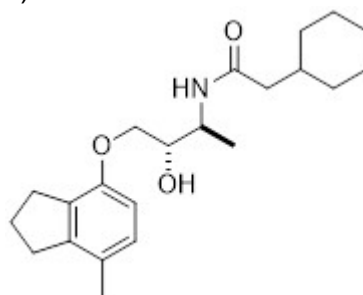
**9**

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.03 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.21-3.97 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.80 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.60-1.35 (m, 8H), 1.56-1.46 (m, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ 175.5 (C), 155.9 (C), 144.0 (C), 130.8 (C), 127.6 (C),

127.0 (CH), 109.2 (CH), 74.5 (CH), 68.7 (CH₂), 48.2 (CH), 41.7 (CH₂), 38.0 (CH), 31.2 (CH₂), 31.2 (CH₂), 30.7 (CH₂), 30.6 (CH₂), 25.9 (CH₂), 24.4 (CH₂), 24.4 (CH₂), 19.4 (CH₃), 13.5 (CH₃) ppm.

5 treo-2-cyclohexyl-N-((2S,3S)-3-hidroxi-4-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxy)butan-2-il)acetamida (compuesto **10**)

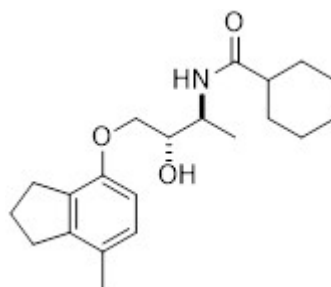


10

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.96-4.30 (m, 4H), 2.78-2.93 (m, 4H), 2.18-2.25 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.03-2.11 (m, 2H), 1.59-1.81 (m 8H), 0.93-1.33 (m, 6H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ 173.1 (C), 152.9 (C), 145.2 (C), 131.5 (C), 128.1 (C), 126.9 (CH), 109.4 (CH), 72.5 (CH), 69.5 (CH₂), 48.2 (CH), 41.9 (CH₂), 34.8 (CH), 33.9 (CH₂), 33.3 (CH₂), 33.2 (CH₂), 32.0 (CH₂), 31.1 (CH₂), 30.0 (CH₂), 25.7 (CH₂), 24.6 (CH₃), 18.6 (CH₃), 15.9 (CH₃) ppm.

25 treo-N-((2S,3S)-3- hidroxi-4-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxy)butan-2-il)ciclohexancarboxamida (compuesto **11**)



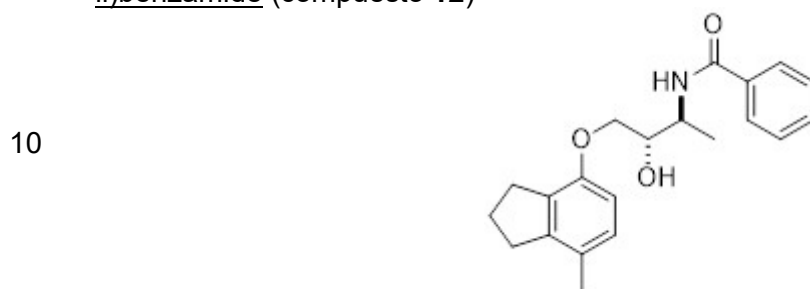
11

40 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.94-4.29 (m, 4H), 2.78-2.91 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.00-2.15 (m, 3H), 1.00-1.50 (m, 13H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 176.7 (C), 153.0 (C), 145.2 (C), 131.5 (C), 128.1 (C), 126.9 (CH), 109.4 (CH), 72.6 (CH), 69.6 (CH₂), 48.1 (CH), 45.7 (CH), 34.1 (CH₂), 32.0

(CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.1 (CH₂), 24.6 (CH₂), 18.5 (CH₃), 15.9 (CH₃) ppm.

5 *treo*-N-((2*S*,3*S*)-3- hidrox-4-((7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxy)butan-2-il)benzamida (compuesto **12**)



15

12

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.69-7.82 (m, 2H), 7.33-7.54 (m, 3H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (bs, 1H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.38-4.55 (m, 1H), 3.95-4.20 (m, 3H), 3.45 (bs, 1H), 2.71-2.93 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.96-2.11 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

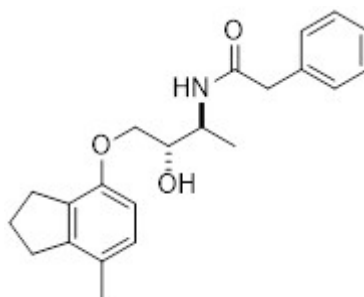
¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ 167.8 (C), 153.0 (C), 145.2 (C), 134.5 (C), 131.7 (CH), 131.6 (C), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (C), 109.6 (CH), 72.4 (CH), 69.8 (CH₂), 48.5 (CH), 34.0 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.0 (CH₂), 24.6 (CH₂), 18.5 (CH₃), 15.6 (CH₃) ppm.

25

treo-N-((2*S*,3*S*)-3- hidrox-4-((7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxy)butan-2-il)fenilacetamida (compuesto **13**)

30

35



13

40

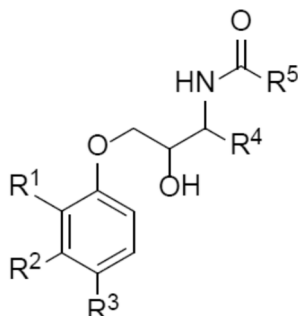
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.03 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 4.21-3.97 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 7.0, 6.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz): δ 173.1 (C), 152.9 (C), 145.2 (C), 131.5 (C), 128.1 (C), 126.9 (CH), 109.4 (CH), 72.5 (CH), 69.5 (CH_2), 48.2 (CH), 41.9 (CH_2), 34.8 (CH), 33.9 (CH_2), 33.3 (CH_2), 33.2 (CH_2), 32.0 (CH_2), 31.1 (CH_2), 30.0 (CH_2), 25.7 (CH_2), 24.6 (CH_3), 18.6 (CH_3), 15.9 (CH_3) ppm.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuestos derivados de N-(4-ariloxi-3-hidroxi-2-il)alcanamidas de
Fórmula general I

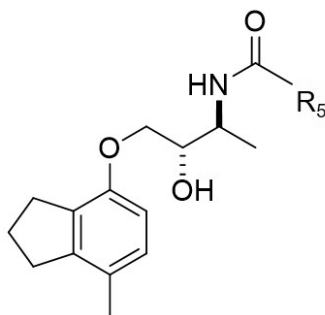
**Fórmula I**

donde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 representan cadenas alquílicas, alicíclicas o carbocíclicas, de 1 a 4 átomos de carbono.

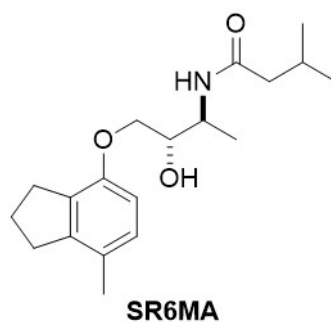
R^5 representa una cadena alquílica, alicíclica o carbocíclica, de 1 a 7 átomos de carbono, que presenta ramificación en sus átomos de carbono α ó β .

2. Compuestos derivados de N-(4-ariloxi-3-hidroxi-2-il)alcanamidas, según reivindicación 1, de fórmula general IV

**Fórmula IV**

3. Compuesto derivado de N-(4-ariloxi-3-hidroxi-2-il)alcanamidas, según reivindicación 2, de fórmula SR6MA

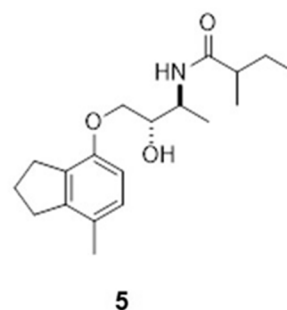
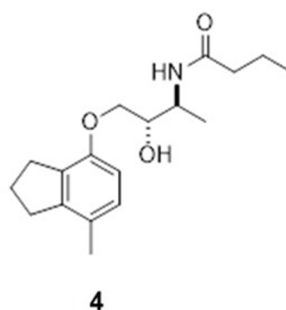
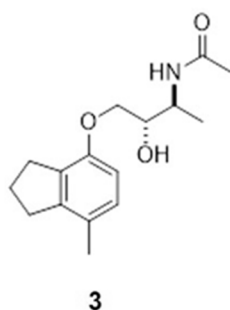
5



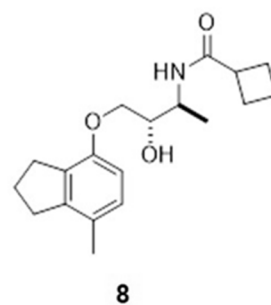
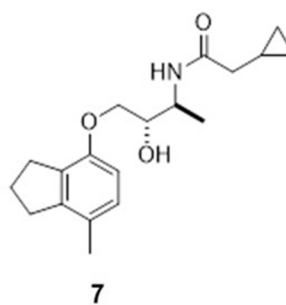
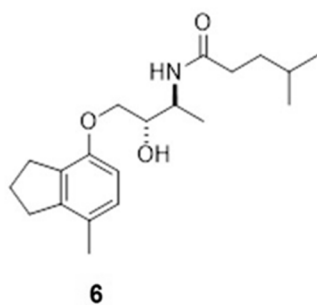
4. Compuestos derivados de N-(4-ariloxi-3-hidroxi-2-il)alcanamidas, según reivindicación 1, seleccionados entre los compuestos de fórmula 3 a 13.

10

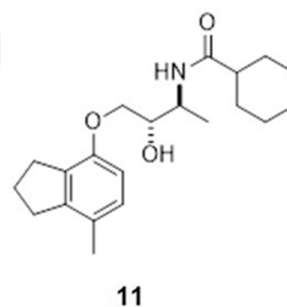
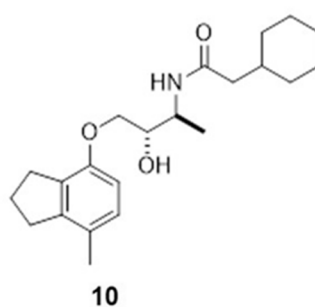
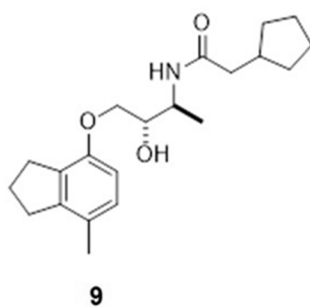
15



20



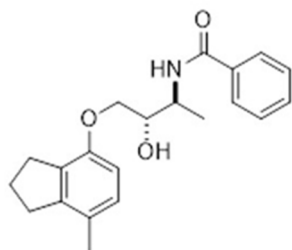
25



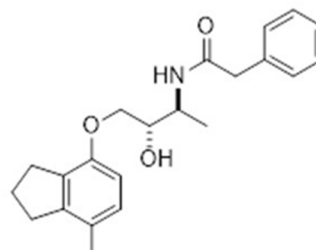
30

35

5



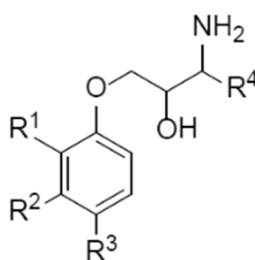
12



13

10

5. Procedimiento para preparar compuestos de Fórmula I que consiste en hacer reaccionar 1-ariloxi-3-aminobutan-2-oles de Fórmula III con un ácido carboxílico, empleando para ello agentes de acoplamiento peptídico, o bien mediante reacción con anhídros de ácido o cloruros de ácido.

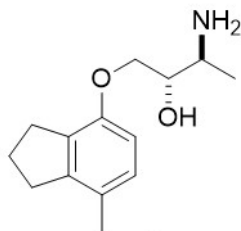


15

Fórmula III

6. Procedimiento, según reivindicación 4, para preparar el compuesto de fórmula SR6MA que comprende hacer reaccionar el compuesto 2 de Fórmula III con diciclohexilcarbodiimida, diisopropiletilamina, y ácido 3-metilbutanoico.

20



2

25

7. Procedimiento, según reivindicación 4, para preparar el compuesto de fórmula SR6MA que comprende hacer reaccionar el compuesto 2 de Fórmula III con

30

diisopropiletilamina y cloruro de 3-metilbutanoilo.

8. Compuestos derivados de N-(4-ariloxi-3-hidroxibutan-2-il)alcanamidas de Fórmula I, según reivindicación 1, para su uso como medicamento.
9. Compuestos derivados de N-(4-ariloxi-3-hidroxibutan-2-il)alcanamidas de Fórmula I, según reivindicación 1, como medicamento con actividad antagonista adrenérgica β_2 selectiva.
10. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I, según reivindicación 1, para su uso en reparación heridas.
11. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I, según reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de hemangiomas.
12. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I, según reivindicación 1, para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades oncológicas.
13. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I, según reivindicación 12, para uso en el tratamiento y/o prevención de glioblastoma.
14. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I, según reivindicaciones 10 a 13, caracterizado por que se administra por vía oral, intravenosa, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, pomadas o gotas), bucal, como aerosol oral o nasal.

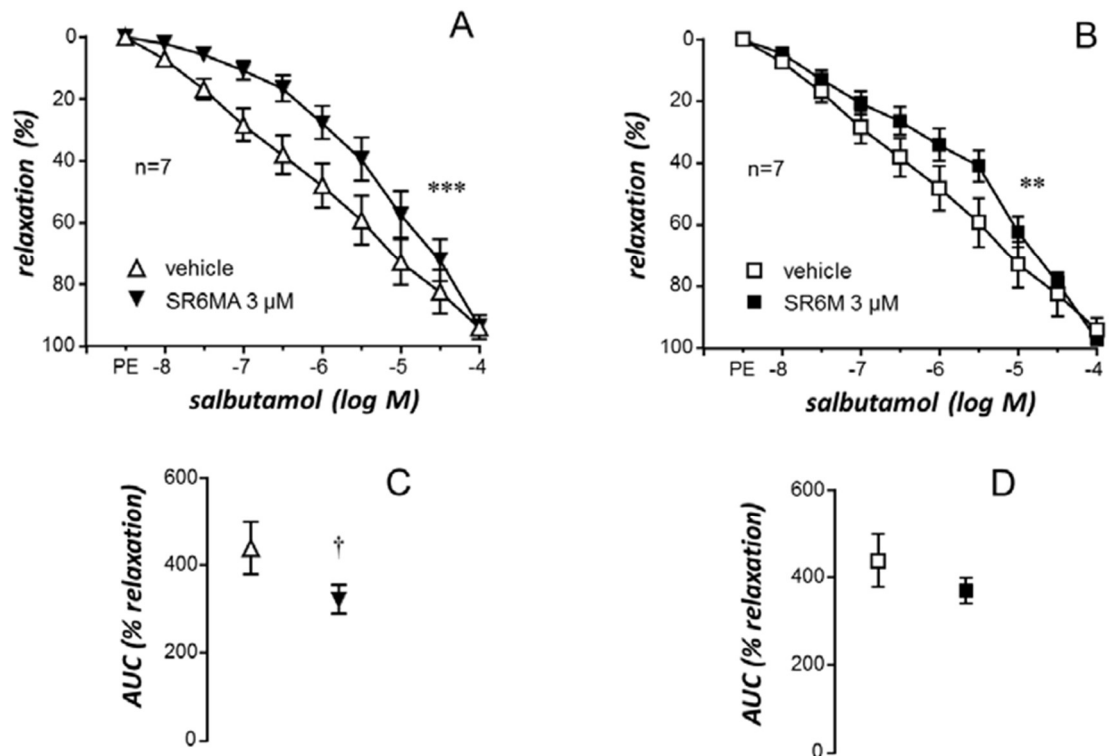


Figure 1

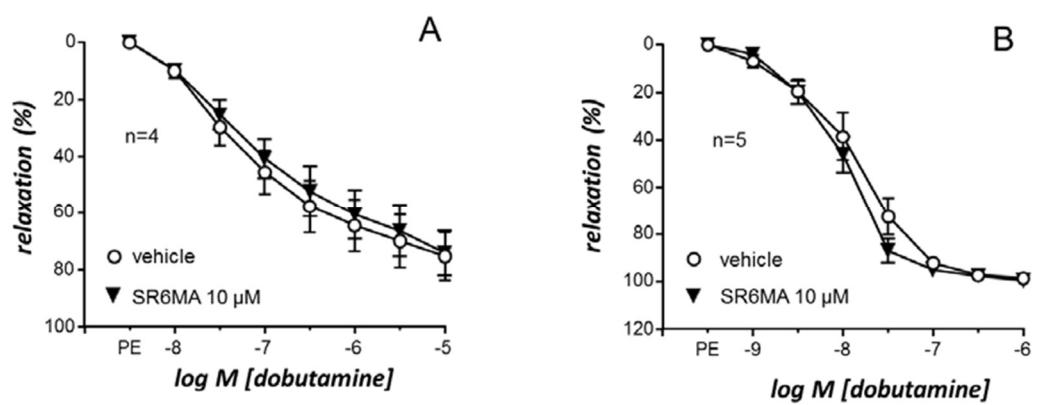


Figure 2

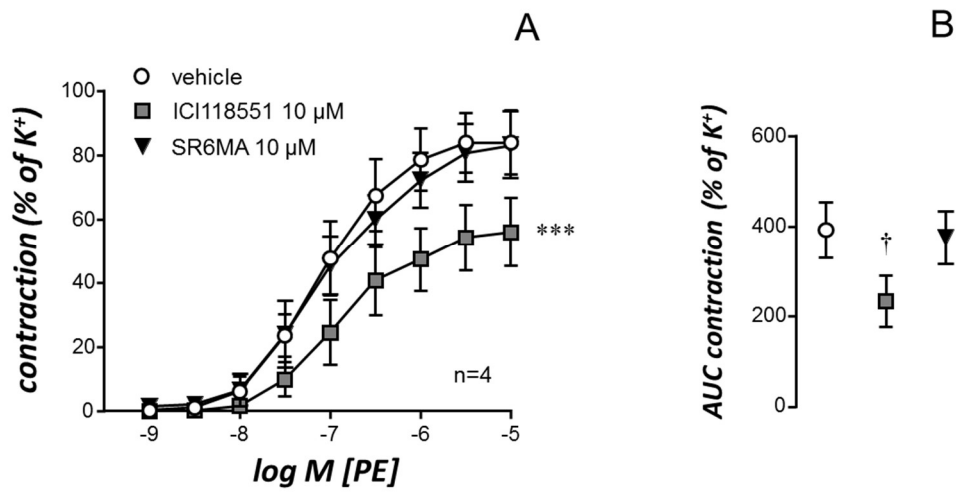


Figura 3

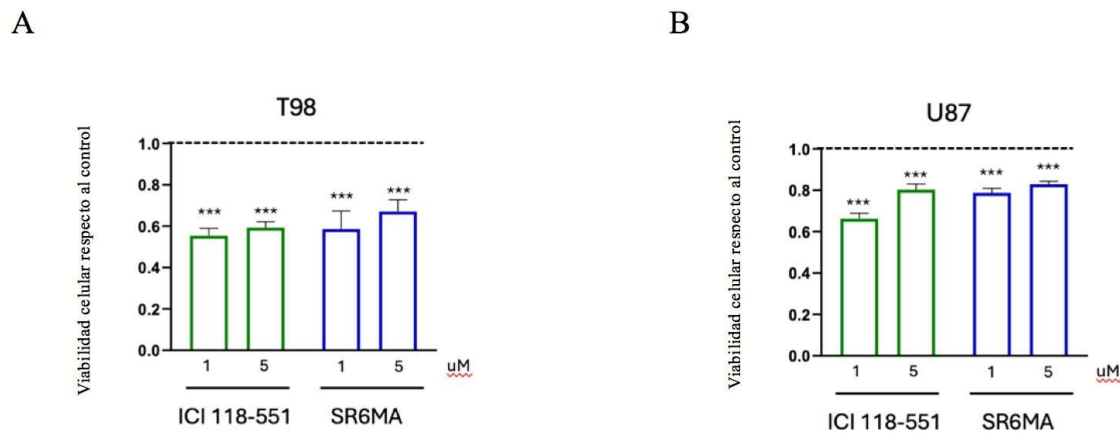


Figura 4

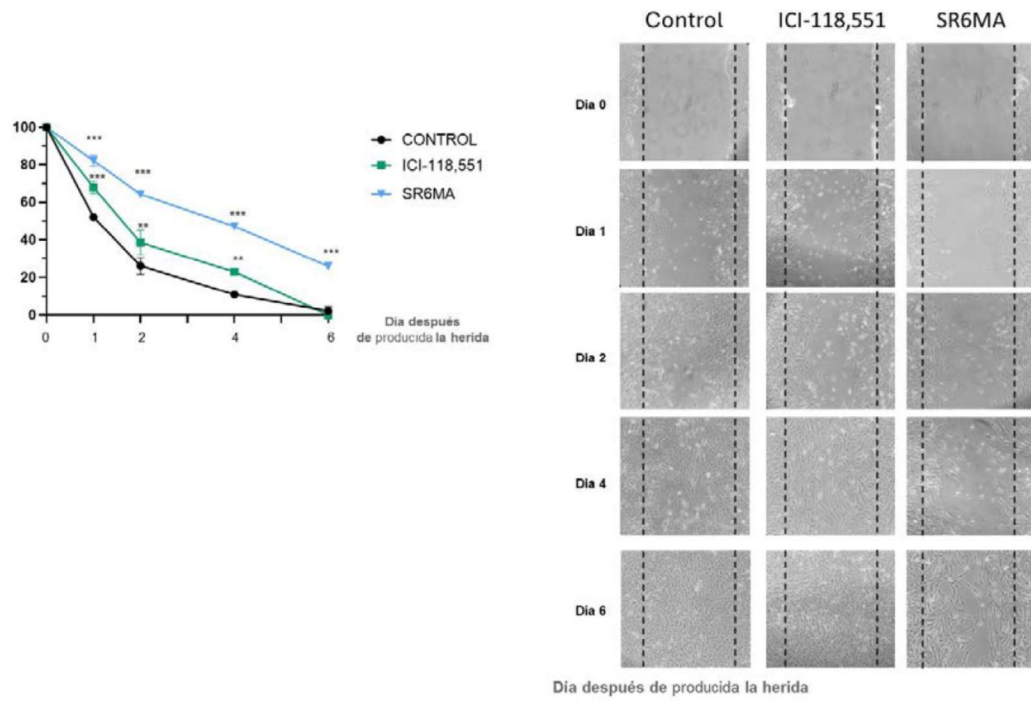


Figura 5



- 21 N.º solicitud: 202530457
- 22 Fecha de presentación de la solicitud: 27.05.2025
- 32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X, D	EP 0003664 B1 (ICI LTD) 17/02/1982, página 2 línea 20-línea 43, página 3 línea 59-línea 61 y ejemplo 6.	1, 5, 8-14
X, D	WO 2020120656 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION et al.) 18/06/2020, resumen y fórmulas generales I y II.	1, 5, 8-14
A	US 4871775 A (COHNEN ERICH) 03/10/1989, resumen, columna 4 líneas 48-53.	1-14
A	GB 2165835 A (ICI PLC) 23/04/1986, resumen, fórmula general, página 2 líneas 52-59.	1-14
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 D: citados por el solicitante en la descripción de la solicitud 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 24.11.2025	Examinador B. de Luis Fernández	Página 1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C233/18 (2006.01)

C07C231/02 (2006.01)

A61K31/165 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P17/02 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

AbS colección patentes, AbS colección literatura no patente, INVENES/LATIPAT, WPI, CAPLUS, XPESP, REGISTRY