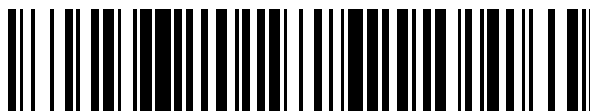


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 086**

51 Int. Cl.:

C07C 43/215 (2006.01)

C07C 43/23 (2006.01)

C07C 49/82 (2006.01)

A61K 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2006 E 06773214 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 1896391**

54 Título: **Análogos de combretastatina con actividad de unión a tubulina**

30 Prioridad:

14.06.2005 US 690689 P

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

16.11.2015

73 Titular/es:

**BAYLOR UNIVERSITY (100.0%)
1311 SOUTH FIFTH STREET
WACO, TX 76798, US**

72 Inventor/es:

**PINNEY, KEVIN G. y
SRIRAM, MADHAVI**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 551 086 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de combretastatina con actividad de unión a tubulina

5 **Antecedentes de la invención**

La proteína citoesquelética tubulina está entre las dianas farmacológicas terapéuticas más atractivas para el tratamiento de tumores sólidos. Una clase particularmente exitosa de productos quimioterapéuticos media en su efecto antitumoral mediante una interacción de unión directa con tubulina. Esta clase clínicamente prometedora de productos terapéuticos, denominada agentes de unión a tubulina o agentes antitubulina, muestra una potente citotoxicidad de células tumorales inhibiendo eficazmente el ensamblaje de heterodímeros de $\alpha\beta$ -tubulina en estructuras de microtúbulos que se requieren para facilitar la división de células mitóticas (Li y Sham, Expert Opin. Ther. Patents., 2002).

En la actualidad, los agentes quimioterapéuticos anti tubulina más ampliamente reconocidos y clínicamente útiles son los Alcaloides de la Vinca tales como Vinblastina y Vincristina (Owellen *et al.*, Cancer Res., 1976) junto con Taxanos tales como Taxol (Schiff *et al.*, Nature, 1979). Adicionalmente, se sabe que productos naturales tales como Rizoxina (Rao *et al.*, Tetrahedron Lett., 1992), las Combretastatinas (Pettit *et al.*, Can. J. Chem., 1982), Curacina A (Gerwick *et al.*, J. Org. Chem., 1994), Podofilotoxina (Coretese *et al.*, J. Biol. Chem., 1977), Epotilonas A y B (Nicolau *et al.*, Nature, 1997), Dolastatina-10 (Pettit *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1987) y Welwistatina (Zhang *et al.*, Molecular Pharmacology, 1996), así como ciertos análogos sintéticos incluyendo Fenstatina (Pettit GR *et al.*, J. Med. Chem., 1998), 2-estirilquinazolin-4(3H)-onas ("SQOs", Jiang *et al.*, J. Med. Chem., 1990), derivados altamente oxigenados de cis y trans-estilbeno, y dihidroestilbeno (Cushman *et al.*, J. Med. Chem., 1991) median todos en la actividad citotóxica tumoral mediante un modo de acción que incluye unión a tubulina y posterior inhibición de la mitosis.

Normalmente, durante la metafase de la mitosis celular, la membrana celular se ha degradado y la tubulina es capaz de formar centrosomas (también denominados centros organizadores de microtúbulos) que facilitan la formación del aparato de huso de microtúbulos con el que se unen los cromosomas en división. El posterior ensamblaje y desensamblaje del aparato de huso mitiga la separación de los cromosomas descendientes durante la anafase de modo que cada célula descendiente contenga un complemento completo de cromosomas. Como agentes antiproliferativos o antimitóticos, los agentes de unión a tubulina aprovechan la mitosis relativamente rápida que sucede en células tumorales en proliferación. Mediante la unión con tubulina e inhibición de la formación del aparato del huso en una célula tumoral, el agente de unión a tubulina puede provocar citotoxicidad celular tumoral significativa con efectos relativamente menores en las células normales que se dividen lentamente del paciente.

La naturaleza exacta de las interacciones del sitio de unión a tubulina sigue siendo en gran medida desconocida, y varía definitivamente entre cada clase de agente de unión a tubulina. El marcaje de fotoafinidad y otras técnicas de dilucidación de sitios de unión han identificado tres sitios de unión clave en tubulina: 1) el sitio de Colchicina (Williams *et al.*, J. Biol. Chem., 1985J; 2) el sitio de Alcaloide de la Vinca (Safa *et al.*, Biochemistry, 1987); y 3) un sitio en el microtúbulo polimerizado con el que se une el taxol (Lin *et al.*, Biochemistry, 1989). Un aspecto importante de este trabajo requiere un entendimiento detallado, al nivel molecular, del dominio de unión de "molécula pequeña" de las subunidades tanto α como β de la tubulina. La estructura terciaria del heterodímero de α,β tubulina se ha presentado en 1998 por Downing y colaboradores a una resolución de 3,7 Å usando una técnica conocida como cristalografía electrónica (Nogales *et al.*, Nature, 1998). Este brillante logro culminó décadas de trabajo dirigidas hacia la dilucidación de esta estructura y debería facilitar la identificación de sitios de unión de molécula pequeñas, tales como el sitio de colchicina, usando técnicas tales como fotoafinidad y marcaje de afinidad química (Chavan *et al.*, Bioconjugate Chem., 1993; Hahn *et al.*, Photochem. Photobiol., 1992).

Se conocen agentes que inhiben la polimerización de tubulina y su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos vasculares a partir de, por ejemplo, los documentos WO 00/48606 y WO 01/68654. Se da importancia adicional a nuevos fármacos que se unen con el sitio de colchicina ya que se ha mostrado recientemente que muchos agentes de unión a tubulina también demuestran actividad contra vasculatura tumoral en proliferación maligna, a diferencia del tumor en sí mismo. La quimioterapia antivascular es un área emergente de quimioterapia de cáncer que se centra en el desarrollo de fármacos que se dirigen a la proliferación de la vasculatura que apoya el crecimiento tumoral. Mucha de la investigación en la terapia anticáncer vascular se ha centrado en el entendimiento del proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos, conocido como angiogénesis, y la identificación de agentes antiangiogénicos que inhiban la formación de nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis se caracteriza por la proliferación de células endoteliales tumorales y la generación de nueva vasculatura para apoyar el crecimiento de un tumor. Este crecimiento se estimula por ciertos factores de crecimiento producidos por el tumor en sí mismo. Uno de estos factores de crecimiento, el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular ("VEGF"), es relativamente específico para células endoteliales, en virtud de su expresión restringida y regulada positivamente de su receptor afín. Se han desarrollado diversas estrategias antiangiogénicas para inhibir este proceso de señalización en una o más etapas en la ruta bioquímica para prevenir el crecimiento y el establecimiento de la vasculatura tumoral. Sin embargo, las terapias antiangiogénicas actúan lentamente y deben administrarse de forma crónica durante un periodo de meses a años para producir el efecto deseado.

Los Agentes de Dirección Vascular ("VTA"), también conocidos como agentes disruptores vasculares o agentes de daño vascular, son una clase separada de productos quimioterapéuticos antivascuales. A diferencia de los fármacos antiangiogénicos que alteran la formación de nuevos microvasos de tumores en desarrollo, los VTA atacan tumores sólidos dirigiéndose selectivamente a la vasculatura tumoral establecida y provocando detención extensiva del flujo sanguíneo tumoral. Una única dosis de un VTA puede provocar una detención rápida y selectiva de la neovasculatura tumoral en un periodo de minutos a horas, lo que conduce con el tiempo a necrosis tumoral mediante inducción de hipoxia y agotamiento de nutrientes. Este mecanismo citotóxico mediado por vasculatura de la acción de VTA está bastante separado del de agentes antiangiogénicos, que inhibe la formación de nueva vascularización tumoral en lugar de interferir con la vasculatura tumoral existente. Se sabe que otros agentes alteran la vasculatura tumoral, pero difieren en que también manifiestan toxicidad tisular normal sustancias a su dosis tolerada máxima. Por el contrario, los VTA genuinos conservan su actividad de detención vascular a una fracción de su dosis tolerada máxima. Se cree que los VTA de unión a tubulina desestabilizan selectivamente el citoesqueleto de microtúbulos de células endoteliales tumorales, provocando una profunda alteración en la forma de la célula lo que conduce en última instancia a la oclusión del vaso sanguíneo tumoral y detención del flujo sanguíneo al tumor (Kanthou *et al.*, Blood, 2002).

El profármaco fosfato de combretastatina A4 (CA4P) es uno de los principales nuevos candidatos de entre una colección relativamente pequeña de compuestos conocidos a nivel mundial con actividad de dirección vascular (Pat. ups. N° 5.561.122; Chaplin *et al.*, Anticancer Res., 1999; Tozer *et al.*, Cancer Res., 1999; Pettit y Rhodes, Anti-Cancer Drug Des., 1998; Iyer *et al.*, Cancer Res., 1998; Dark *et al.*, Cancer Res., 1997). Su compuesto de fenol precursor, Combretastatina A-4 (CA4) se descubrió por el Profesor George R. Pettit (Universidad Estatal de Arizona) como un aislado del sauce arbusto Sudafricano (*Combretum caffrum*) en los años 70. CA4 es un potente inhibidor de la polimerización de tubulina y se une con el sitio de colchicina en β -tubulina. Resulta interesante que CA4 en sí misma no demuestra destrucción de la vasculatura tumoral, mientras que CA4P es muy activo con respecto a destrucción de vasculatura tumoral. Por lo tanto, la parte de éster de fosfato de CA4P se somete a desfosforilización para revelar el potente agente de unión a tubulina CA4 que destruye la célula tumoral mediante una inhibición de la polimerización de tubulina.

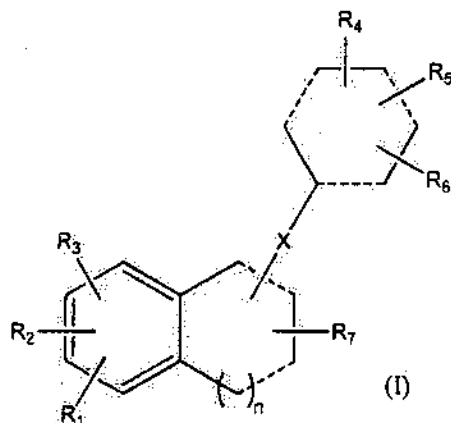
CA4P es actualmente el principal fármaco en un grupo de VTA de unión a tubulina en desarrollo clínico. Otros VTA de unión a tubulina que se han descubierto incluyen el colchicinoide ZD6126 (Davis *et al.*, Cancer Research, 2002) y el análogo de Combretastatina AVE8032 (Lejeune *et al.*, Proceedings of the AACR., 2002). A pesar de estos avances, una estrategia quimioterapéutica agresiva para el tratamiento y mantenimiento de cánceres de tumores sólidos continúa basándose en el desarrollo de compuestos arquitectónicamente nuevos y biológicamente más potentes. La presente invención aborda esta necesidad urgente proporcionando una clase de composiciones de agentes de unión a tubulina estructuralmente nueva con potente actividad antiproliferativa y citotoxicidad de células tumorales.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un descubrimiento de análogos de Combrestatina que actúan como agentes de unión a tubulina capaces de inhibir el ensamblaje de tubulina y la proliferación de células tumorales. Estos análogos de Combrestatina resultan de la combinación razonable de un molde molecular no de unión a tubulina, modificado convenientemente con características estructurales tales como restos de hidroxilo y grupos de arilalcoxi. Además, la invención proporciona compuestos útiles en el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de trastornos proliferativos vasculares y enfermedades neoplásicas. Los compuestos de la invención también son útiles en la reducción del flujo de sangre a al menos una parte de una región neoplásica y para inhibir la polimerización de tubulina.

Los compuestos de la invención se definen mediante las reivindicaciones.

En un aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combrestatina de la siguiente fórmula general I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

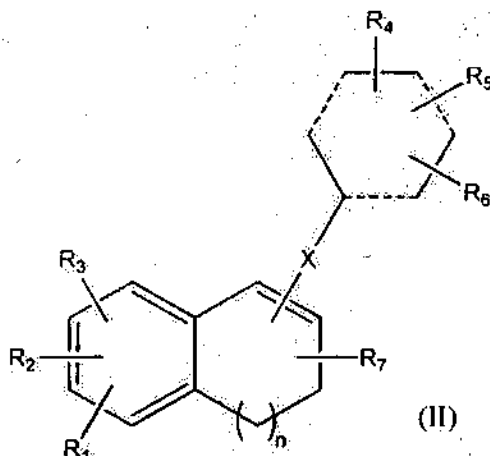
las líneas de puntos indican un enlace sencillo o doble;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y grupo acilo de aminoácido;

X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂, O, S, N(H) y C(O); y n es 0, 1, 2 o 3.

5 En un aspecto de la Fórmula I, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi inferior, hidroxilo, fosfato y fosforamidato. En otro aspecto de la Fórmula I, X es un enlace sencillo. En otro aspecto de la Fórmula I, n es 2 o 3.

10 En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente fórmula general II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

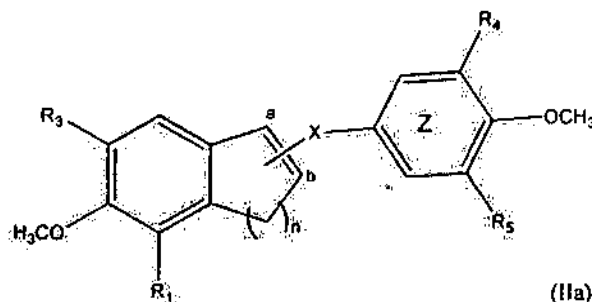
15 en la que las líneas de puntos indican un enlace sencillo o doble;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, fosfato y fosforamidato; y un grupo acilo de aminoácido;

X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂, O, S, N(H), y C(O); y n es 0, 1, 2 o 3.

20 En otro aspecto de la Fórmula II, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi inferior, hidroxilo, fosfato y fosforamidato. En una realización de Fórmula II, X es un enlace sencillo. En otro aspecto de la Fórmula II, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto más de la Fórmula II, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto más de Fórmula II, R₇ es H. En otro aspecto más de Fórmula II, n es 2 o 3.

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente fórmula general IIa:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

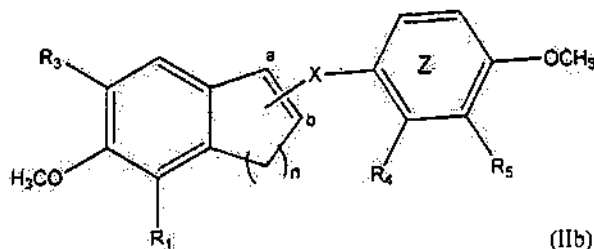
en la que el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b";

35 R₁, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi inferior, hidroxilo y fosfato;

X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo y C(O); y n es 1, 2, 3 o 4.

40 En un aspecto de la fórmula IIa, R₄ y R₅ son OCH₃. En otro aspecto de la Fórmula IIa, n es 1. En un aspecto de la invención de la Fórmula IIa, n es 3. En otro aspecto de la Fórmula IIa, n es 4.

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente fórmula general IIb:



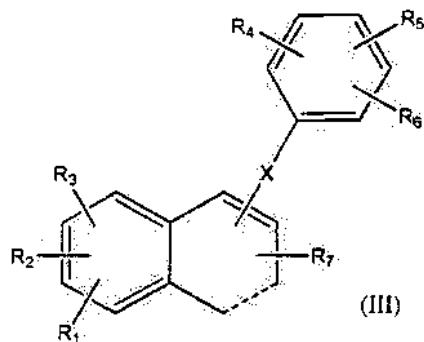
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en la que el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b";
 R₁, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi inferior, hidroxilo y fosfato;
 X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo y C(O); y
 10 n es 1, 2, 3 o 4.

En un aspecto de la fórmula IIb, R₄ es H u OH y R₅ es OH.

15 En aspectos particulares de la fórmula IIa o IIb, R₁ y R₃ son H. En otros aspectos de la fórmula IIa o IIb, R₁ es OH y R₃ es H. En otros aspectos más de la fórmula IIa o IIb, R₁ y R₃ son OCH₃. En otro aspecto de la Fórmula IIb, n es 1. En otra realización de la Fórmula IIb, n es 3. En otra realización de la Fórmula IIb, n es 4.

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general III:

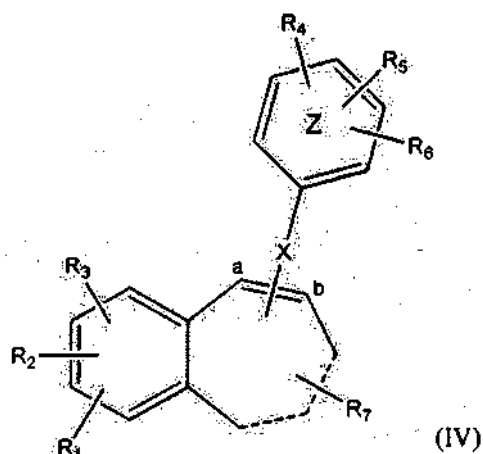


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

25 la línea de puntos indica un enlace sencillo o doble;
 X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂, O, S, N(H) y C(O);
 y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido.

30 En un aspecto de la Fórmula III, X es un enlace sencillo y R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto de la Fórmula III, X es un enlace sencillo y R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH.

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general IV:

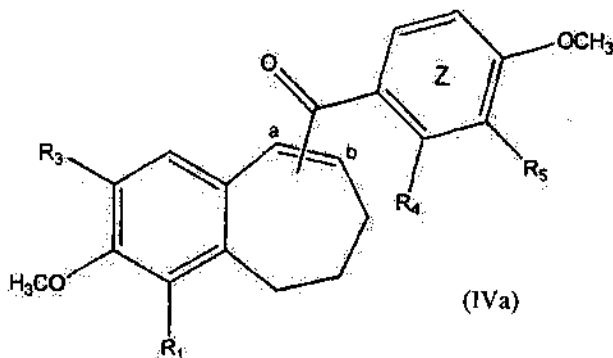


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 las líneas de puntos indican independientemente un enlace sencillo o doble;
 X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂, O, S, N(H) y C(O);
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H,
 10 halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido; y el
 anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b".

- 10 En otro aspecto de la Fórmula IV, las líneas de puntos son enlaces simples, X es un enlace sencillo, y R₁, R₂ y R₃ se
 seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto
 más de Fórmula IV, las líneas de puntos son enlaces simples, X es un enlace sencillo, y R₄, R₅ y R₆ se seleccionan
 cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto más de Fórmula
 15 IV, las líneas de puntos son enlaces simples, X es un enlace sencillo y el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono
 "a". En otro aspecto más de la Fórmula IV, las líneas de puntos son enlaces simples, X es un enlace sencillo y el anillo
 de fenilo "Z" está enlazado al carbono "b".

- 20 En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente fórmula
 general IVa:

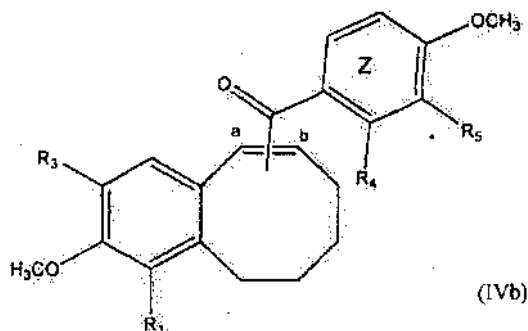


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 25 en la que el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b"; y
 R₁, R₃, R₄, y R₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi inferior,
 hidroxilo y fosfato.

- 30 En un aspecto de la fórmula IVa, R₁ y R₃ son OCH₃. En otro aspecto de la fórmula IVa, R₄ y R₅ son OH. En otro aspecto
 de la fórmula IVa, R₄ y R₅ son fosfato. En otro aspecto más de la fórmula IVa, el anillo de fenilo "Z" está enlazado al
 carbono "a".

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente fórmula general IVb:

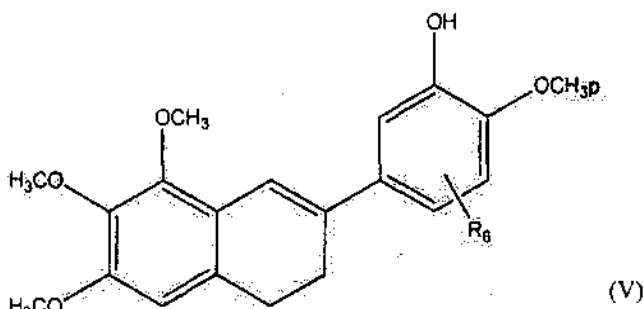


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b"; y
 R₁, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi inferior, hidroxilo y fosfato.

10 En un aspecto de la fórmula IVb, R₁ y R₃ son OCH₃. En otro aspecto de la fórmula IVb, R₄ y R₅ son OH. En otro aspecto de la fórmula IVb, R₄ y R₅ son fosfato. En otro aspecto más de la fórmula IVb, el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a".

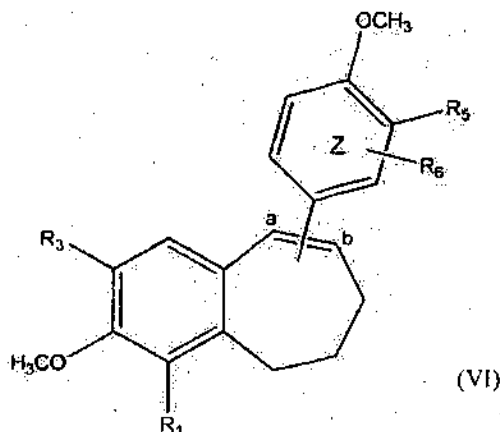
15 En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general V:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido.

En otro aspecto de la Fórmula V, R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto más de la Fórmula V, R₆ es OH.

25 En otro aspecto general, la presente invención proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general VI:



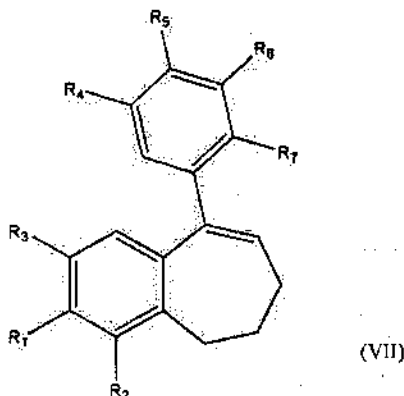
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

30 R₁, R₃, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido; y el anillo de fenilo

"Z" está enlazado al carbono "a" o al "b".

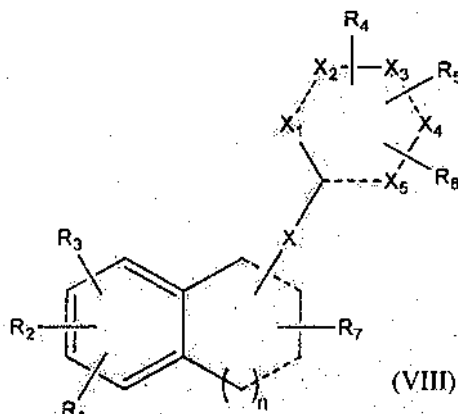
En una realización de la Fórmula VI, R₁ y R₃ se seleccionan entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otra realización de la Fórmula VI, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otra realización más de la Fórmula VI, el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a". En otra realización de la Fórmula VI, el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "b".

En otro aspecto general, la presente invención proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general VII:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en OH, fosfato y OCH₃.

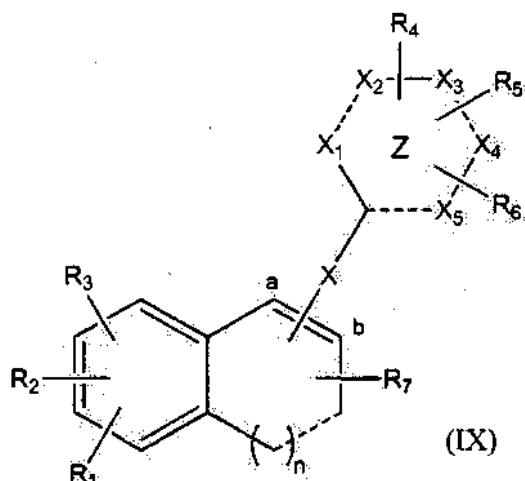
En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente fórmula general VIII:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las líneas de puntos indican un enlace sencillo o doble; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido; X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂, O, S, N(H), y C(O); X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en C, C(H), N, N(H), O y S, con la condición de que al menos uno de X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ no sea C o C(H); y n es 0, 1, 2 o 3.

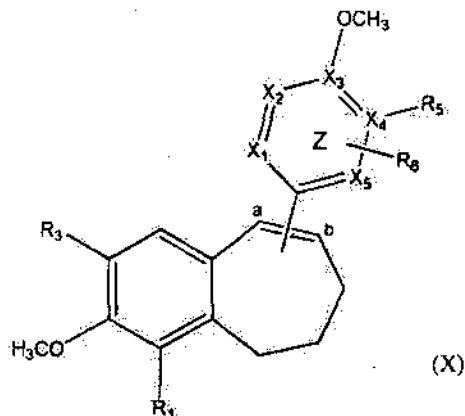
En un aspecto de la Fórmula VIII, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi inferior, hidroxilo, fosfato y fosforamidato. En otro aspecto de la Fórmula VIII, X es un enlace sencillo. En otro aspecto de la Fórmula VIII, n es O. En otro aspecto de la Fórmula VIII, n es 2. En otro aspecto de la Fórmula VIII, n es 3.

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general IX:



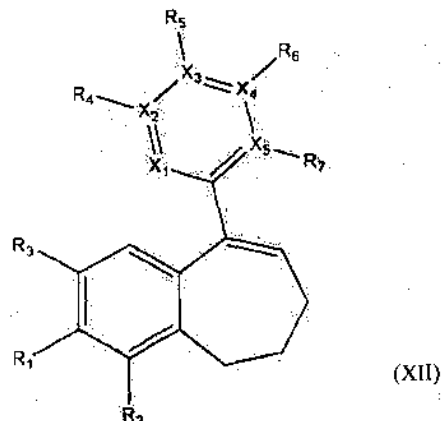
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la línea de puntos indica un enlace sencillo o doble; X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂, O, S, N(H) y C(O); X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en C, C(H), N, N(H), O y S, con la condición de que al menos uno de X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ no sea C o C(H); R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido, y el anillo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b". En un aspecto de la Fórmula IX, X es un enlace sencillo, y R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto de la Fórmula IX, X es un enlace sencillo, y R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH.

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general X:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₃, R₅ y se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido; X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en C, C(H) y N, con la condición de que al menos uno de X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ no sea C o C(H); y el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b". En un aspecto de la Fórmula X, R₁ y R₃ se seleccionan entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto de la Fórmula X, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto más de Fórmula X, el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a". En otro aspecto de la Fórmula X, el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "b".

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general XII:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en OH y OCH₃, y X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en C, C(H) y N, con la condición de que al menos uno de X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ no sea C o C(H).

En otro aspecto general, la divulgación proporciona: los compuestos de la invención para su uso en un método para tratar un trastorno proliferativo vascular en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido a un animal, en el que la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 4 y 7 Å. En un aspecto, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 4 y 5 Å. En otro aspecto, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 5 y 6 Å. En otro aspecto más, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 6 y 7 Å. En otro aspecto, el sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido está representado por un compuesto de la Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, V, VI, VII, VIII, IX, X y XII. En otro aspecto, el sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en 3-metoxi-8-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzocicloheptenol; 3-metoxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno; 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol; 2-metoxi-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol; 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol; 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-1-ol; 2-metoxi-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-1-ol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-benceno-1,2-diol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-benceno-1,2-diol; 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-fenol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-benceno-1,2-diol; 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-fenol; 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-fenol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-benceno-1,2-diol; (1-Hidroxi-2-metoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-(3,4,5-trimetoxifenil)-metanona; (1-Hidroxi-2-metoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (1-hidroxi-2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-6-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (1-hidroxi-2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona; (3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona; (2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-metanona y (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-metanona.

En otro aspecto, el sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en 3-metoxi-6-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-ilo)benceno-1,2-diol; 2-metoxi-5-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-fenol; 2-metoxi-5-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-fenol; 2-metoxi-5-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-fenol; 2-metoxi-5-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-2-il)-fenol; 3-metoxi-6-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)-benceno-1,2-diol; 3-metoxi-6-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il)-benceno-1,2-diol; (2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-metanona; (3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-metanona; (2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-metanona y (3-hidroxi-4-metoxifenil)-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-metanona.

En otro aspecto el trastorno proliferativo vascular se caracteriza por la presencia de vasculatura proliferativa maligna. En otro aspecto, la vasculatura proliferativa maligna se asocia con un tumor u otra enfermedad neoplásica. En otro aspecto más, el trastorno proliferativo se caracteriza por la presencia de vasculatura proliferativa no maligna. En otro

aspecto más, la vasculatura proliferativa no maligna se asocia con una enfermedad ocular seleccionada del grupo que comprende degeneración macular relacionada con la edad o húmeda, retinopatía diabética, retinopatía prematura, edema molecular diabético, uveítis o neovascularización corneana. En otro aspecto más, la vasculatura proliferativa no maligna se asocia con una patología no ocular tal como psoriasis, artritis reumatoide, ateroma, reestenosis, sarcoma de Kaposi, hemangioma y, en general, enfermedades inflamatorias caracterizadas por la proliferación vascular.

En otro aspecto, la divulgación proporciona los compuestos de la invención para su uso en un método para reducir selectivamente el flujo de sangre a al menos una parte de una región neoplásica, que comprende administrar un sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituidos, en el que la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo externo del sistema de anillos condensado bicíclico es de entre 4 y 7 Å, provocando de este modo necrosis sustancial de tejido en la región neoplásica sin necrosis sustancial de tejido en regiones adjuntas. En un aspecto, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo externo del sistema de anillos condensado bicíclico es de entre 4 y 5 Å. En otro aspecto, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo externo del sistema de anillos condensado bicíclico es de entre 5 y 6 Å. En otro aspecto más, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo externo del sistema de anillos condensado bicíclico es de entre 6 y 7 Å. En otro aspecto, el sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituidos se representa por un compuesto de la Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, V, VI, VII, VIII, IX, X y XII. En otro aspecto, el sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en

3-metoxi-8-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-dihidro-5H-benzocicloheptenol; 3-metoxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno; 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol; 2-metoxi-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol; 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol; 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-1-ol; 2-metoxi-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-1-ol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-benceno-1,2-diol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-benceno-1,2-diol; 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-fenol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-fenol; 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-fenol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-fenol; (1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-benceno-1,2-diol; (1-Hidroxi-2-metoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (1-Hidroxi-2-metoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (1-Hidroxi-2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-6-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (1-Hidroxi-2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona; (3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona; (2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-metanona y (3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-metanona.

En otro aspecto, el sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en 3-metoxi-6-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-benceno-1,2-diol; 2-metoxi-5-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-fenol; 2-metoxi-5-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-fenol; 2-metoxi-5-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-fenol; 2-metoxi-5-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-2-il)-fenol; 3-metoxi-6-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-benceno-1,2-diol; 3-metoxi-6-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-2-il)-benceno-1,2-diol; (2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-metanona; (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-metanona; (2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-metanona y (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-metanona.

En otro aspecto, la reducción en el flujo sanguíneo del tumor es reversible, de manera que se restaura el flujo sanguíneo normal del tumor después del cese del tratamiento.

En otro aspecto, la divulgación proporciona los compuestos de la invención para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad neoplásica en un animal que comprende administrar a un animal, un sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido, en el que la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 4 y 7 Å. En un aspecto, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 4 y 5 Å. En otro aspecto, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 5 y 6 Å. En otro aspecto más, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 6 y 7 Å. En otro aspecto, el sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido está representado por un compuesto de la Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, V, VI, VII, VIII, IX, X y XII. En otro aspecto, el sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en

3-metoxi-8-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzocicloheptenol; 3-metoxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno; 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol; 2-metoxi-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol; 2-

metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol; 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-1-ol; 2-metoxi-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-1-ol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-benceno-1,2-diol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-benceno-1,2-diol;

5 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-fenol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-benceno-1,2-diol; 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-fenol; 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-fenol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-benceno-1,2-diol; (1-Hidroxi-2-metoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (1-Hidroxi-2-metoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (1-Hidroxi-2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-6-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (1-Hidroxi-2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona; (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona; (2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-metanona (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)metanona.

En otro aspecto, el sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en 3-metoxi-6-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-benceno-1,2-diol; 2-metoxi-5-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-fenol; 2-metoxi-5-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-fenol; 2-metoxi-5-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-fenol; 2-metoxi-5-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-2-il)-fenol; 3-metoxi-6-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-benceno-1,2-diol; 3-metoxi-6-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-2-il)-benceno-1,2-diol; (2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-metanona; (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-metanona; (2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-metanona (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-metanona.

En otro aspecto, el compuesto tiene el resultado directo de provocar citotoxicidad de células tumorales debido a la inhibición de la mitosis.

En otro aspecto, la divulgación proporciona los compuestos de la invención para su uso en un método para inhibir polimerización de tubulina poniendo en contacto un sistema que contiene tubulina con un sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido, en el que la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 4 y 7 Å. En un aspecto, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 4 y 5 Å. En otro aspecto, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 5 y 6 Å. En otro aspecto más, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 6 y 7 Å. En otro aspecto, el sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido está representado por un compuesto de la Fórmula I, II, Ila, IIb, III, IV, IVa, IVb, V, VI, VII, VIII, IX, X y XII. En otro aspecto, el sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en 3-metoxi-8-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzocicloheptenol; 3-metoxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno; 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol; 2-metoxi-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol; 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol; 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-1-ol; 2-metoxi-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-1-ol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-benceno-1,2-diol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-benceno-1,2-diol; 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-fenol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-benceno-1,2-diol; 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-fenol; 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-fenol; 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-benceno-1,2-diol; (1-Hidroxi-2-metoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (1-Hidroxi-2-metoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (1-Hidroxi-2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-6-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (1-Hidroxi-2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona; (2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona; (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona; (2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-metanona (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-metanona.

En otro aspecto, el sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en 3-metoxi-6-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-benceno-1,2-diol; 2-metoxi-5-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-fenol; 2-metoxi-5-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-fenol; 2-metoxi-5-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-fenol; 2-metoxi-5-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-2-il)-fenol;

3-metoxi-6-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-benceno-1,2-diol;
 3-metoxi-6-(6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-2-il)-benceno-1,2-diol;
 (2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-metanona; (3-Hidroxi-4-metoxi-
 fenil)-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-metanona;
 5 (2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-metanona y
 (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-metanona.

En otro aspecto, el sistema es una célula tumoral.

10 En otro aspecto, la divulgación proporciona una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I, II, Ila, I Ib, III, IV, IVa, IVb, V, VI, VII, VIII, IX, X y XII en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

15 La Figura 1 representa una ruta para la síntesis de los Compuesto 1 y 2, compuestos ejemplares de la invención.

La Figura 2 representa una ruta para la síntesis de los Compuestos 3 y 4, compuestos ejemplares de la invención.

20 La Figura 3 representa una ruta para la síntesis de los Compuestos 5 y 6, compuestos ejemplares de la invención.

La Figura 4 representa una ruta para la síntesis de diversos intermedios usados en la síntesis de los compuestos de la invención, incluyendo una lista de referencias bibliográficas que describen la síntesis de los intermedios I, II, III y IV.

25 La Figura 5 representa una ruta para la síntesis de los Compuestos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14, compuestos ejemplares de la divulgación.

La Figura 6 representa una ruta para la síntesis de los Compuestos 15, 16, 17 y 18, compuestos ejemplares de la divulgación.

30 La Figura 7 representa una ruta para la síntesis de los Compuestos 19 y 20, compuestos ejemplares de la divulgación.

35 La Figura 8 representa una ruta para la síntesis de los Compuestos 21 y 22, compuestos ejemplares de la divulgación.

La Figura 9 representa una ruta para la síntesis de los Compuestos 23 y 24, compuestos ejemplares de la divulgación.

40 La Figura 10 representa una ruta para la síntesis de los Compuestos 25 y 26, compuestos ejemplares de la divulgación.

La Figura 11 representa una ruta para la síntesis del intermedio I, un intermedio usado en la preparación de algunos compuestos de la invención.

45 La Figura 12 representa una ruta para la síntesis del intermedio II, un intermedio usado en la preparación de algunos compuestos de la invención.

50 La Figura 13 representa una ruta para la síntesis de un profármaco de fosfato ejemplar de la divulgación y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Descripción detallada de la invención

55 El descubrimiento de nuevos agentes antimitóticos ha resultado de la combinación juiciosa de una plantilla molecular (armazón) que interactúa con el receptor de estrógeno (RE), y está modificada con funcionalidades estructurales consideradas imperativas para la unión de tubulina (es decir, hidroxilo, grupos arilalcoxi, determinadas sustituciones de halógeno, etc.). En particular, la funcionalidad metoxi arilo parece importante para una interacción aumentada en el sitio de unión de colchicina en determinados análogos (Shirai *et al.*, Biomedical Chem. Lett. 1994). El diseño inicial y esfuerzos de síntesis de los inventores se centraron en ligandos de benzo[b]tiofeno que contienen motivos
 60 estructurales que recuerdan a raloxifeno, el modulador de receptor estrógeno selectivo (SERM) desarrollado por Lilly y Co. (Jones *et al.*, J. Med Chem. 1984; Grese *et al.*, J. Med Chem., 1997; Palcowitz *et al.*, J. Med Chem., 1997), así como los agentes de unión a tubulina, colchicina y combretastatina.

65 La premisa de diseño de que los esqueletos moleculares de compuestos de unión a receptor de estrógenos (RE) tradicionales pueden modificarse con motivos estructurales similares a la colchicina y combretastatina A4 para producir especialmente inhibidores de la polimerización de tubulina se ha validado por la preparación de los inventores

de agentes antitubulina y antimetabólicos de benzo[b]tiofeno, benzo[b]furano e indol muy activos (Patentes de Estados Unidos N° 5.886.025; 6.162.930; 6.350.777; y 6.593.374; publicación de PCT N° WO 01/19794; Mullica *et al.*, J. Chem. Cryst., 1998; Pinney, *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999). Los compuestos candidatos en cada serie demuestran una actividad biológica notable contra una diversidad de líneas celulares de cáncer humano.

5 Apoyando adicionalmente la hipótesis de los inventores, estudios recientes han mostrado que ciertos compuestos de unión a receptor de estrógenos (RE) (por ejemplo 2-metoxiestradiol) pueden interactuar con tubulina e inhibir el ensamblaje de tubulina como congéneres de estradiol modificados estructuralmente (D'Amato *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. 1994; Cushman *et al.*, J. Med. Chem., 1995; Hamel *et al.*, Biochemistry, 1996; Cushman *et al.*, J. Med. Chem., 10 1997). El estradiol es quizás el estrógeno más importante en seres humanos, y es intrigante e instructivo que la adición del motivo de metoxi arilo a este compuesto lo hace interactivo con la tubulina. También es notable que el 2-metoxiestradiol es un metabolito de mamífero natural de estradiol y puede desempeñar un papel regulador del crecimiento celular especialmente prominente durante el embarazo.

15 El análisis de los inventores de las relaciones de actividad estructural de construcciones de benzo[b]tiofeno ha enfatizado la importancia de la colocación razonable del anillo de trimetoxifenilo y anillos de 4-metoxifenilo. Sin quedar ligado a la teoría, la acumulación de pseudo pi de los dos anillos de arilo junto con la hibridación de sp^2 en los átomos de enlace entre los anillos es importante para conservar las propiedades de unión a tubulina. Además de estos factores, las distancias de baricentro a baricentro entre estos dos anillos de arilo son importantes. La optimización de esta 20 distancia para asemejarse a la de CA4 (4.7A) mejora la afinidad de unión de la molécula por el sitio de unión a colchicina de la tubulina. La introducción de un resto espaciador de dos átomos contiguos entre los dos anillos mejora las propiedades de unión a tubulina permitiendo a la molécula más libertad para alinearse para apilamiento de pseudo pi. De forma similar, la restricción a la rotación libre por la introducción de un doble enlace dio como resultado una mejor actividad biológica.

25 Sorprendentemente, los nuevos análogos de Combrestatina descritos en el presente documento conservan propiedades antiproliferativas y de unión a tubulina a pesar de la presencia de un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros que confiere flexibilidad aumentada a la molécula.

30 **I) Definiciones**

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos en las citas tendrán los significados indicados, tanto en forma plural como en singular:

35 "Grupo acilo de aminoácido" en el grupo acilamino de aminoácido es un grupo acilo obtenido a partir del aminoácido. Los aminoácidos pueden enumerarse por α -aminoácidos, β -aminoácidos e γ -aminoácidos. Los ejemplos de aminoácidos preferidos incluyen glicina, alanina, leucina, serina, lisina, ácido glutámico, ácido aspártico, treonina, valina, isoleucina, ornitina, glutamina, asparagina, tirosina, fenilalanina, cisteína, metionina, arginina, P-alanina, triptófano, prolina, histidina, etc. El aminoácido preferido es serina y el grupo acilo de aminoácido preferido es una serinamida.

"Amina" se refiere a un NH_2 de amina libre o un alquilamino inferior.

"Animal" se refiere a cualquier mamífero de sangre caliente, preferentemente un ser humano.

45 "Alquilo" se refiere a un grupo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono y puede ser de cadena lineal o ramificado. Un grupo alquilo es un grupo hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido. Cuando están sustituidos, los grupos alquilo pueden estar sustituidos con hasta cuatro grupos sustituyentes, R como se han definido, en cualquier punto de unión disponible. Cuando se dice que el grupo alquilo está sustituido con un grupo alquilo, esto se usa de forma intercambiable con "grupo alquilo ramificado". Tales grupos sin sustituir ejemplares incluyen metilo, 50 etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. Los sustituyentes ejemplares pueden incluir, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: halo (tal como F, Cl, Br, I), haloalquilo (tal como CCl_3 o CF_3), alcoxi, alquiltio, hidroxilo, carboxi (-COOH), alquiloilcarbonilo (-C(O)R), alquiloilcarbonilo (-OCOR), amino (- NH_2), carbamoilo (-NHCOO- o -OCONHR-), urea (-NHCONHR-) o tiol (-SH). Los grupos alquilo según se definen también pueden comprender uno o más dobles enlaces carbono a carbono o uno o más triples enlaces carbono a carbono.

60 En el presente documento, el término "arilo" incluye grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros que incluyen de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Los grupos arilo también incluyen grupos aromáticos condensados policíclicos, tales como naftilo, quinolilo, indolilo y similares. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura de anillo también pueden denominarse "aril heterociclos", "heteroarilos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones de anillo con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquiloilcarbonilo, ariloilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloilcarbonilo, alcoxycarbonilo, carboxilato, alquiloilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiloilcarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y 65

- alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo también pueden estar condensados o puenteados con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no sean aromáticos, siempre y cuando formen un policiclo (por ejemplo, tetralina).
- Los términos "alquenoilo" y "alquinilo" incluyen grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y sustitución posible a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace, respectivamente.
- A menos que el número de carbonos se especifique de otra manera, "alquilo inferior" significa un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, pero que tiene de uno a diez carbonos, más preferentemente de una a seis átomos de carbono (por ejemplo, "alquilo C₁-C₆") en su estructura principal. Del mismo modo, "alquenoilo inferior", "alcoxi inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena similares. Son grupos alquilo preferidos, alquilos inferiores. Adicionalmente, la expresión "alquilo C_x-C_y", en la que x es 1-5 e y es 2-10, indica un grupo alquilo particular (de cadena lineal o ramificada) de un intervalo particular de carbonos. Por ejemplo, la expresión alquilo C₁-C₄ incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, *tert*-butilo e isobutilo. Adicionalmente, además, la expresión cicloalquilo C₃₋₆ incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Estos grupos alquilo, así como grupos cicloalquilo, pueden estar adicionalmente sustituidos.
- Las expresiones "heterociclilo" o "grupos heterocíclico" incluyen estructuras de anillo de 3 a 10 miembros, más preferentemente anillos de 4 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los grupos heterociclilo incluyen pirrolidina, oxolano, tiolano, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas, tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y similares. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con sustituyentes, tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo o un resto aromático o heteroaromático.
- "Aroilo" se refiere a los grupos -(C=O)-arilo, en los que el arilo se define como anteriormente en el presente documento. El grupo arilo está enlazado al compuesto de núcleo a través de un puente de carbonilo.
- "Cicloalquilo" es una especie de alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, sin dobles enlaces alternos o resonantes entre átomos de carbono. Este puede contener de 1 a 4 anillos. Tales grupos no sustituidos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, etc. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: halógeno, alquilo, alcoxi, alquilo hidroxilo, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio.
- "Halógeno" o "Halo" se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.
- "Alcoxi inferior" se refiere a grupos -O-alquilo, en los que alquilo es como se ha definido anteriormente en el presente documento. El grupo alcoxi está enlazado al compuesto de núcleo a través del puente de oxígeno. El grupo alcoxi puede ser de cadena lineal o ramificado; aunque se refiere la cadena lineal. Los ejemplos incluyen metoxi, etiloxi, propoxi, butiloxi, *t*-butiloxi, *i*-propoxi y similares. Los grupos alcoxi preferidos contienen de 1 a 4 átomos de carbono, los grupos alcoxi preferidos contienen de 1 a 3 átomos de carbono. El grupo alcoxi más preferido es metoxi.
- "Alquilamino inferior" se refiere a un grupo en el que uno o dos grupos alquilo están enlazados a un nitrógeno de amino, es decir, NH(alquilo). El nitrógeno es el puente que conecta el grupo alquilo a compuesto del núcleo. Los ejemplos incluyen NHMe, NHEt, NHPr y similares.
- El término "heteroátomo" incluyen un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Son heteroátomos preferidos nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.
- La expresión "aril aldehído", como se usa en el presente documento, incluye compuestos representados por la fórmula Ar-C(O)H, en la que Ar es un resto arilo (como se ha descrito anteriormente) y -C(O)H es un grupo formilo o aldehído.
- "Profármaco" se refiere a una forma precursora del fármaco que se convierte metabólicamente *in vivo* para producir el fármaco activo. Los profármacos preferidos de la presente divulgación incluyen los grupos fosfato, fosforamido o acilo de aminoácidos como se definen en el presente documento. El resto de sal de éster fosfato también puede incluir (-OP(O)(O-alquilo)₂ o (-OP(O)(O-NH₄⁺)₂). En aspectos preferidos, un profármaco de la divulgación comprende una sustitución de un resto fenólico o resto amina del fármaco activo con un grupo fosfato, fosforamido o acilo de aminoácido. Se conoce una amplia diversidad de métodos para la preparación de los profármacos conocidos para los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Pettit y Lippert, *Anti-Cancer Drug Design*, (2000), 15.203-216).
- En el presente documento, "resto fenólico" significa un grupo hidroxilo cuando se refiere a un grupo R en un anillo arilo.

"Fosfato", "resto fosfato" o "sal profármaco de fosfato" se refiere a un resto de sal difosfato (-OP(O)(O⁻M⁺)₂), un resto triéster fosfato (-OP(O)(OR)₂) o un resto de sal de éster fosfato (-OP(O)(OR)(O⁻M⁺), en la que M es una sal y R se selecciona para que sea cualquier sustituyente alquilo o alquilo ramificado adecuado (los dos grupos R pueden ser el mismo grupo alquilo o pueden estar mezclados), o grupos bencilo o arilo. La sal M es ventajosamente Na, K y Li, pero la divulgación no está limitada a este respecto.

"Fosforamidato" se refiere a un resto de sal éster de fosforamidato (-NP(O)(OR)(O⁻M⁺), un resto diéster de fosforamidato (-NP(O)(OR)₂) o un resto de sal de difosforoamidato (-NP(O)(O⁻M⁺)₂), cuando M es una sal y R se selecciona para que sea cualquier sustituyente alquilo o alquilo ramificado adecuado (los dos grupos R pueden ser el mismo grupo alquilo o pueden estar mezclados), o bencilo o grupos arilo. La sal M es ventajosamente Na, K y Li, pero la divulgación no está limitada a este respecto.

La "sal" es una sal farmacéuticamente aceptable y pueden incluir sales de adición de ácidos, tales como los clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, hidrogenosulfatos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos y tartratos; cationes de metal alcalino, tales como Na, K, Li; sales de metales alcalinotérreos, tales como Mg o Ca; o sales de amina orgánica, tales como aquellas descritas en las solicitudes internacionales PCT n.º WO02/22626 o WO00/48606, que se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad. Son sales de amina orgánica ejemplares, sales de trometamina (TRIS) y sales de aminoácido (por ejemplo, sales de histidina) de los compuestos de la invención.

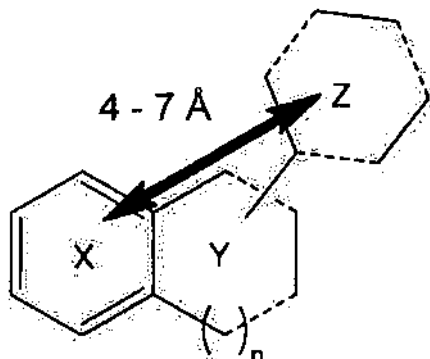
"Tratamiento" (o "tratar") como se usa en el presente documento incluye su significado aceptado en general que abarca prohibir, prevenir, restringir y ralentizar, detener o invertir la progresión, gravedad de un síntoma resultante. Como tales, los métodos de la presente divulgación abarcan administración tanto terapéutica como profiláctica.

El "Agente de Unión a Tubulina" se referirá a un ligando de tubulina o un compuesto capaz de unirse con heterodímeros de $\alpha\beta$ -tubulina o microtúbulos e interferir con el ensamblaje o desensamblaje de microtúbulos.

"Cantidad eficaz" se refiere a la cantidad o dosis del compuesto, tras la administración de una única dosis o múltiples dosis al paciente, lo que proporciona el efecto deseado en el paciente que se diagnostica o se trata. Una cantidad eficaz puede determinarse fácilmente por el especialista en diagnóstico a cargo, como un experto en la materia, mediante el uso de técnicas conocidas y observando resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad o dosis eficaz del compuesto administrado, se tienen en cuenta varios factores por el especialista en diagnóstico a cargo, incluyendo, pero sin limitación: la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de o implicación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación conjunta; y otras circunstancias relevantes.

II) Compuestos de la invención

Los compuestos de la invención son análogos de Combretastatina que se caracterizan por un sistema de anillo condensado bicíclico sustituido con un anillo de 6 miembros. Tales compuestos se denominan en el presente documento "sistemas de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido" o "análogos de Combretastatina". Para propósitos de demostración, un ejemplo de un sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido se muestra a continuación:



Los anillos X e Y constituyen el componente de anillo condensado bicíclico y el anillo Z constituye el componente de anillo de 6 miembros. Las líneas de puntos indican independientemente una línea individual o doble y n puede ser 0, 1, 2 o 3. Los carbonos del sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido que se muestra más adelante pueden estar sustituidos individualmente con un grupo funcional adicional, como es el caso en la Fórmula I, II, IIa, 1Ib, III, IV, IVa, IVb, V, VI, VII, VIII, IX, X y XII como se demuestra más adelante. Los ejemplos de sistemas de anillo condensado bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-dihidro-naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, naftaleno, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno, 6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno, 7H-benzociclohepteno, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzocicloocteno, 5H-benzociclohepteno, 5,6,7,8-tetrahidro-benzocicloocteno y

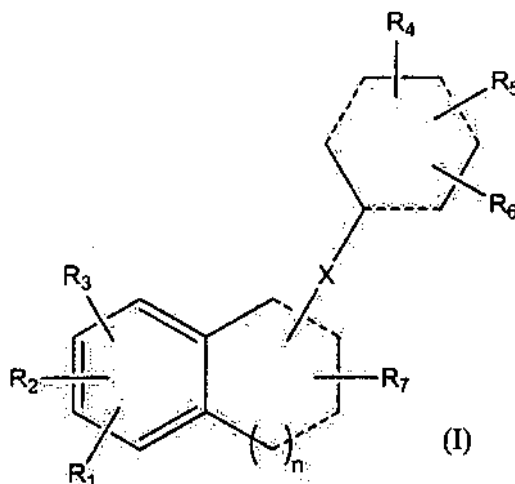
5,6-dihidro-benzocicloocteno y 5,8-dihidro-benzocicloocteno. Los ejemplos de anillos de 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexa-1,3-dieno y benceno.

En un aspecto particular, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo (anillo Z) y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico (anillo X) es de entre 4 y 7 Å. En un aspecto preferido, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 4 y 5 Å. En otro aspecto, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 5 y 6 Å. En otro aspecto más, la distancia de baricentro a baricentro entre el sustituyente de anillo y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico es de entre 6 y 7 Å. Como se usa en el presente documento, la expresión "distancia de baricentro a baricentro" se refiere a la distancia entre el centro de geometrías del sustituyente de anillo del sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido y el anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido. Como se usa en el presente documento, la expresión "anillo exterior del sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido" se refiere al anillo del sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido que no está sustituido con un anillo de 6 miembros.

15

La invención se define en las reivindicaciones.

En un aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente fórmula general I:



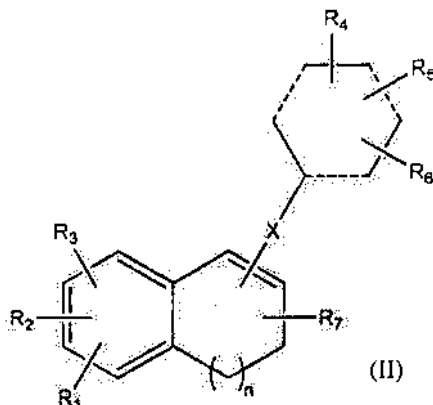
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las líneas de puntos indican un enlace sencillo o doble; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido; X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂, O, S, N(H) y C(O); y n es 0, 1, 2 o 3. En un aspecto de la Fórmula I, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi inferior, hidroxilo, fosfato y fosforamidato. En otro aspecto de la Fórmula I, X es un enlace sencillo.

25

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente fórmula general II:

30

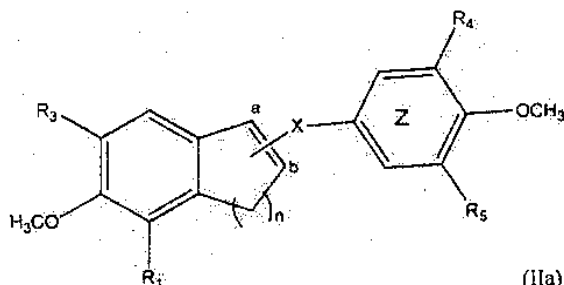


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las líneas de puntos indican un enlace sencillo o doble; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido; X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂, O, S, N(H) y C(O); y n es 0, 1, 2 o 3. En otro aspecto de la Fórmula II, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H,

35

alcoxi inferior, hidroxilo, fosfato y fosforamidato. En otro aspecto más de la Fórmula I, X es un enlace sencillo. En otro aspecto de la Fórmula II, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto más de Fórmula II, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto más de Fórmula II, R₇ es H.

5 En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente fórmula general IIa:

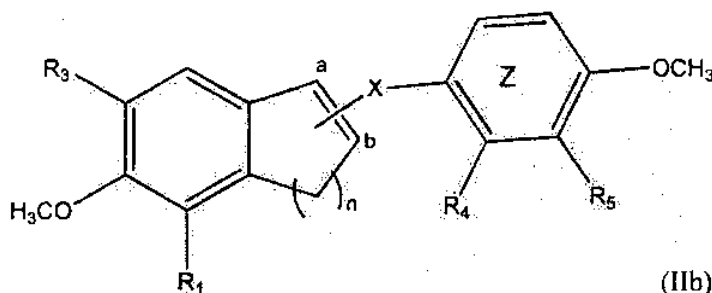


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 en la que el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b";
 R₁, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi inferior, fosfato e hidroxilo;
 X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo y C(O); y
 15 n es 1, 2, 3 o 4.

En un aspecto de la fórmula IIa, R₄ y R₅ son OCH₃. En otro aspecto de la fórmula IIa, n es 1. En otra realización de fórmula IIa, n es 3. En otra realización de fórmula IIa, n es 4.

20 En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente fórmula general IIb:



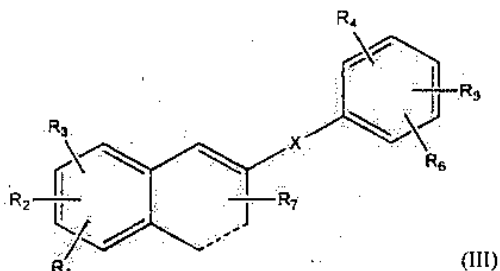
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 en la que el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b";
 R₁, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi inferior, fosfato e hidroxilo;
 X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo y C(O); y n es 1, 2, 3 o 4.

30 En un aspecto de la fórmula IIb, R₄ es H u OH y R₅ es OH. En otro aspecto de la fórmula IIb, R₄ es H o fosfato, y R₅ es fosfato. En otro aspecto de la fórmula IIb, n es 1. En otra realización de fórmula IIb, n es 3. En otra realización de fórmula IIb, n es 4.

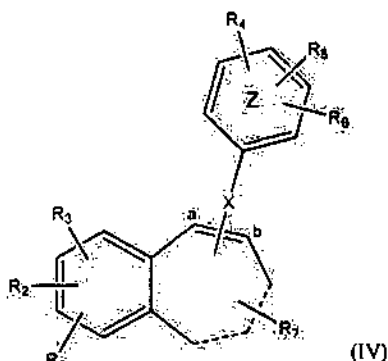
35 En aspectos particulares de la fórmula IIa o IIb, R₁ y R₃ son H. En otros aspectos de la fórmula IIa o IIb, R₁ es OH y R₃ es H. En otros aspectos de la fórmula IIa o IIb, R₁ es fosfato y R₃ es H. En otros aspectos más de la fórmula IIa o IIb, R₁ y R₃ son OCH₃.

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general III:



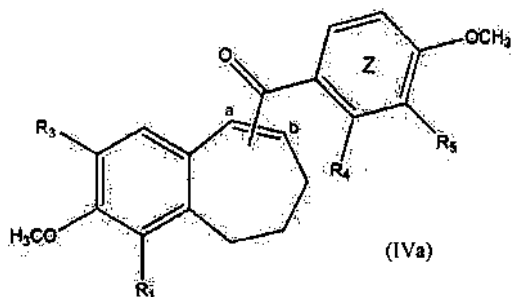
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la línea de puntos indica un enlace sencillo o doble; X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂, O, S, N(H), y C(O); y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido. En un aspecto de la Fórmula III, X es un enlace sencillo y R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto de la Fórmula III, X es un enlace sencillo, y R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH.
- 10

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general IV:



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las líneas de puntos indican independientemente un enlace sencillo o doble; X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂, O, S, N(H), y C(O); R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido; y el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b". En otro aspecto de la Fórmula IV, las líneas de puntos son enlaces simples, X es un enlace sencillo, y R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto más de Fórmula IV, las líneas de puntos son enlaces simples, X es un enlace sencillo, y R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto más de Fórmula IV, las líneas de puntos son enlaces simples, X es un enlace sencillo, y el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a". En otro aspecto más de la Fórmula IV, las líneas de puntos son enlaces simples, X es un enlace sencillo y el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "b".
- 20
- 25

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente fórmula general IVa:



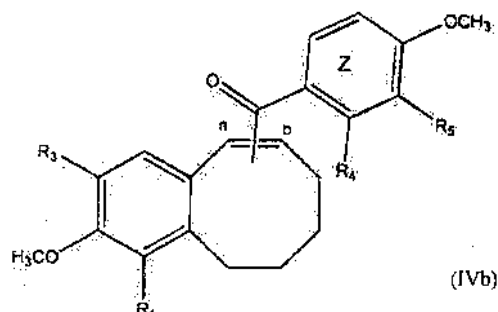
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b"; y R₁, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi inferior, fosfato e hidroxilo.

35

En un aspecto de la fórmula IVa, R₁ y R₃ son OCH₃. En otro aspecto de la fórmula IVa, R₄ y R₅ son OH. En otro aspecto de la fórmula IVa, R₄ y R₅ son fosfato. En otro aspecto más de la fórmula IVa, el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a".

- 5 En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente fórmula general IVb:

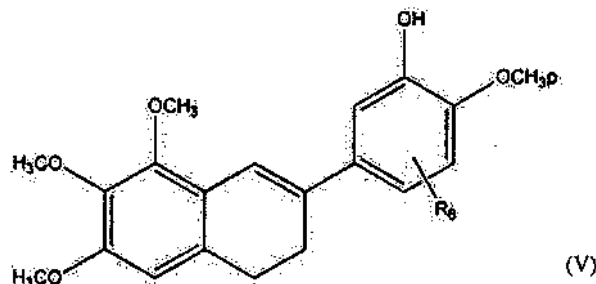


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 10 en la que el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b"; y R₁, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi inferior, fosfato e hidroxilo.

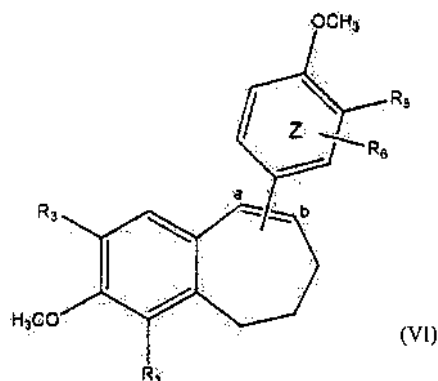
- 15 En un aspecto de la fórmula IVb, R₁ y R₃ son OCH₃. En otro aspecto de la fórmula IVb, R₄ y R₅ son OH. En otro aspecto de la fórmula IVb, R₄ y R₅ son fosfato. En otro aspecto más de la fórmula IVb, el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a".

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general V:



- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido. En otro aspecto de la Fórmula V, R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto más de la Fórmula V, R₆ es OH.

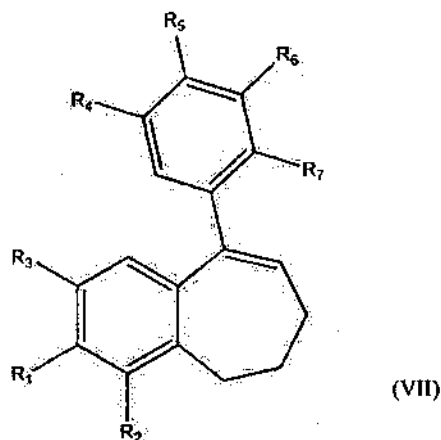
- 25 En otro aspecto general, la presente invención proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general VI:



- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₃, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido; y el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b". En un aspecto de la Fórmula VI, R₁ y R₃ se seleccionan entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto de la Fórmula VI, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto más de Fórmula VI, el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a". En otro

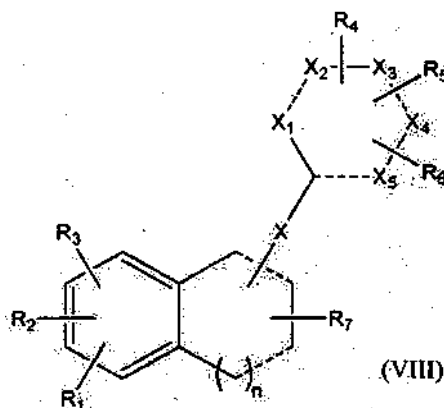
aspecto de la Fórmula VI, el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "b".

En otro aspecto general, la presente invención proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general VII:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en OH, fosfato y OCH₃.

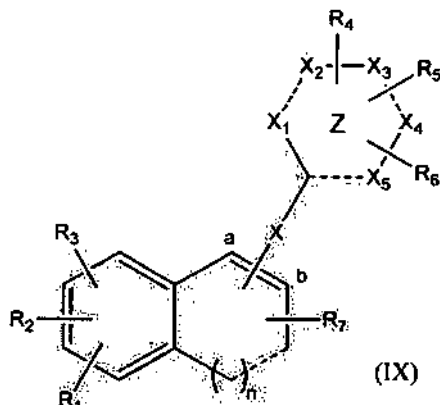
10 En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente fórmula general VIII:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las líneas de puntos indican un enlace sencillo o doble; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido; X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂, O, S, N(H), y C(O); X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en C, C(H), N, N(H), O y S, con la condición de que al menos uno de X, X₂, X₃, X₄ y X₅ no sea C o C(H); y n es 0, 1, 2 o 3. En una realización de la Fórmula I, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi inferior, hidroxilo, fosfato y fosforamidato. En otra realización de la Fórmula I, X es un enlace sencillo.

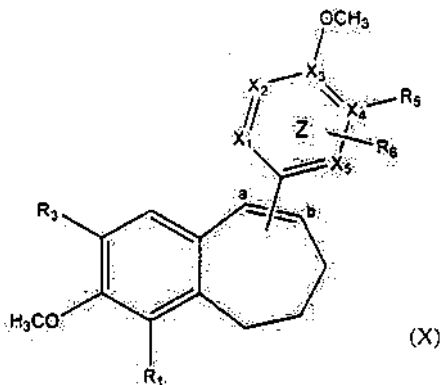
20

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general IX:



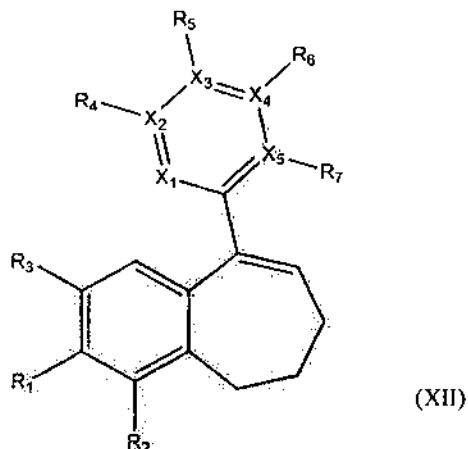
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la línea de puntos indica un enlace sencillo o doble; X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂, O, S, N(H), y C(O); X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en C, C(H), N, N(H), O y S, con la condición de que al menos uno de X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ no sea C o C(H); R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido y el anillo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b". En un aspecto de la Fórmula III, X es un enlace sencillo, y R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto de la Fórmula III, X es un enlace sencillo, y R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH.

15 En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general X:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₃, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamidato y un grupo acilo de aminoácido; X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en C, C(H) y N, con la condición de que al menos uno de X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ no sea C o C(H); y el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b". En un aspecto de la Fórmula VI, R₁ y R₃ se seleccionan entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto de la Fórmula VI, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, OCH₃, fosfato y OH. En otro aspecto más de Fórmula VI, el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a". En otro aspecto de la Fórmula VI, el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "b".

En otro aspecto general, la presente divulgación proporciona un análogo de Combretastatina de la siguiente Fórmula general XI:

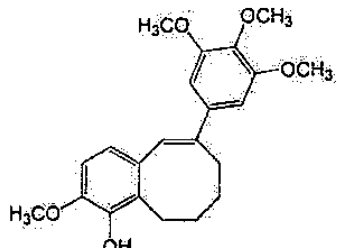
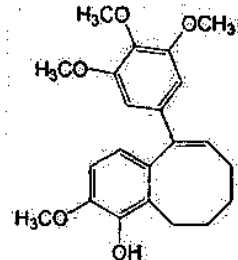
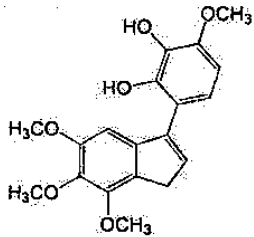
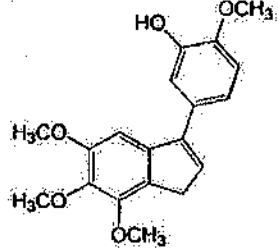
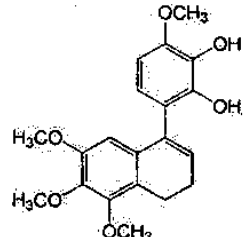
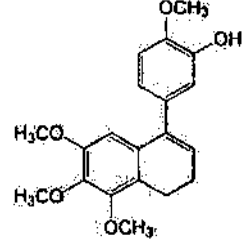
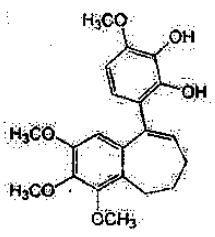
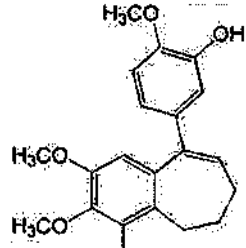
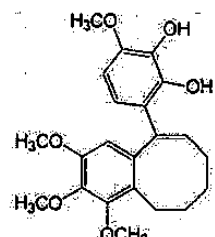
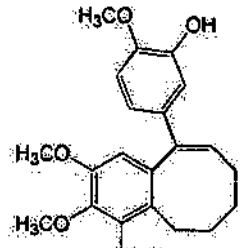


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en OH, fosfato, y OCH₃ y X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en C, C(H) y N, con la condición de que al menos uno de X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ no sea C o C(H).

En otro aspecto, la divulgación incluye cualquier composición farmacéutica o compuesto novedoso que contenga compuestos de la divulgación descrita en el presente documento. Por ejemplo, compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen compuestos expuestos en el presente documento (por ejemplo, Tabla I y Tabla II) son parte de la presente divulgación, incluyendo profármacos de los mismos y sales de los mismos, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables. Como los compuestos de las Fórmulas I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, V, VI, VII, VIII, IX, X y XII, los compuestos de la Tabla I y Tabla II también se considera que son "compuestos de la divulgación".

Los compuestos particulares de la divulgación también incluyen los siguientes compuestos de la Tabla I y la Tabla II, cada uno de los cuales se considera como un aspecto separado de la divulgación. La distancia de baricentro a baricentro se incluye entre corchetes después del nombre del compuesto.

TABLA I	
<p>(1) 3-Metoxi-8-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno [6,69 Å]</p>	<p>(2) 3-metoxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno [4,86 Å]</p>
<p>(3) 2-Metoxi-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol [6,64 Å]</p>	<p>(4) 2-Metoxi-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol [4,84 Å]</p>

 <p>(5) 2-Metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-1-ol [6,66 Å]</p>	 <p>(6) 2-Metoxi-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-1-ol [5,08 Å]</p>
 <p>(7) 3-Metoxi-6-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-benceno-1,2-diol [5,28 Å]</p>	 <p>(8) 2-Metoxi-5-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-fenol [5,29 Å]</p>
 <p>(9) 3-metoxi-6-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-benceno-1,2-diol [5,06 Å]</p>	 <p>(10) 2-metoxi-5-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-fenol [5,11 Å]</p>
 <p>(11) 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-ilo)benceno-1,2-diol [5,10 Å]</p>	 <p>(12) 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-fenol [4,86 Å]</p>
 <p>(13) 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-benceno-1,2-diol [4,98 Å]</p>	 <p>(14) 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-fenol [5,02 Å]</p>

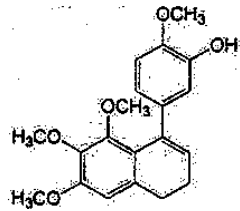
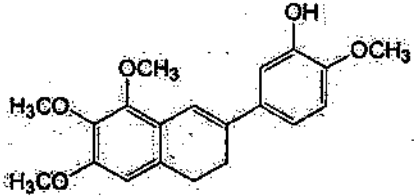
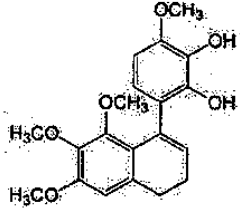
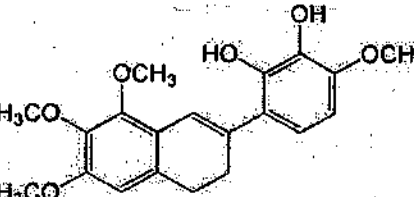
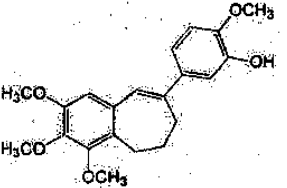
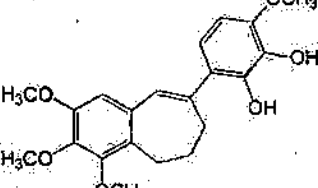
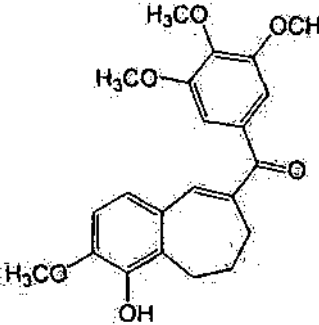
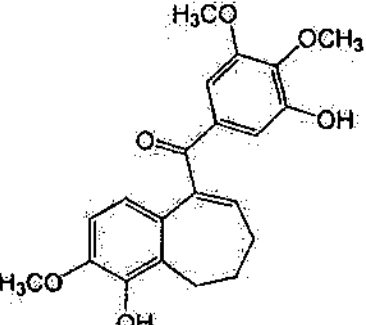
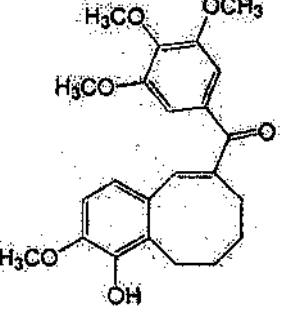
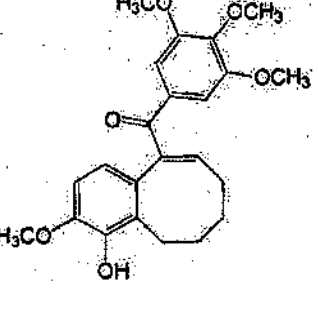
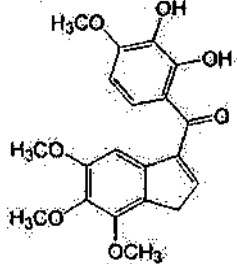
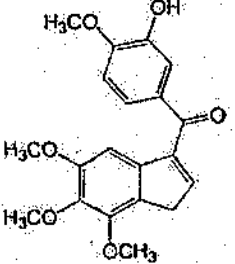
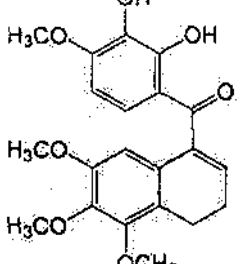
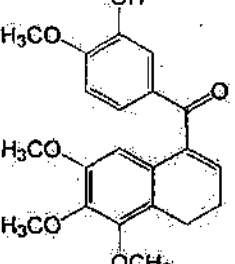
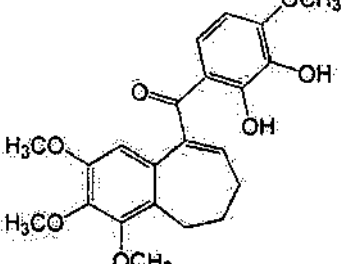
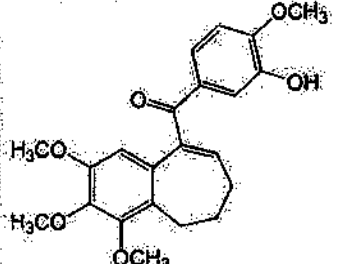
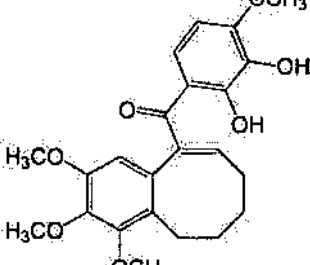
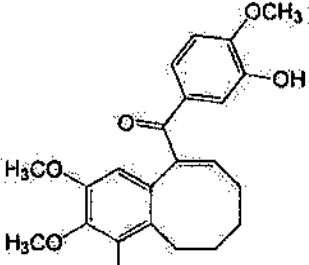
 <p>(27) 2-metoksi-5-(6,7,8-trimetoksi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-fenol [6,67 Å]</p>	 <p>(28) 2-metoksi-5-(6,7,8-trimetoksi-3,4-dihidro-naftalen-2-il)-fenol [6,61 Å]</p>
 <p>(29) 3-metoksi-6-(6,7,8-trimetoksi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-benceno-1,2-diol [5,20 Å]</p>	 <p>(30) 3-metoksi-6-(6,7,8-trimetoksi-3,4-dihidro-naftalen-2-il)-benceno-1,2-diol [6,55 Å]</p>
 <p>(31) 2-metoksi-5-(1,2,3-trimetoksi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-fenol [6,67 Å]</p>	 <p>(32) 3-metoksi-6-(1,2,3-trimetoksi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-benceno-1,2-diol [6,63 Å]</p>

TABLA II

 <p>(15) (1-Hidroxi-2-metoksi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-metanona [6,71 Å]</p>	 <p>(16) (1-Hidroxi-2-metoksi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-metanona [6,64 Å]</p>
 <p>(17) (1-Hidroxi-2-metoksi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-6-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-metanona [6,76 Å]</p>	 <p>(18) (1-Hidroxi-2-metoksi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-metanona [10,01 Å]</p>

 <p>(19) (2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-metanona [5,28 Å]</p>	 <p>(20) (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(4,5,6-trimetoxi-3H-inden-1-il)-metanona [5,15 Å]</p>
 <p>(21) (2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-metanona [5,18 Å]</p>	 <p>(22) (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-metanona [5,03 Å]</p>
 <p>(23) (2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona [6,67 Å]</p>	 <p>(24) (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona [6,67 Å]</p>
 <p>(25) (2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-metanona [6,69 Å]</p>	 <p>(26) (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-metanona [6,68 Å]</p>

Pueden sintetizarse compuestos de la invención de acuerdo con procedimientos de síntesis orgánica convencionales que son conocidos en la técnica. También se describen procedimientos de síntesis para los compuestos de la invención en la sección Experimental y los Dibujos incluidos con el presente documento.

5

De la manera más adecuada, se forman sales de adición de ácidos de los compuestos de la invención a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables e incluyen, por ejemplo, aquellos formados con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético o fumárico. Pueden usarse otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo oxalatos, por ejemplo en el aislamiento de los compuestos de las Fórmulas I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, V, VI, VII, VIII, IX, X y XII, y los compuestos de la invención para su uso en laboratorio, o para su conversión posterior en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. También se incluyen dentro del alcance de la divulgación solvatos e hidratos de la invención.

10

La conversión de una sal de un compuesto dado en una sal del compuesto deseado se consigue aplicando técnicas convencionales, en las que una solución acuosa de la sal dada se trata con una solución de base, por ejemplo carbonato sódico o hidróxido potásico, para liberar la base libre, que después se extrae en un disolvente adecuado, tal como éter. Después, la base libre se separa de la porción acuosa, se seca y se trata con el ácido necesario para dar la sal deseada.

Pueden formarse ésteres o amidas hidrolizables *in vivo* de determinados compuestos de la divulgación tratando aquellos compuestos que tienen una funcionalidad hidroxilo o amino libre con el cloruro de ácido del éster deseado, en presencia de una base, en un disolvente inerte, tal como cloruro de metileno o cloroformo. Las bases adecuadas incluyen trietilamina o piridina. A la inversa, pueden esterificarse compuestos de la divulgación que tienen un grupo carboxilo libre usando condiciones convencionales, que pueden incluir la activación, seguido de tratamiento con el alcohol deseado en presencia de una base adecuada.

III) Tratamiento de cáncer y otros trastornos proliferativos malignos

Los análogos de Combrestatina de la presente invención demuestran citotoxicidad notable contra una diversidad de líneas celulares de cáncer humano. La capacidad de un agente para inhibir el ensamblaje de tubulina y la formación de microtúbulos es una propiedad importante de muchos agentes antineoplásicos. La alteración de microtúbulos que comprenden el citoesqueleto y el aparato del huso mitótico pueden interferir drásticamente con la capacidad de una célula para completar con éxito la división celular.

Los compuestos de la presente invención son altamente tóxicos para células en proliferación activa, inhibiendo su división mitótica y causando con frecuencia su apoptosis selectiva dejando células quiescentes normales relativamente no afectadas. En consecuencia, las propiedades antiproliferativas o antimitóticas de los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir directamente la proliferación de, o transmitir citotoxicidad directa hacia, las células de tumores malignos o neoplásicos o cánceres incluyendo:

1) carcinomas, tales como los de vejiga, mama, colon, recto, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), faringe, esófago, vesícula biliar, tracto urinario, ovarios, cuello uterino, útero, páncreas, estómago, glándulas endocrinas (incluyendo tiroides, adrenal e hipófisis), próstata, testículos y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;

2) tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma por tricoleucitos y linfoma de Burkett;

3) tumores hematopoyéticos de linaje mielocítico, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

4) tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomioma;

5) tumores del sistema nervioso central y periférico y meninges, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannomas, retinoblastomas, neuroma, glioma, glioblastoma; y

6) otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo, cáncer tiroideo anaplásico y sarcoma de Kaposi.

Como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden transmitir control indirecto del crecimiento y proliferación de los tumores y cánceres anteriores debidos a sus efectos en la vasculatura proliferante maligna, tal como el endotelio, arterias, vasos sanguíneos o neovasculatura formada por un tumor. Estas propiedades antivascuales incluyen, pero sin limitación, la destrucción selectiva, el daño, o la oclusión, bien reversible o irreversible, parcial o completa, de la vasculatura tumoral proliferante.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de los tumores y cáncer descritos anteriormente cuando se usan solos o en combinación con radioterapia y/u otros tratamientos quimioterapéuticos administrados convencionalmente a pacientes para tratar cánceres de tumores sólidos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse con agentes quimioterapéuticos seleccionados de una de las siguientes clases mecánicas:

1. Agentes Alquilantes: compuestos que donan un grupo alquilo a nucleótidos. El ADN alquilado es incapaz de replicarse y se detiene la proliferación celular. Los agentes alquilantes ejemplares incluyen Melfalán, Clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, busulfán, dacarbaína, metotrexato, 5-FU, arabinósido de citosina, o 6-tioguanina.

2. Agentes Antiangiogénicos: compuestos que inhiben la formación de la vasculatura tumoral. Los agentes antiangiogénicos ejemplares incluyen TNP-470 o Avastin™.

3. **Antibióticos Antitumorales:** compuestos que tienen actividad antimicrobiana y citotóxica. Dichos compuestos también pueden interferir con el ADN inhibiendo químicamente enzimas y mitosis o alterando las membranas celulares. Los antibióticos antitumorales ejemplares incluyen Actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, Dactinomicina, Daunorrubicina y Doxorubicina.

4. **Inhibidores de Topoisomerasa:** agentes que interfieren con la actividad topoisomerasa inhibiendo de este modo la replicación de ADN. Dichos agentes incluyen CPT-11 y Topotecán.

5. **Terapia Hormonal:** incluye, pero sin limitación antiestrógenos. Un antiestrógeno ejemplar es Tamoxifeno.

6. **Compuestos Antimicrotubulares.** Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con otros compuestos antimicrotúbulos, incluyendo por ejemplo, Combretastatina A-1 Difosfato, Combretastatina A-4 Fosfato, Vincristina, paclitaxel, taxotere, etopósido y vinblastina.

En otros aspectos más, los compuestos de la presente invención pueden administrarse con compuestos de coordinación de platino (por ejemplo carboplatino, cisplatino u oxaliplatino).

IV) Tratamiento de trastornos proliferativos vasculares no malignos

En otros aspectos, los compuestos de la invención, así como análogos de los mismos, pueden emplearse como agentes de dirección vascular (VTA), y por lo tanto también son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos vasculares no malignos, en los que el endotelio, la arteria, el vaso sanguíneo o la neovascularización no se asocian con un tumor pero se forman no obstante por angiogénesis no deseable o patológica. Dichas patologías incluyen, sin limitación:

1) enfermedades oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad o húmeda, degeneración macular miópica, retinopatía diabética, retinopatía prematura, edema macular diabético, uveítis, glaucoma neovascular, rubeosis, fibroplasias retrolentales, estrías angioides, histoplasmosis ocular y neovascularización corneana;

2) trastornos inflamatorios tales como endometriosis, psoriasis, artritis reumatoide, Síndrome de Osler-Webber, granulación de heridas y

3) enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, ateroma, reestenosis, hemangioma, reestenosis.

En un aspecto preferido, la presente divulgación se dirige a la administración de compuesto de la invención para el tratamiento de trastornos proliferativos vasculares no malignos en el tejido retiniano del ojo. La neovascularización de tejido retiniano o "retinopatía" es una condición patógena caracterizada por proliferación vascular y se produce en una diversidad de enfermedades oculares con diversos grados de fallo de la visión. La barrera hematorretiniana (BRB) está compuesta de células endoteliales estrechamente unidas no fenestradas especializadas que forman una barrera de transporte para ciertas sustancias entre los capilares retinianos y el tejido retiniano. Los vasos nacientes de la retina asociados con las retinopatías son aberrantes, de forma muy similar a los vasos asociados con tumores sólidos. Los agentes de unión a tubulina, inhibidores de ensamblaje de tubulina y agentes de dirección vascular pueden ser capaces de atacar los vasos aberrantes porque estos vasos no comparten similitudes estructurales con la BRB. Los agentes de unión a tubulina pueden detener la progresión de la enfermedad de forma muy similar a como lo hacen con una vasculatura tumoral. La administración de un VTA para el control farmacológico de la neovascularización retiniana asociada con retinopatías como degeneración macular húmeda, retinopatía diabética proliferativa o retinopatía prematura, beneficiaría potencialmente a pacientes para los que están disponibles pocas opciones terapéuticas.

Los compuestos de la presente invención también se contemplan para su uso en el tratamiento de enfermedad vascular, particularmente aterosclerosis y reestenosis. La aterosclerosis es la forma más común de enfermedad vascular y conduce a aporte sanguíneo insuficiente a órganos corporales críticos, dando como resultado ataque cardíaco, ictus e insuficiencia renal. Adicionalmente, la aterosclerosis provoca complicaciones importantes en los pacientes que padecen hipertensión y diabetes, así como fumadores. La aterosclerosis es una forma de lesión vascular crónica en la que algunas de las células del músculo liso vascular normal (VSMC) en la pared arterial, que habitualmente controla el tono vascular, regulan el flujo sanguíneo, cambian su naturaleza y desarrollan comportamiento "de tipo canceroso". Estas VSMC se vuelven anormalmente proliferativas, secretando sustancias (factores de crecimiento, enzimas de degradación tisular y otras proteínas) que les permite invadir y propagarse al revestimiento interno de los vasos, bloqueando el flujo sanguíneo y haciendo a ese vaso anormalmente susceptible de bloquearse completamente por coagulación sanguínea local, dando como resultado la muerte del tejido al que sirve esa arteria.

La reestenosis, la reaparición de estenosis o estenosis arterial después de cirugía correctora, es una forma acelerada de aterosclerosis. Las pruebas recientes han apoyado una hipótesis unificante de lesión vascular en la que se puede considerar que la reestenosis de las arterias coronarias junto con injerto de venas coronarias y aterosclerosis por aloinjerto cardíaco representan una forma muy acelerada del mismo proceso patogénico que da como resultado

aterosclerosis espontánea. La reestenosis se debe a una serie compleja de respuestas fibroproliferativas a la lesión vascular que implican moléculas reguladoras del crecimiento potentes, incluyendo factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), también común para los estadios posteriores en lesiones ateroscleróticas, dando como resultado proliferación de células de músculo liso vasculares, migración y acumulación en la neoíntima.

La reestenosis se produce después de cirugía de derivación de las arterias coronarias (CAB), endarterectomía y trasplante de corazón, y particularmente después de angioplastia de globo cardiaco, aterectomía, ablación por láser o implantación de estent endovascular (en cada uno de los que un tercio de los pacientes vuelven a desarrollar reestenosis en un periodo de 6 meses), y es responsable de la reaparición de síntomas (o muerte), requiriendo con frecuencia cirugía de revascularización repetida. A pesar de más de una década de investigación y mejoras significativas en la tasa de éxito primaria de los diversos tratamientos médicos y quirúrgicos de la enfermedad aterosclerótica, incluyendo angioplastia, injerto de derivación y endarterectomía, el fallo secundario debido a reestenosis tardía continúa apareciendo en el 30-50% de los pacientes. La cirugía de revascularización repetida consume tiempo y dinero, es inconveniente para el paciente, y puede conllevar un riesgo significativo de complicaciones o muerte. El modo más eficaz de prevenir la reestenosis es al nivel celular.

V) Dosificación y administración de compuestos

Una dosis diaria típica contendrá de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg del compuesto activo de la presente invención. Preferentemente, las dosis diarias serán de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, y más preferentemente de aproximadamente 10 mg.

Al efectuar el tratamiento de un paciente aquejado de una afección, enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede administrarse de forma sistémica en cualquier forma o modo que haga el compuesto biodisponible en cantidades eficaces. La administración sistémica puede conseguirse por administración de un compuesto de la presente invención al torrente sanguíneo en un sitio que está separado por una distancia medible del órgano o tejido enfermo o afectado. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intravenosa, por vía transdérmica, por vía intranasal, por vía rectal, por vía bucal y similares. En general se prefiere la administración oral o intravenosa para tratar la enfermedad neoplásica o el cáncer. Como alternativa, el compuesto puede administrarse de forma no sistémica por administración local del compuesto de la presente invención directamente en el órgano o tejido enfermo o afectado. El tratamiento de enfermedades oculares caracterizadas por la presencia de vasculatura proliferativa no maligna o neovascularización, puede conseguirse usando métodos de administración no sistémica tales como inyección intravítrea, inyección sub Tenon, gotas oftálmicas, iontoforesis, formulación tópica e implantes y/o insertos. Un experto en la materia de la preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, la patología para tratar, el estadio de la enfermedad y otras circunstancias relevantes.

Se entenderá por el experto que todos los compuestos usados en la presente invención son capaces de formar sales, y que las formas de sal de productos farmacéuticos se usan habitualmente, con frecuencia porque se cristalizan y purifican más fácilmente que las bases libres. En todos los casos, el uso de los productos farmacéuticos descritos anteriormente como sales se contempla en la descripción del presente documento, y con frecuencia se prefiere, y las sales farmacéuticamente aceptables de todos los compuestos se incluyen en los nombres de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en el presente documento y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se preparan por procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. Al realizar las composiciones de la presente invención, el principio activo habitualmente se mezclará con un vehículo, o se diluirá por un vehículo, o se incluirá dentro de un vehículo, y puede estar en forma de una cápsula, sobrecitos, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo actúa como un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente, o medio para el principio activo. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, goma de tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe de agua, metilcelulosa, metil y propil hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saporíferos. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar liberación rápida,

sostenida o retardada del principio activo después de administración al paciente, empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, más preferentemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo 25 mg) del principio activo. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico adecuado.

Los siguientes ejemplos de formulación son solamente ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención de ninguna manera.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, bucal, transdérmica (por ejemplo, parche), intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas derivan en general de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Se forman liposomas por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier líquido fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. Se conocen bien en la técnica métodos para formar liposomas (véase por ejemplo, Prescott Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XTV, Academic Press, Nueva York, N. Y., 1976, p 33).

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina de fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibemoatos o ácido sórbico).

Para administración bucal la composición puede tomar la forma de comprimidos o grageas formulados de manera convencional.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, incluyendo técnicas de cateterización convencionales o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en una forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua sin pirógenos estéril, antes de su uso.

Los compuestos activos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión de un recipiente de pulverización de bomba que se aprieta o bombea por el paciente o como una presentación de pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Pueden administrarse comprimidos o cápsulas de los compuestos individualmente o dos o más al mismo tiempo según sea apropiado. También es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación sostenida.

5 El médico determinará la dosis real que será más adecuada para un paciente individual y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ejemplares del caso promedio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que estén justificados intervalos de dosificación mayores o menores, y estos están dentro del alcance de la presente invención.

10 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por inhalación o en forma de un supositorio o pesario, o pueden aplicarse por vía tópica en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo de uso externo. Un medio alternativo de administración transdérmica es mediante el uso de un parche cutáneo. Por ejemplo, se pueden incorporar en una crema que consiste en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. También pueden incorporarse, a una concentración de entre 1 y 10% en peso, en una pomada que consiste en una cera blanca o una base de parafina blanda blanca junto con dichos estabilizantes y conservantes según pueda requerirse.

15 "Administrar" significa cualquiera de los métodos convencionales para administrar un compuesto a un sujeto, bien conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, administración intravenosa, intramuscular o intraperitoneal.

20 Para los fines de la presente invención "vehículos farmacéuticamente aceptables" significa cualquiera de los vehículos farmacéuticos convencionales. Se conocen bien en la técnica ejemplos de vehículos adecuados y pueden incluir, pero sin limitación, cualquiera de los vehículos farmacéuticos convencionales tales como soluciones salinas tamponadas con fosfato, solución salina tamponada con fosfato que contiene POLYSORB 80, agua, emulsiones tales como emulsión de aceite/agua, y diversos tipos de agentes humectantes. Otros vehículos también pueden incluir soluciones estériles, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas.

30 Típicamente dichos vehículos contienen excipientes tales como almidón, leche, azúcar, ciertos tipos de arcilla, gelatina, ácido esteárico o sales de los mismos, estearato de magnesio o de calcio, talco, grasas o aceites vegetales, glicoles de gomas y otros excipientes conocidos. Dichos vehículos también pueden incluir aditivos saporíferos y colorantes u otros ingredientes. Las composiciones que comprenden dichos vehículos se formulan por métodos convencionales bien conocidos.

35 Se conocen bien por los expertos en la materia, métodos para determinar una "cantidad eficaz" y dependen de factores que incluyen, pero sin limitación, la talla del paciente y el vehículo usado.

La invención se define además por referencia a los siguientes ejemplos y preparaciones que describen la manera y el proceso de preparación y uso de la invención y son ilustrativos más que limitantes.

40 Ejemplos

Materiales y Métodos

45 Las sustancias químicas se obtuvieron comercialmente de la Aldrich Chemical Company, Fisher Scientific y ACROS Chemicals y se usaron directamente según se adquirieron. Se usaron disolventes, tales como acetona, éter dietílico y acetato de etilo según se adquirieron, otros disolventes se purificaron por procedimientos convencionales. Se secó tetrahidrofurano (THF) sobre metal de potasio y benzofenona, y se destilaron en el último momento antes de su uso; se secó cloruro de metileno (CH_2Cl_2) usando hidruro de calcio y se destiló antes de su uso. Se destiló trietilamina sobre hidruro de calcio y se almacenó en un tubo cerrado herméticamente.

50 Las reacciones se siguieron de cromatografía de capa fina (TLC) y/o cromatografía de gases. La purificación de los productos se realizó usando cromatografía en columna ultrarrápida con gel de sílice. Las placas de gel de sílice para cromatografía de capa fina y el gel de sílice (malla 260-400) para cromatografía en columna se obtuvieron de Merck EM Science.

55 Se registraron espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C en cloroformo deuterado o metilsulfóxido deuterado u óxido de deuterio usando un espectrómetro de RMN Bruker AMX 360 MHz (90 MHz para ^{13}C y 145 MHz para ^{31}P) o un DPX Avance 300 MHz (75 MHz para ^{13}C y 120 MHz para ^{31}P). Los picos se enumeran como singlete (s), doblete (d), doblete de dobletes (dd), triplete (t) o multiplete (m) con la constante de acoplamiento (J) expresada en Hz. Se obtuvieron espectros de masas de alta resolución usando un espectrómetro de masas de alta resolución VG/Fisons GC/NASS. Se obtuvieron análisis elementales de Atlantic Microlab Inc., Norcross, Georgia. Se determinaron puntos de fusión usando un aparato de punto de fusión Thomas-Hoover y estaban sin corregir.

60 En muchas de las reacciones, particularmente aquellas que usan Pd, puede sustituirse etanol por metanol y viceversa. Adicionalmente, puede sustituirse TiCl_4 por AlCl_3 y viceversa.

65

Ejemplo 1: Síntesis de Análogos de Combrestatina Representativos**Síntesis de 3-metoxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno (2; véase Figura 1)**5 6-Metoxi-1-metilen-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno (27):

En un matraz seco de fondo redondo, de 3 bocas y 500 ml equipado con un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética, se cargó hidruro sódico (3,0 g, 172,89 mmol). El matraz de reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno y se añadieron 35 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C y se agitó a esa temperatura hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 25 ml más de DMSO. Se añadió en porciones yoduro de metiltrifenilfosfonio (46,57 g, 115,26 mmol) durante un periodo de 1 h. Se añadieron 25 ml adicionales de DMSO para favorecer una agitación fácil. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió 6-metoxitetralona (10,156 g, 57,63 mmol) disuelta en 10 ml de DMSO anhidro a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60-65 °C y se agitó a esa temperatura durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en un matraz Erlenmeyer de 500 ml que contenía 150 ml de hielo picado y 150 ml de hexanos. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min y después se extrajo con hexanos. Las fases orgánicas combinadas se lavaron DMSO:Agua (1:1) y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 3:97 de EtOAc:Hexanos) produjo 9,42 g de **27** en forma de un sólido de color blanco (94%). Fr: 0,71, (30:70, EtOAc:Hexanos).

10 **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ 7,8 (d, *J* = 8,73 Hz, 1H), δ 6,74 (dd, *J* = 8,72 Hz, 2,74 Hz, 1 H), δ 6,62 (d, *J* = 2,71 Hz, 1 H), δ 5,34 (s, 1H), δ 4,84 (s, 1 H), δ 3,76 (s, 3H), δ 2,81 (t, *J* = 6,27 Hz, 2 H), δ 2,53. (t, *J* = 6,34, 2H), δ 1,87 (p, *J* = 6,16, 2 H).

25 2-Metoxi-5,7,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-6-ona (28):

Se preparó 2-metoxi-5,7,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-6-ona (28) de acuerdo con los métodos de Miller *et al.* (Miller *et al.* J. Org. Chem. 1978, 43 (8), 1569) y como se indica más adelante.

30 **Preparación de azida de cianógeno:** Se añadió rápidamente azida de cianógeno finamente molida (8,58 g, 132 mmol) a una solución a 0 °C de bromuro de cianógeno (13,98 g, 132 mmol) en 40 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 0 °C y una solución de sobrenadante transparente que contenía azida de cianógeno (7,18 g, 105,61 mmol) se filtró y se usó para la reacción de expansión de anillo.

35 **Reacción de expansión de anillo:** La olefina exocíclica **27** (4,6 g, 26,40 mmol) se cargó en un matraz de fondo redondo de 250 ml en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 40 ml de metanol anhidro:acetonitrilo (1:1) al matraz de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. A esto se añadió azida de cianógeno recién preparada (7,18 g, 105,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadieron 25 ml de HCl 6 M y la reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con éter (2 x 200 ml). Los extractos etéreos se lavaron con agua hasta que fueron neutros y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después, la fase orgánica se percoló a través de una columna de alúmina básica tapada con una capa de celite para retirar las azidas explosivas. La evaporación del disolvente, seguido de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (8:92 de EtOAc:Hexanos) produjo 3,33 g de **28** (sólido blanquecino en refrigeración). Rf. 0,38 (30:70, EtOAc:Hexanos).

45 **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ 7,06 (d, *J* = 7,72 Hz, 1H), δ 6,70 (m, 2 H), δ 3,79 (s, 3 H), δ 3,65 (s, 2 H), δ 2,90 (m, 2H), δ 2,55 (t, *J* = 6,8, 2 H), δ 1,98 (m, 2H).

2-Metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptano (29):

50 Se preparó cinc amalgamado agitando 4 g de polvo de Zn y 400 mg de cloruro mercúrico, 4 ml de agua y 0,25 ml de HCl conc. en un matraz de fondo redondo de 100 ml durante 10 min. El sobrenadante líquido se decantó y se añadió **28** (215 mg, 1,13 mmol), seguido de 15 ml de HCl conc. Después, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con éter (20 ml x 3) y los extractos etéreos combinados se lavaron con agua hasta que fueron neutros, después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre alúmina neutra. El producto **29** se obtuvo en simplemente hexanos (140 mg, 74%). Valor de Fr: 0,535 (10:90, EtOAc:Hexanos). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ 6,99 (d, *J* = 8,12 Hz, 1H), δ 6,67 (d, *J* = 2,68 Hz, 1 H), δ 6,62 (dd, *J* = 8,12 Hz, 2,74 Hz, 1 H), δ 3,76 (s, 3 H), δ 2,73 (m, 2 H), δ 1,79 (m, 2H), δ 1,62 (m, 4 H).

60 2-Metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-5-ona (30):

Se recogió **29** (3,42 g, 19,4 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml y a este se añadieron gota a gota 40 ml de ácido acético glacial, seguido de un CrO₃ (5,82 g, 58,21 mmol) disuelto en 5 ml de agua y 20 ml de ácido acético. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de agua a la mezcla de reacción y después se extrajeron con éter (100 x 3). Después, los extractos etéreos combinados se lavaron en una solución al 5% de NaOH, hasta que las fases acuosas fueron alcalinas. La fase

orgánica se lavó con agua hasta que fue neutra y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (alúmina neutra) proporcionó 910 mg (25%) de producto en forma de un aceite incoloro. El producto se obtuvo en 10:90 (EtOAc:Hexanos).

5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,79 (d, *J* = 8,58 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,70 Hz, 2,66 Hz, 1H), δ 6,70 (d, *J* = 2,68 Hz, 1H), δ 3,84 (s, 3H), δ 2,91 (m, 2H), δ 2,72 (m, 2H), δ 1,84 (m, 4H).

2-Metoxi-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-5-ol (32):

10 Se añadieron 200 ml de éter anhidro a 3,4,5-trimetoxibromobenceno (1,23 g, 4,97 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml en una atmósfera de nitrógeno. La temperatura de la mezcla de reacción se llevó a -78 °C. Se añadió gota a gota *n*-Butil-litio (4,5 ml, 11,25 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó hasta que la temperatura se elevó gradualmente a -30 °C. Se añadió gota a gota **30** (0,86 g, 4,5 mmol) disuelto en 25 ml de éter seco y la mezcla de reacción se dejó en agitación hasta que la temperatura se templó hasta temperatura ambiente. Se añadieron 25 ml de agua y el producto se extrajo con éter (3 x 50), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, 20:80 de EtOAc:Hexanos) produjo 800 mg (49%) de **32** en forma de un aceite de color amarillo. Fr: 0,16 (30:70, EtOAc:Hexanos).

20 3-Metoxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno(2):

Una mezcla de **32** (800 mg, 2,23 mmol) en 20 ml de ácido acético y 100 ml de agua, recogida en un matraz de fondo redondo de 250 ml, se sometió a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (10:90 de EtOAc:Hexanos), para proporcionar 25 690 mg (91%) de **2** en forma de cristales de color blanco. Fr: 0,43 (30:70, EtOAc:Hexanos).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,97 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H), δ 6,83 (d, *J* = 2,61 Hz, 1H), δ 6,74 (dd, *J* = 8,49 Hz, 2,73 Hz, 1H), δ 6,49 (s, 2H), δ 6,35 (t, *J* = 7,32 Hz, 1H), δ 3,86 (s, 3H), δ 3,84 (s, 3H), δ 3,80 (s, 3H), δ 2,64 (t, *J* = 6,99 Hz, 2H), δ 2,18 (p, *J* = 7,05 Hz, 2H), δ 1,97 (m, 2H).

30 **Síntesis de 3-metoxi-8-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno (1; véase Figura 1)**

2-Hidroxi-7-metoxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)benzosuberano (31):

35 Se cargó 3,4,5-trimetoxibromobenceno (0,91 g, 3,68 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 70 ml de éter anhidro y la temperatura se llevó a -78 °C. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2,94 ml, 7,36 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó hasta que la temperatura se elevó gradualmente a -30 °C. Se añadió gota a gota **28** (0,7 g, 3,68 mmol) disuelto en 20 ml de éter seco y la mezcla de reacción se dejó en agitación hasta que la temperatura se templó a temperatura ambiente. Se añadieron 25 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo con éter (3 x 30 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, 20:80, EtOAc:Hexanos) produjo 500 mg (29%) de **31** en forma de un aceite de color amarillo pálido.

3-Metoxi-8-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno (1):

45 Una mezcla de **31** (500 mg, 1,4 mmol) en 12 ml de ácido acético y 60 ml de agua, recogida en un matraz de fondo redondo de 250 ml, se sometió a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (10:90 de EtOAc:Hexanos), para proporcionar 60 mg (13%) de **1** en forma de cristales de color blanco.

50 Datos de RMN: ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,17 (d, *J* = 7,87 Hz, 1H), δ 6,73 (m, 4H), δ 3,90 (s, 6H), δ 3,87 (s, 3H), δ 3,82 (s, 3H), δ 2,81 (t, *J* = 6,21 Hz, 2H), δ 2,64 (t, *J* = 6,60 Hz, 2H), δ 2,20 (p, *J* = 6,16 Hz, 2H).

Síntesis de 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol (3; véase Figura 1)

55 2-Metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ol (33):

Se preparó 2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ol (33) de acuerdo con los métodos de Ghatak *et al.*, (Ghatak, *et al.*, Tet. Lett. (2003), 44: 4145) y como se indica más adelante.

60 A una solución bien agitada de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (14,05 g, 86,67 mmol) en *sec*-butil-litio (100 ml, 110 mmol) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina recién preparada (13,61 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota borato de trimetilo (12,55 ml, 110 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de 65 reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron gota a gota 7 ml de ácido acético glacial, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 0 °C y después se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno al 35% en peso, en agua (15 ml). Después,

la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió cloruro de amonio saturado (100 ml). La fase orgánica se separó y se recogió, y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (si fue necesario) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:98 de EtOAc:Hexanos) produjo 3,5 g (23%) de **33** junto con 9,7 g (63,1%) de 7-hidroxi-6-metoxi-(1,2,3,4-tetrahidro)naftaleno (obtenido en 5:95 de EtOAc:Hexanos). El valor de Fr para **33** es 0,48 (15:85 de EtOAc:Hexanos), para 7-hidroxi-6-metoxi-1-tetrahidronaftaleno es 0,37.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,67 (d, J = 8,28 Hz, 1H), δ 6,58 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), δ 5,64 (s, 1H), δ 3,85 (s, 3H), δ 2,71 (t, J = 3,03, 4H), δ 1,76 (m, 4H).

5-Isopropoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno (34):

Se preparó 5-isopropoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno (34), de acuerdo con los métodos de Bringmann *et al.* (Bringmann *et al.*, J. Org. Chem. (2002), 67(16), 5595) y de acuerdo con los métodos que se indican más adelante.

Se cargó **33** (4,55 g, 25,5 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un condensador de reflujo, en una atmósfera de gas de nitrógeno. Se añadieron 50 ml de acetona anhidra, seguido de carbonato de cesio (66,55 g, 204,3 mmol). Se añadió 2-bromopropano (23,94 ml, 255,0 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 12 h. El disolvente se filtró y se evaporó al vacío, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:99 de EtOAc:Hexanos) para proporcionar 5,2 g (93%) de 5-isopropoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (**34**). Valor de Fr: 0,615 (15:85 EtOAc:Hexanos).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,75d, J = 8,34 Hz, 1H), δ 6,69 (s, J = 8,37 Hz, 1H), δ 4,46 (septuplete, J = 6,18 Hz, 1H), δ 3,80 (s, 3H), δ 2,71 (m, 4H), δ 1,74 (m, 4H), δ 1,27 J = 6,18).

5-Isopropoxi-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (35):

Se pesó **34** (120 mg, 0,55 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se añadió una solución de 5 ml de agua:dioxano (5:95) y la reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de 2,4-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (0,25 g, 1,09 mmol) disuelta en 5 ml de dioxano se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. El sólido separado se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se añadieron 10 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla de reacción se extrajo con éter (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 30:70 de EtOAc:Hexanos) produjo 90 mg (71%) de **35**. Valor de Fr: 0,458 (40:60 de EtOAc:Hexanos).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,84 (d, J = 8,73 Hz, 1H), δ 6,86 (d, J = 8,73 Hz, 1H) δ 4,45 (septuplete, J = 6,18 Hz, 1H), δ 3,89 (s, 3H), δ 2,95 (t, J = 6,00 Hz, 2H), δ 2,59 (t, J = 6,18 Hz, 2H), δ 2,06 (p, J = 6,57 Hz, 2H) δ 1,28 (d, J = 6,18 MHz, 6H).

5-Isopropoxi-6-metoxi-1-metilen-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno (36):

En un matraz seco de fondo redondo, de 3 bocas y 250 ml, equipado con un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética, se añadió hidruro sódico (1,09 g, 47,4 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 20 ml de dimetilsulfóxido anhidro y la mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C durante 30 min, hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. La mezcla de reacción se volvió de color verde en ese momento y después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 15 ml más de DMSO. Se añadió en porciones yoduro de metiltrifenilfosfonio (12,76 g, 31,57 mmol) durante un periodo de 30 min. Se añadieron 15 ml más de DMSO y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió **35** (3,73 g, 15,8 mmol) disuelto en 5 ml de DMSO anhidro a la mezcla de reacción y la temperatura se elevó a 60-65 °C y se agitó a esa temperatura durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en un matraz Erlenmeyer de 250 ml que contenía 75 ml de hielo y 75 ml de hexanos. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min y después se extrajo con hexanos. Las fases orgánicas combinadas se lavaron DMSO:Agua (1:1) y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 5:95, EtOAc:Hexanos) produjo 320 mg de **36** (10%). Rf -0,632, (acetato de etilo al 30% en hexanos).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,37 (d, J = 8,70 Hz, 1H), δ 6,75 (d, J = 8,70 Hz, 1H), δ 5,35(s, 1H), δ 4,85 (s, 1H), δ 4,46 (septuplete, J = 6,18 Hz, 1H), δ 3,83, (s, 3H), δ 2,82 (t, J = 6,27 Hz, 2H), δ 2,48 (t, J = 6,00 Hz, 2H), δ 1,83 (p, J = 6,33 Hz, 2H), δ 1,27 (d, J = 6,18 Hz, 6H).

1-Isopropoxi-2-metoxi-5,7,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-6-ona (37):

Se preparó 1-isopropoxi-2-metoxi-5,7,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-6-ona (**37**) de acuerdo con los métodos de McMurry *et al.* (McMurry *et al.*, J. Org. Chem. (1973), 38 (16), 2821) y como se indica más adelante.

Preparación de azida de cianógeno: Se añadió rápidamente azida de cianógeno finamente molida (0,51 g, 7,8 mmol) a una solución a 0 °C de bromuro de cianógeno (0,83 g, 7,8 mmol) en 5 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 0 °C y una solución de sobrenadante transparente que contenía azida de cianógeno (0,53 g, 7,8 mmol) se retiró en una jeringuilla para su uso para la reacción de expansión de anillo.

Reacción de expansión de anillo: La olefina exocíclica (320 mg, 1,3 mmol) se cargó en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 5 ml de metanol:acetonitrilo (1:1) al matraz de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. A esto se añadió azida de cianógeno recién preparada (0,53 g, 7,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadieron 5 ml de HCl 6 M y la reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con éter (2 x 30 ml). Los extractos etéreos se lavaron con agua hasta que fueron neutros y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después, la fase orgánica se percoló a través de una columna de alúmina básica tapada con una capa de celite para retirar las azidas explosivas. La evaporación del disolvente, seguido de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (8:92 de EtOAc:Hexanos) produjo 110 mg (33%) de **37** (sólido blanquecino). Fr: 0,476 (70:30 de hexanos:acetato de etilo).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,83 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), δ 6,71 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), δ 4,43 (septuplete, *J* = 6,14 Hz, 1H), δ 3,82 (s, 3H), δ 3,64 (s, 2H), δ 3,04 (t, *J* = 6,36 Hz, 2H), δ 2,51 (t, *J* = 6,90 Hz), δ 1,94 (p, *J* = 6,90 Hz, 2H), δ 1,28 (d, *J* = 6,15 Hz, 6H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ 209,58, 152,24, 144,47, 134,63, 126,91, 124,28, 109,98, 74,80, 55,67, 49,73, 43,27, 25,37, 24,46, 22,58.

1-Isopropoxi-2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ol (40):

Se disolvió 3,4,5-trimetoxibromobenceno (1,49 g, 6,05 mmol) en 200 ml de éter seco en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (3,2 ml, 8,06 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó hasta que la temperatura se elevó gradualmente a -30 °C. Se añadió gota a gota **37** (1 g, 4,03 mmol) disuelto en 25 ml de éter seco y la mezcla de reacción se dejó en agitación hasta que la temperatura se templó a temperatura ambiente. Se añadieron 30 ml de agua y la fase orgánica se separó. Después, la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 50) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación del producto en bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 30:70 de EtOAc:Hexanos) produjo 1,1 g (66%) de **40** en forma de cristales de color blanco. Fr: 0,15 (70:30, Hex:EA).

4-Isopropoxi-3-metoxi-8-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno (41):

Una mezcla del MP (**40**) (1,1 g, 2,64 mmol) en 30 ml de ácido acético y 100 ml de agua, tomada en un matraz de fondo redondo de 250 ml, se sometió a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (10:90 de acetato de etilo:hexanos), para proporcionar 1 g (95%) de 4-isopropoxi-3-metoxi-8-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno en forma de cristales de color blanco. Fr: 56 (60:40, Hex:EA).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,93 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H), δ 6,74 (d, *J* = 8,49 Hz, 1H), δ 6,71 (s, 1H), δ 6,70 (s, 2H), δ 4,40 (septuplete, *J* = 6,18 Hz, 1H), δ 3,90 (s, 6H), δ 3,87 (s, 3H), δ 3,84 (s, 3H), δ 2,91 (t, *J* = 6,06 Hz, 2H), δ 2,60 (t, *J* = 6,78 Hz, 2H), δ 2,16 (p, *J* = 6,54 Hz, 2H), δ 1,27 (d, *J* = 6,18 Hz, 6H).

2-Metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol (3):

Se disolvió **41** (220 mg, 0,55 mmol) en 15 ml de diclorometano anhidro en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de aluminio (147 mg, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadieron 10 ml de agua, el producto se extrajo en diclorometano (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se evaporaron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna. El producto **3**, 81 mg (rendimiento del 41%), se obtuvo en acetato de etilo al 10% en hexanos. Fr 0,54 (60:40 Hex:EA).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,76 (d, *J* = 8,37 Hz, 1H), δ 6,71 (d, *J* = 8,31 Hz, 1H), δ 6,70 (s, 3H), δ 5,71 (s, 1H), δ 3,91 (s, 3H), δ 3,90 (s, 3H), δ 3,87 (s, 3H), δ 2,92 (t, *J* = 6,12 Hz, 2H), δ 2,61 (t, *J* = 6,12 Hz, 2H), δ 2,19 (p, *J* = 6,60 Hz, 2H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ 152,89, 145,03, 142,49, 141,26, 140,24, 137,26, 131,69, 128,13, 126,83, 121,75, 107,68, 103,52, 60,85, 56,11, 32,85, 29,80, 24,89.

Ejemplo 2: Síntesis de grupos enlazadores opcionales

Los compuestos de la divulgación pueden comprender adicionalmente un sustituyente de benzoílo en el que se introduce un grupo carbonilo entre el anillo de subereno del núcleo (o dihidronaftaleno) y el anillo de arilo pendiente. Adicionalmente, el grupo carbonilo del sustituyente de benzoílo puede reemplazarse por un oxígeno para generar un nuevo compuesto que mantiene la misma eficacia, o una similar, con tubulina. Estos compuestos pueden prepararse mediante una reacción de eliminación por adición, utilizando el anión trimetoxifenólico como nucleófilo. También son concebibles otros átomos enlazadores entre los anillos arilo-arilo, incluyendo tioéteres (-S-), alcoholes secundarios (-CH(OH)-) y metilenos (-CH₂-). Se pretende que estos compuestos formen un puente de un átomo entre el arilo sustituido y el anillo de cromeno. Por ejemplo, los alcoholes secundarios pueden crearse mediante reducción de las cetonas correspondientes (-C=O)- con borohidruro sódico y pueden crearse metilenos mediante reducción con ácido trifluoroacético. Como alternativa, un enlace covalente simple puede sustituirse por el grupo enlazador de un átomo.

Síntesis de (2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona (23; véase Figura 9)

5 Se preparó (2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona (**23**) usando métodos conocidos en la técnica (Atmaram *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9, 2119; Koo, JACS. (1953), 75 (18), 1891; Pettit *et al.*, J. Med. Chem. (2000), 43, 2731; Uffe *et al.*, Tet Lett. (2005), 46, 4261) y como se indica más adelante.

Éster metílico del ácido 5-oxo-5-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-pentanoico (60):

10 Se cargaron 75 g de ácido polifosfórico (Acros) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, seguido de la adición de 1,2,3-trimetoxibenceno (5,0 g, 29,73 mmol) y mono-glutarato de metilo (6,516 g, 44,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó mecánicamente durante 2,2 h a 45 °C. Después, la mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitados de 1000 ml que contenía aproximadamente 250 ml de hielo y se agitó bien hasta que todo el producto precipitó. Después, el producto de color castaño se filtró y se lavó con agua, y se secó al vacío. No se necesitó purificación en esta etapa. Se obtuvieron 6,78 g (77%) de producto, que era puro según RMN.

15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,48 (d, *J* = 8,86 Hz, 1H), δ 6,71 (d, *J* = 8,98 Hz, 1H), δ 3,96 (s, 3H), δ 3,91 (s, 3H), δ 3,87 (s, 3H), δ 3,67 (s, 3H), δ 3,02 (t, *J* = 7,114, 2H), δ 2,41 (t, *J* = 7,40 Hz, 2H), δ 2,03 (p, *J* = 7,16 Hz, 2H).

20 Ácido 5-oxo-5-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-pentanoico (61):

Se disolvieron 6,78 g de hidróxido sódico en 25 ml de metanol, en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió **60** (6,78 g, 22,90 mmol), seguido de 5 ml de agua y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico diluido y la mezcla de reacción se extrajo con éter (100 x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (20:80 de EA:Hex) para producir 7,05 g de **61** (rendimiento cuantitativo).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,50 (d, *J* = 8,88 Hz, 1H), δ 6,70 (d, *J* = 8,91 Hz, 1H), δ 3,96 (s, 3H), δ 3,91 (s, 3H), δ 3,87 (s, 3H), δ 3,05 (t, *J* = 7,08, 2H), δ 2,50 (t, *J* = 7,68 Hz, 2H), δ 2,04 (p, *J* = 6,95 Hz, 2H).

Ácido 5-(2,3,4-trimetoxifenil)-pentanoico (62):

35 Se disolvió ácido 5-oxo-5-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-pentanoico (7,05 g, 24,97 mmol) en 100 ml de etanol anhidro en una atmósfera inerte y se añadieron 2,0 g de Pd-C. El gas de nitrógeno se retiró mediante vacío y se pasó gas de hidrógeno al interior del matraz. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 6,48 g (97,74%) de **62** (aceite incoloro) que era puro según RMN.

40 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,81 (d, *J* = 8,48 Hz, 1H), δ 6,60 (d, *J* = 8,50 MHz, 1H), δ 3,87 (s, 3H), δ 3,86 (s, 3H), δ 3,84 (s, 3H), δ 2,60 (t, *J* = 7,65, 2H), δ 2,39 (t, *J* = 7,42 Hz, 2H), δ 1,66 (m, 4H).

1,2,3-Trimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-5-ona (63):

45 Se pesó **60** (6,48 g, 24,19 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, seguido de la adición de 75 g de ácido polifosfórico. La mezcla de reacción se agitó mecánicamente durante 2,2 h a 45 °C. La mezcla de reacción se vertió en 250 ml de hielo y se agitó hasta que se disolvió todo el ácido polifosfórico. La solución resultante se extrajo con diclorometano (100 x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (92:8 de Hexanos:acetato de etilo) produjo 3,0 g (50%) de **63**. El producto era puro según RMN.

50 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,13 (s, 1H), δ 3,93 (s, 3H), δ 3,88 (s, 3H), δ 3,84 (s, 3H), δ 2,94 (t, 2H), δ 2,73 (m, 2H), δ 1,81 (m, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 204,93, 151,53, 150,95, 145,86, 134,37, 128,86, 107,44, 61,37, 60,84, 55,95, 40,75, 24,98, 22,93, 20,91.

55 (1,2,3-trimetoxi-6,7,8,9-tetrahidrobenzohepteno)-5-p-toluenosulfonilhidrazona (64):

Se preparó (1,2,3-trimetoxi-6,7,8,9-tetrahidrobenzohepteno)-5-p-toluenosulfonilhidrazona (**64**) de acuerdo con los métodos de Pinney *et al.* (Pinney *et al.*, Steroids. (1992), 57 (5), 222) y como se indica más adelante.

60 Se disolvió **64** (8,21 g, 32,81 mmol) en 150 ml de etanol absoluto, seguido de p-toluenosulfonilhidrazida (6,11 g, 32,81 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente hasta que el sólido se disolvió. Se añadió monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,28 g, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 h. El producto precipitó en forma de un sólido de color blanco, que después se filtró y se lavó con etanol enfriado con hielo y se secó (13,50 g, rendimiento del 98%). Fr: 0,325 (60:40 Hex:EA).

65 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,33 (s, 1H), δ 7,83 (s-ancho, 2H), δ 7,51 (s-ancho, 2H), δ 6,38 (s, 1H), δ 3,73 (s,

3H), δ 3,69 (s, 6H), δ 2,73 (m, 7H), δ 1,60 (s, 2H), δ 1,47 (s, 2H).

(2,3-Bis-benciloxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanol (94):

5 Se cargaron 36 ml de TMEDA recién destilada en un matraz de fondo redondo de 250 ml en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió n-BuLi (5,89 ml, 14,72 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a -50 °C. Se añadió **64** (1,54 g, 3,68 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó para calentarla a temperatura ambiente, lo que llevó aproximadamente 7 h. Después, se añadió 2,3-dibenciloxi-4-metoxibenzaldehído (5,13 g, 14,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron 25 ml de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las

10 fases orgánicas combinadas se lavaron con CuSO₄ acuoso, seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía en columna (16:84, EA:Hex) produjo 1,02 g (rendimiento del 48%) del producto (**94**) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Fr: 0,56 (60:40 Hex:EA).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,35 (m, 10H), δ 7,11 (d, J = 8,66 Hz, 1H), δ 6,67 (d, J = 8,68 Hz, 1H), δ 6,63 (s, 1H), δ 6,06 (t, J = 7,11 Hz, 1H), δ 5,85 (d, J = 4,27 Hz, 1H), δ 5,13 (d, J = 10,90 Hz, 1H), δ 5,03 (d, J = 10,90 Hz, 1H), δ 5,00 (s, 2H), δ 3,85 (s, 3H), δ 3,82 (s, 6H), δ 3,63 (s, 3H), δ 2,50 (t, J = 7,07, 2H), δ 2,04 (t, J = 6,97, 2H), δ 1,84 (m, 2H).

(2,3-Bis-benciloxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona (95):

20 Se disolvió **94** (0,94 g, 1,62 mmol) en 20 ml de diclorometano seco y se añadió a una solución de peryondinano Dess-Martin (2,7 g, 6,5 mmol) en diclorometano seco en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1,1 h y después se añadió agua (30 ml), seguido de una solución 1,3 M de NaOH (50 ml) y 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución 1,3 M de NaOH (50 ml), seguido de 100 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se retiró a presión reducida. El material

25 en bruto se purificó por cromatografía en columna (10:90, EtOAc:Hexanos) para producir un aceite de color amarillo pálido (0,69 g, rendimiento del 73%) como producto. Fr: 0,43 (60:40 Hex:EA).

Datos de RMN: ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,40 (m, 10H), δ 7,11 (d, J = 8,47 Hz, 1H), δ 6,78 (t, J = 7,30 Hz, 1H), δ 6,72 (d, J = 8,54 Hz, 1H), δ 6,61 (s, 1H), δ 5,09 (s, 2H), δ 5,02 (s, 2H), δ 3,90 (s, 3H), δ 3,89 (s, 3H), δ 3,85 (s, 3H), δ 3,70 (s, 3H), δ 2,51 (t, J = 6,50, 2H), δ 2,04 (m, 4H).

30

(2,3-Dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona (23):

Se preparó (2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona (**23**) de acuerdo con los métodos de Felix *et al.* (Felix, *et al.*, J. Org. Chem. (1978), 43 (21), 4194) y como se indica más adelante.

35

Se disolvió **95** (0,69 g, 1,19 mmol) en 20 ml de EtOH anhidro en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se sumergió en un baño de agua para mantener una temperatura de 25 °C. Se añadieron 1,2 g de Pd-C, seguido de 1,4-ciclohexadieno (1,13 ml, 11,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 7 h. la conclusión de la mezcla de reacción se supervisó mediante TLC (Fr: 0,32, 60:40 de Hex:EA). La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo, se sometió a evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía en columna (20:80 de EtOAc:Hexanos) para obtener 0,3 g (63%) de **23** en forma de un aceite de color amarillo.

40

Datos de RMN: ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 12,49 (s, 1H), δ 7,05 (d, J = 9,03 Hz, 1H), δ 6,66 (t, J = 6,84 Hz, 1H), δ 6,41 (s, 1H), δ 6,37 (d, J = 9,06 Hz, 1H), δ 5,69 (s, 1H), δ 3,90 (s, 3H), δ 3,88 (2s, 6H), δ 3,69 (s, 3H), δ 2,73 (t, J = 6,52, 2H), δ 2,16 (m, 4H). ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 200,76, 151,99, 151,37, 151,07, 141,81, 141,45, 139,10, 133,325, 132,38, 127,24, 125,16, 115,99, 114,33, 107,84, 102,54, 61,55, 60,79, 56,11, 55,98, 33,87, 26,00, 23,82.

45

Síntesis de (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona (24; véase Figura 9)

50

(3-Isopropoxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanol (96):

Se cargaron 20 ml de TMEDA recién destilada en un matraz de fondo redondo de 250 ml en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió n-BuLi (4,8 ml, 9,60 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a -50 °C. Se añadió **68** (1,0 g, 2,40 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó para calentarla a temperatura ambiente, lo que llevó aproximadamente 7 h. Después, se añadió 3-isopropoxi-4-metoxibenzaldehído (1,9 g, 9,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron 25 ml de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con CuSO₄ acuoso, seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía en columna (16:84, EA:Hex) produjo 0,3 g (rendimiento del 29%) de **96** en forma de un aceite de color amarillo pálido. Fr: 0,30 (60:40 Hex:EA).

55

60

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,91 (m, 2H), δ 6,79 (d, J = 8,22 Hz, 1H), δ 6,65 (s, 1H), δ 6,27 (t, J = 8,00 Hz, 1H), δ 5,53 (s, 1H), δ 4,43 (sep, J = 6,09 Hz, 1H), δ 3,85 (s, 3H), δ 3,80 (2s, 6H), δ 3,71 (s, 3H), δ 2,42 (m, 2H), δ 2,03 (m, 2H), δ 1,87 (m, 2H), δ 1,28 (d, J = 6,02 Hz, 6H).

65

(3-Isopropoxi-9-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona (97):

Se añadió **96** (0,30 g, 0,70 mmol), disuelto en 20 ml de diclorometano, a una solución de peryondinano de Dess-Martin (1,48 g, 3,50 mmol) en diclorometano seco, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1,1 h a temperatura ambiente y después se añadió agua (30 ml), seguido de una solución 1,3 M de NaOH (50 ml) y 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución 1,3 M de NaOH (50 ml), seguido de 100 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (10:90, EtOAc:Hexanos) para producir un aceite de color amarillo pálido (0,170 g, rendimiento del 57%) como producto **97**. Fr: 0,62 (40:60 Hex:EA).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,40 (dd, *J* = 8,40 Hz, 2,03 Hz, H), δ 7,31 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), δ 6,80 (m, 2H), δ 6,47 (s, 1H), δ 4,47 (sep, *J* = 6,12 Hz, 1H), δ 3,90 (s, 3H), δ 3,88 (2s, 6H), δ 3,69 (s, 3H), δ 2,75 (t, *J* = 6,68 Hz, 2H), δ 2,15 (m, 4H), δ 1,31 (d, *J* = 6,07 Hz, 6H).

(3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-metanona (24):

Se disolvió **97** (0,07 g, 0,16 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ anhidro en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Se añadió AlCl₃ anhidro (44 mg, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadió NH₄Cl saturado (5 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (30:70 de EtOAc:Hexanos) para producir un aceite de color castaño como producto **24** (35 mg, rendimiento del 56%). Fr: 0,23 (60:40 Hex:EA).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,41 (d, *J* = 2,06 Hz, 1H), δ 7,34 (dd, *J* = 8,36 Hz, 2,08 Hz, H), δ 6,84 (d, *J* = 8,41 Hz, 1H), δ 6,79 (t, *J* = 6,95 Hz, 1H), δ 6,53 (s, 1H), δ 3,96 (s, 3H), δ 3,90 (s, 3H), δ 3,88 (s, 3H), δ 3,72 (s, 3H), δ 2,72 (t, *J* = 6,62 Hz, 2H), δ 2,14 (m, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 195,77, 151,19, 150,15, 145,16, 142,23, 141,62, 141,21, 132,50, 131,65, 127,34, 132,43, 115,90, 109,67, 108,46, 61,53, 60,80, 56,02, 55,93, 33,82, 26,04, 23,75.

Síntesis de (3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-metanona (22; véase Figura 8)Éster metílico del ácido 4-oxo-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-butírico (55):

Una mezcla de 75 g de ácido polifosfórico (Acros), 1,2,3-trimetoxibenceno (5,0 g, 29,73 mmol) y succinato de monometilo (5,9 g, 44,59 mmol) se agitó mecánicamente a 45 °C durante 2,2 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitados de 1000 ml que contenía aproximadamente 250 ml de hielo y se agitó bien hasta que todo el producto se precipitó. Después, el producto de color castaño se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 6,1 g (72%) de **55**, que era puro según RMN.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,56 (d, *J* = 8,89 Hz, 1H), δ 6,72 (d, *J* = 8,91 Hz, 1 H), δ 3,99 (s, 3H), δ 3,91 (s, 3H), δ 3,87 (s, 3H), δ 3,70 (s, 3H), δ 3,31 (t, *J* = 6,57, 2H), δ 2,71 (t, *J* = 6,57 Hz, 2H).

Ácido 4-oxo-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-butírico (56):

Se disolvieron 5,95 g de hidróxido sódico en 200 ml de metanol en un matraz de fondo redondo de 500 ml. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió **55** (6,78 g, 22,90 mmol), seguido de 20 ml de agua y 100 ml de metanol, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico diluido, la mezcla de reacción se extrajo con éter (100 x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (20:80 EtOAc:Hexanos) para producir 5,43 g de **56** en forma de un sólido de color castaño (94%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,55 (d, *J* = 8,87 Hz, 1H), δ 6,72 (d, *J* = 8,90 Hz, 1 H), δ 3,99 (s, 3H), δ 3,91 (s, 3H), δ 3,87 (s, 3H), δ 3,33 (t, *J* = 6,60, 2H), δ 2,74 (t, *J* = 6,50 Hz, 2H).

Ácido 4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-butírico (57):

Se cargó **56** (5,43 g, 20,24 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se añadieron 100 ml de etanol anhidro, seguido de la adición de 1,0 g de Pd-C y el matraz de reacción se puso al vacío hasta que se evacuó todo el aire en el matraz de reacción. Después, se pasó gas de hidrógeno al interior del matraz usando un globo cargado con gas de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 5,42 g (cuantitativo) de **57** en forma de un aceite incoloro. Fr: 0,45 (70:30 Hex:EA).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,82 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), δ 6,60 (d, *J* = 8,47 Hz, 1 H), δ 3,87(2s, 6H), δ 3,84 (s, 3H), δ 2,59 (t, *J* = 7,19, 2H), δ 2,33 (t, *J* = 7,36 Hz, 2H), δ 1,89 (p, *J* = 7,41 Hz, 2H).

5,6,7-Trimetoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (58):

Se cargó **59** (4,44 g, 17,46 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, seguido de la adición de 80 g de ácido polifosfórico. La reacción se agitó mecánicamente durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se vertió en 250 ml de

hielo y el producto precipitó en forma de un sólido de color castaño, que se filtró y se secó a alto vacío para producir 2,96 g de producto (72%). Fr: 0,36 (70:30 Hex:EA).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,39 (s, 1H), δ 3,94 (s, 3H), δ 3,89 (s, 3H), δ 3,86 (s, 3H) δ 2,88 (t, *J* = 5,92, 2H), δ 2,60 (t, *J* = 5,97 Hz, 2H), δ 2,08 (p, *J* = 6,10 Hz, 2H).

5

(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen)-1-p-toluenosulfonilhidrazona (59):

Se preparó (5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen)-1-p-toluenosulfonilhidrazona (**59**) de acuerdo con los métodos de Pinney *et al.* (Pinney *et al.*, Steroids. (1992), 57 (5), 222) y como se indica más adelante.

10

Se disolvió **63** (2,96 g, 12,53 mmol) en 150 ml de etanol absoluto, seguido de p-toluenosulfonilhidrazida (2,33 g, 12,53 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente hasta que el sólido se disolvió. Se añadió monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,11 g, 0,63 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 h. El producto precipitó en forma de un sólido de color blanco, que después se filtró, se lavó con etanol enfriado con hielo y se secó (4,65 g, rendimiento del 92%).

15

(3-Isopropoxi-4-metoxi-fenil)-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-metanol (92):

Se cargaron 25 ml de TMEDA recién destilada en un matraz de fondo redondo de 100 ml en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió n-BuLi (4,65 ml, 9,89 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a -50 °C. Se añadió **59** (1,0 g, 2,47 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó para calentarla a temperatura ambiente, lo que llevó aproximadamente 7 h. Después, se añadió 3-isopropoxi-4-metoxibenzaldehído (1,92 g, 9,89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron 25 ml de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con CuSO₄ acuoso, seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía en columna (16:84, EA:Hex) produjo 0,70 g (rendimiento del 69%) de producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. Fr: 0,31 (40:60 de EtOAc:Hexanos).

20

25

Datos de RMN: ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,98 (m, 2H), δ 6,66 (s, 1H), δ 6,16 (t, *J* = 4,57 Hz, 1H), δ 5,64 (s, 1H), δ 4,49 (sep, *J* = 6,09 Hz, 1H), δ 3,84 (s, 6H), δ 3,81 (s, 3H), δ 3,66 (s, 3H), δ 2,73 (t, *J* = 7,80 Hz, 2H), δ 2,31 (m, 2H), δ 1,31 (dd, *J* = 6,09 Hz, 6H).

30

(3-Isopropoxi-4-metoxi-fenil)-(5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-metanona (93):

Se disolvió el MP (**92**) (0,94 g, 1,62 mmol) en 20 ml de diclorometano seco y se añadió a una solución de peryondinano de Dess-Martin (2,7 g, 6,5 mmol) en diclorometano seco, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1,1 h y después se añadió agua (30 ml), seguido de una solución 1,3 M de NaOH (50 ml) y 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución 1,3 M de NaOH (50 ml), seguido de 100 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (10:90, EtOAc:Hexanos) para producir un aceite de color amarillo pálido (0,69 g, rendimiento del 73%) como producto. Fr: 0,43 (40:60 EtOAc:Hexanos).

35

40

Datos de RMN: ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,49 (m, 2H), δ 6,87 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), δ 6,69 (s, 1H), δ 6,40 (t, *J* = 4,70 Hz, 1H), δ 4,61 (sep, *J* = 6,08 Hz, 1H), δ 3,92 (s, 3H), δ 3,88 (s, 3H), δ 3,87 (s, 3H), δ 3,73 (s, 3H), δ 2,84 (t, *J* = 7,85 Hz, 2H), δ 2,44 (m, 2H), δ 1,37 (dd, *J* = 6,09 Hz, 6H).

45

Síntesis de (7,8,9-trimetoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-naftalen)-1-p-toluenosulfonilhidrazona (69; véase Figura 4)

Éster metílico del ácido 6-oxo-6-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-hexanoico (65):

Se añadieron 150 g de ácido polifosfórico (Acros) a una mezcla de 1,2,3-trimetoxibenceno (10,0 g, 59,47 mmol) y mono-adipato de metilo (13,04 ml g, 89,20 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador mecánico. La mezcla de reacción se agitó durante 2,2 h a 45 °C. Después, la mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitados de 1000 ml que contenía aproximadamente 500 ml de hielo y se agitó bien. Precipitó un sólido de color castaño, que después se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 17,18 g (93%) de **65**, que era puro según RMN. Fr: 0,42 (40:60 de EtOAc:Hexanos).

50

55

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,44 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H), δ 6,68 (d, *J* = 8,88 Hz, 1H), δ 3,94 (s, 3H), δ 3,88 (s, 3H), δ 3,85 (s, 3H), δ 3,64 (s, 3H), δ 2,95 (t, *J* = 6,96, 2H), δ 2,34 (t, *J* = 7,02 Hz, 2H), δ 1,68 (m, 4H).

Ácido 6-oxo-6-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-hexanoico (66):

Se disolvieron 17 g de hidróxido sódico en 200 ml de metanol, en un matraz de fondo redondo de 1000 ml. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió **66** (6,78 g, 22,90 mmol), seguido de 60 ml de agua y 300 ml de metanol anhidro, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico diluido y la mezcla de reacción se extrajo con éter (200 x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (30:70 EA:Hex) para producir 12,86 g de **57** en forma de un aceite de color amarillo pálido (78%). Fr: 0,15 (40:60 EtOAc:Hexanos).

60

65

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,47 (d, J = 8,85 Hz, 1H), δ 6,70 (d, J = 8,89 Hz, 1 H), δ 3,96 (s, 3H), δ 3,90 (s, 3H), δ 3,87 (s, 3H), δ 2,98 (t, J = 6,78, 2H), δ 2,41 (t, J = 7,07 Hz, 2H), δ 1,72 (m, 4H).

Ácido 6-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-hexanoico (67):

5 Se cargó **57** (12,86 g, 43,40 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se añadieron 300 ml de etanol anhidro, seguido de la adición de 4,0 g de Pd al 10% en peso-C y el matraz de reacción se puso al vacío, hasta que se evacuó todo el aire en el matraz de reacción. Después, se pasó gas de hidrógeno al interior del matraz usando un globo cargado con gas de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. La finalización de la reacción se confirmó por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 11,7 g (96%) de **67** en forma de un aceite incoloro Fr: 0,49 (50:50 Hex:EA).

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,80 (d, J = 8,48 Hz, 1H), δ 6,59 (d, J = 8,47 Hz, 1 H), δ 3,86 (s, 6H), δ 3,83 (s, 3H), δ 2,53 (t, J = 7,46, 2H), δ 2,33 (t, J = 7,41 Hz, 2H), δ 1,64 (m, 4H) δ 1,37 (m, 2H).

15 1,2,3-Trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-benzocicloocten-5-ona (68):

Una mezcla de **61** (2,0 g, 7,06 mmol) y 40 g de ácido polifosfórico se agitó mecánicamente durante 4 h a 45 °C. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de hielo y la solución acuosa resultante se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, seguido de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (7:93 de EtOAc:Hexanos), para obtener 1,32 g de **65** en forma de un aceite incoloro (71%). Fr: 0,38 (75:25 de Hexanos:EtOAc).

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,99 (s, 1H), δ 3,91 (s, 3H), δ 3,90 (s, 3H), δ 3,89 (s, 3H) δ 2,90 (t, J = 5,95, 2H), δ 2,57 (t, J = 6,86 Hz, 2H), δ 1,82 (m, 2H), δ 1,52 (m, 2H), δ 1,27 (m, 2H).

25 (5,6,7-Trimetoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen)-1-p-toluenosulfonilhidrazona (69):

Se disolvió **68** (1,32 g, 4,99 mmol) en 30 ml de etanol absoluto, seguido de p-toluenosulfonilhidrazida (0,93 g, 4,99 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente hasta que el sólido se disolvió. Se añadió monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,043 g, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 h. El producto precipitó en forma de un sólido de color blanco, que después se filtró, se lavó con etanol enfriado con hielo y se secó (1,27 g, rendimiento del 59%).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,60 (s, 1H), δ 7,72 (d, J = 8,08 Hz, 2H), δ 7,36 (d, J = 8,18 Hz, 2H), δ 6,41 (s, 1H), δ 3,73 (s, 6H), δ 3,41 (s, 3H), δ 3,33 (s, 3H) δ 2,55 (m, 4H), δ 1,23 (m, 4H), δ 1,03 (m, 4H).

35 La Figura 5 (panel inferior) representa una ruta para la síntesis del Compuesto 9.

La Figura 3 representa una ruta para la síntesis del Compuesto 5.

La Figura 5 (panel superior) representa una ruta para la síntesis del Compuesto 10.

40

Ejemplo 3: Síntesis del Intermedio I (Figura 11)

3-Hidroxi,4-metoxibromobenceno

45 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó 2,4-dibromoanisol (5,0 g, 18,8 mmol), seguido de 200 ml de tetrahidrofurano seco en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota n-butil-litio (16,11 ml, 22,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se añadió gota a gota trimetilborato (2,57 ml, 22,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron 5 ml de ácido acético glacial, seguido de 10 ml de peróxido de hidrógeno al 35% en peso, en forma de goteo. La reacción se dejó en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo (100 x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna produjo 1 g (26%) de 3-hidroxi,4-metoxibromobenceno (cristales de color blanco). (96:4 de Hexanos:acetato de etilo).

55

Ejemplo 4: Inhibición de la polimerización de tubulina

Se determinaron los valores de CI₅₀ para polimerización de tubulina de acuerdo con un procedimiento previamente descrito (Bai *et al.*, Cancer Research, 1996) y se resumen en la Tabla 3 a continuación. Se obtiene tubulina purificada de células cerebrales bovinas como se ha descrito previamente (Hamel y Lin, Biochemistry, 1984). Se preincubaron diversas cantidades de inhibidor durante 15 minutos a 37 °C con tubulina purificada. Después del periodo de incubación, la reacción se enfrió y se añadió GTP para inducir polimerización de tubulina. Después se controló la polimerización en un espectrofotómetro de Gilford a 350 nm. Las mezclas de reacción finales (0,25 ml) contenían tubulina 1,5 mg/ml, proteínas asociadas a microtúbulos 0,6 mg/ml (MAP), GTP 0,5 mM, MgCl₂ 0,5 mM, DMSO 4% y tampón de 4-morfolinoetanosulfonato 0,1 M (MES, pH 6,4). La CI₅₀ es la cantidad de inhibidor necesaria para inhibir la polimerización de tubulina al 50% con respecto a la cantidad de inhibición que se produce en ausencia de inhibidor.

65

Tabla 3: inhibición *in vitro* de la polimerización de tubulina

Compuesto	CI ₅₀ (μM)
CA-4	0,73
1	~40
2	1,4 ± 0,2
3	~40
23	~40
24	~40

Ejemplo 5: Actividad de citotoxicidad *in vitro* contra líneas celulares de cáncer

5 Se evaluaron compuestos de nueva preparación con respecto a actividad citotóxica frente a una diversidad de líneas celulares derivadas de tumores humanos usando un sistema de ensayo similar al procedimiento del Instituto Nacional del Cáncer previamente descrito (Monks *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 1991). Brevemente, las suspensiones celulares, diluidas de acuerdo con el tipo celular particular y la densidad celular diana esperada (5.000-40.000 células por pocillo basándose en las características de crecimiento celular), se añadieron por pipeta (100 μl) a placas de microtitulación de 96 pocillos. Se permitió a los inoculados un tiempo de preincubación de 24-28 horas a 37 °C para estabilización. La incubación con los compuestos inhibidores duró 48 horas en atmósfera de CO₂ al 5% y humedad al 100%. Se realizó determinación del crecimiento celular por fijación de células *in situ*, seguido de tinción con un colorante de unión a proteínas sulforrodamina B (SRB), que se une con los aminoácidos básicos de macromoléculas celulares. La tinción solubilizada se midió espectrofotométricamente.

15 Se evaluaron varios compuestos con respecto a actividad citotóxica frente a líneas celulares de leucemia P388 humanas. Se midió la dosis eficaz o el valor de DE50 (definido como la dosificación eficaz requerida para inhibición del 50% del crecimiento celular). Estos compuestos y otros adicionales se evaluaron con respecto a actividad inhibidora del crecimiento frente a varias otras líneas celulares de cáncer humano incluyendo: sistema nervioso central ("SNC", SF-268), páncreas (BXPC-3), cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSC de pulmón", NCI-H460), mama (MCF-7), colon (KM20L2), ovario (OVCAR-3) y próstata (DU-145). Los resultados se describen en la Tabla 4 a continuación. La GI50 de inhibición del crecimiento (definida como la dosificación requerida para inhibición del crecimiento de células tumorales en 50%) se enumera para cada línea celular.

Tabla 4. Citotoxicidad *in vitro* contra líneas celulares de cáncer humano

Compuesto	DE50 (μM/ml) para línea celular	GI50 (μM/ml) para Línea Celular					
	P388	SF-268	BXP-3	NCL-H460	MCF-7	KM20L2	DU-145
1	0,51	0,28	0,40	0,23	0,32	0,20	0,33
2	7,4	>10	>10	>10	>10	>10	>10
23	0,029	0,0090	0,017	0,023	0,0059	0,031	0,026

Ejemplo 6: Inhibición del flujo sanguíneo tumoral

30 Los efectos antivascuales de los compuestos de la invención se evalúan en ratones portadores de tumores usando un Ensayo de Perlas Fluorescentes. Se establece un modelo de tumor de hemangioendotelioma MHEC-5T por inyección subcutánea de 0,5 x 10⁶ células de línea celular endotelial vascular miocárdica murina de células transformadas cultivadas ("MHEC5-T") en el flanco derecho de ratones Inmunodeficientes Combinados Graves ("SCID") CB-17 Fox Chase. Cuando los tumores trasplantados alcanzan un tamaño de 500 mm³ (un tamaño sin desarrollo de necrosis), los ratones reciben una única inyección intraperitoneal (i.p.) de control de solución salina o compuesto a dosis que varían de 0,1 a 50 mg/kg. A las 24 horas después del tratamiento, se inyectó a los ratones por vía intravenosa 0,25 ml de perlas de FluoSphere diluidas (1:6 en solución salina fisiológica) en la vena de la cola, se sacrificaron después de 3 minutos, y el tumor se escindió para crioseccionamiento. Las criosecciones tumorales a un grosor de 8 μm se examinan directamente usando microscopia fluorescente cuantitativa. Se indican vasos sanguíneos por fluorescencia azul de perlas inyectadas. Para cuantificación, se examina el análisis de imágenes de 3 secciones de tres tumores tratados en cada grupo y se expresa la detención vascular como área vascular (mm²) por área tisular tumoral (mm²) como un porcentaje del control ("% VAPM").

Ejemplo 7: Evaluación del control del crecimiento tumoral *in vivo* por ensayo de fibras huecas

45 Se cultivan células tumorales humanas en fibras huecas de fluoruro de polivinilideno (PVDF) y cada línea celular se inyecta en los compartimentos de membrana intraperitoneal (IP) y subcutánea (SC) de los ratones. Se inyecta a los ratones por vía intraperitoneal dos dosis de ensayo diferentes del compuesto. A los animales de control se les inyecta el diluyente. Se usa un ensayo de conversión de colorante de formazán (MTT) para determinar la masa de células viables para la evaluación de los efectos antineoplásicos del ligando. El % de T/C se calcula usando densidad óptica promedio de la muestra tratada con el compuesto dividida por la densidad óptica promedio de los animales de control.

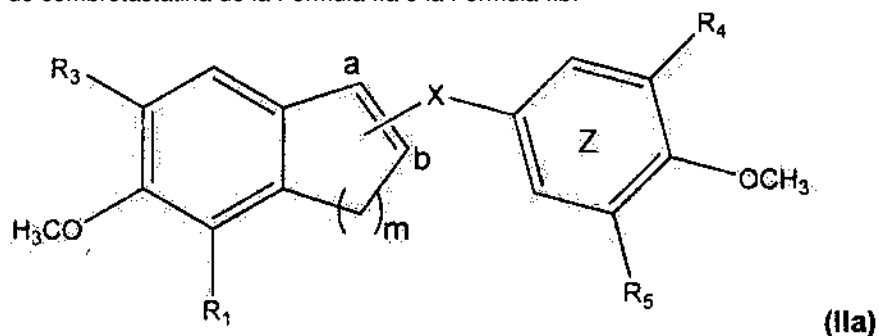
Realizaciones alternativas

5 Todas las composiciones y métodos desvelados y reivindicados en el presente documento pueden prepararse y ejecutarse sin excesiva experimentación a la luz de la presente divulgación. Aunque las composiciones y métodos de esta invención se han descrito en términos de realizaciones preferidas, será evidente para los expertos en la materia que pueden aplicarse variaciones a las composiciones y/o métodos y en las etapas o en la secuencia de etapas del método descrito en el presente documento. Más específicamente, será evidente que los agentes descritos en el presente documento pueden sustituirse por determinados agentes que están relacionados tanto química como fisiológicamente, a la vez que se conseguirían resultados iguales o similares.

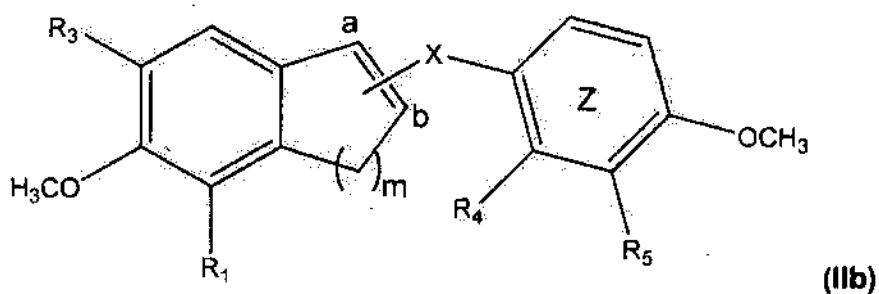
10 Debería ser evidente para cualquier practicante experto en la técnica que existen diversas formas de anexar grupos trimetoxiarilo y trimetoxiaróilo en torno a un armazón molecular análogo a Combrestatina de una manera que dará como resultado una conformación molecular similar, capaz de experimentar pseudo apilamiento pi-pi. Además, aunque el motivo de trimetoxiarilo parece óptimo para una unión a tubulina mejorada, también es muy posible que otra combinación de sustituyentes de alcoxi (tales como etoxi, propoxi, isopropoxi, aliloxi, etc.), tanto en forma de un patrón trisustituido como en forma disustituida (con un tipo de resto alcoxi) y monosustituida (con un resto alcoxi diferente) o con tres tipos distintos de restos alcoxi, también pueda tener buenas características de unión a tubulina. También es concebible que en lugar de tener grupos aril alcoxi, sea posible sustituir simplemente restos aril-alquilo y aril-alquenoilo y mantener todavía el perfil citotóxico mejorado. Los grupos fenólicos también pueden tener actividad en estos ligandos de cromeno descritos. La síntesis de cualquiera de estos ligandos de cromeno modificados será muy sencilla para cualquiera con habilidad en la técnica, y habitualmente solo implicará una elección diferente de los materiales de partida iniciales. Para preparar estos ligandos alternativos, pueden emplearse los mismos esquemas sintéticos que se han desvelado en el presente documento o esquemas similares con solo ligeras modificaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de combretastatina de la Fórmula IIa o la Fórmula IIb:



5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b";

10 R₁, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₁₀ e hidroxilo;

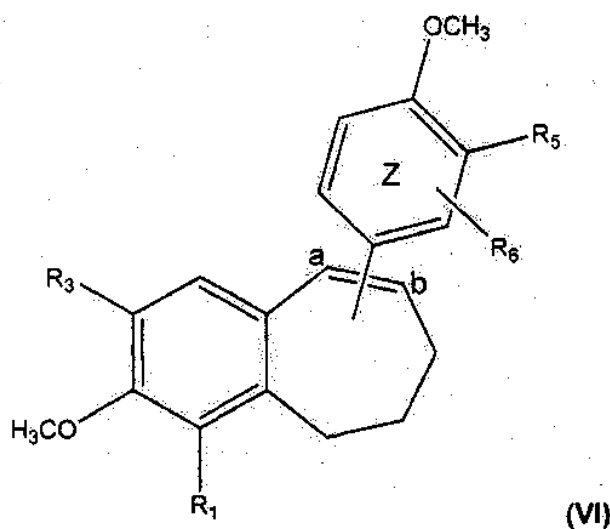
X es un enlace sencillo; y

m es 3 o 4.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

- 20 (1) 3-metoxi-8-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno;
 (2) 3-metoxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepteno;
 (3) 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol;
 (4) 2-metoxi-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol;
 (5) 2-metoxi-6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-1-ol;
 (6) 2-metoxi-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-1-ol;
 (9) 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-benceno-1,2-diol;
 25 (11) 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-benceno-1,2-diol;
 (12) 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-5-il)-fenol;
 (13) 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidrobenzocicloocten-5-il)-benceno-1,2-diol;
 (14) 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzocicloocten-5-il)-fenol;
 (31) 2-metoxi-5-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-fenol;
 30 (32) 3-metoxi-6-(1,2,3-trimetoxi-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)-benceno-1,2-diol.

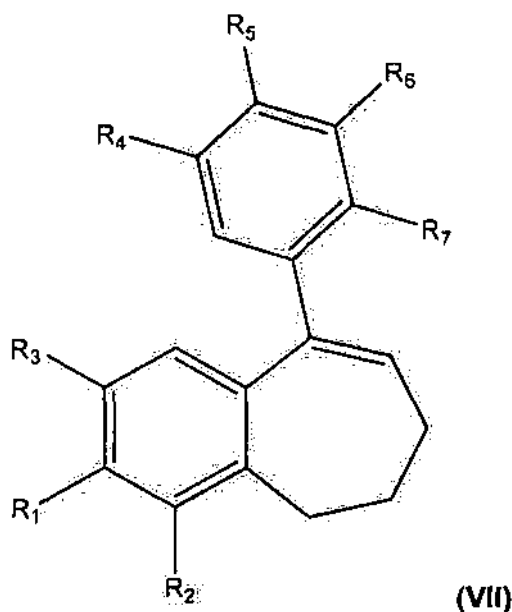
3. Un compuesto de la Fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que

- 5 R₁, R₃, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, hidroxilo, amina, fosfato, fosforamido y un grupo acilo de aminoácido; el anillo de fenilo "Z" está enlazado al carbono "a" o al "b".

4. Un compuesto de la Fórmula VII:



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno, independientemente, entre el grupo que consiste en OH, fosfato y OCH₃.

- 15 5. Un sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido para tratar un trastorno proliferativo vascular, en el que dicho sistema consiste en un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4 o una sal farmacéuticamente aceptable.

- 20 6. El sistema de anillo condensado bicíclico de la reivindicación 5, en el que el trastorno proliferativo vascular **se caracteriza por** la presencia de vasculatura proliferante maligna.

7. El sistema de anillo condensado bicíclico de la reivindicación 6, en el que la vasculatura proliferante maligna se asocia con un tumor u otra enfermedad neoplásica.

- 25 8. El sistema de anillo condensado bicíclico de la reivindicación 5, en el que el trastorno proliferativo vascular **se caracteriza por** la presencia de vasculatura proliferante no maligna.

9. El sistema de anillo condensado bicíclico de la reivindicación 8, en el que la vasculatura proliferante no maligna está asociada con una enfermedad ocular seleccionada de degeneración macular relacionada con la edad o húmeda, retinopatía diabética, retinopatía prematura, edema molecular diabético, uveítis y neovascularización corneana.
- 5 10. El sistema de anillo condensado bicíclico de la reivindicación 8, en el que la vasculatura proliferante no maligna está asociada con una patología no ocular.
- 10 11. Un sistema de anillo condensado bicíclico de anillo sustituido para tratar una enfermedad neoplásica, en el que dicho sistema consiste en un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. El sistema de anillo condensado bicíclico de la reivindicación 11, en el que el compuesto o la sal tiene un resultado directo de provocar la citotoxicidad de células tumorales debido a la inhibición de la mitosis.
- 15 13. Una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula IIa, IIb, VI o VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un vehículo farmacéutico adecuado.

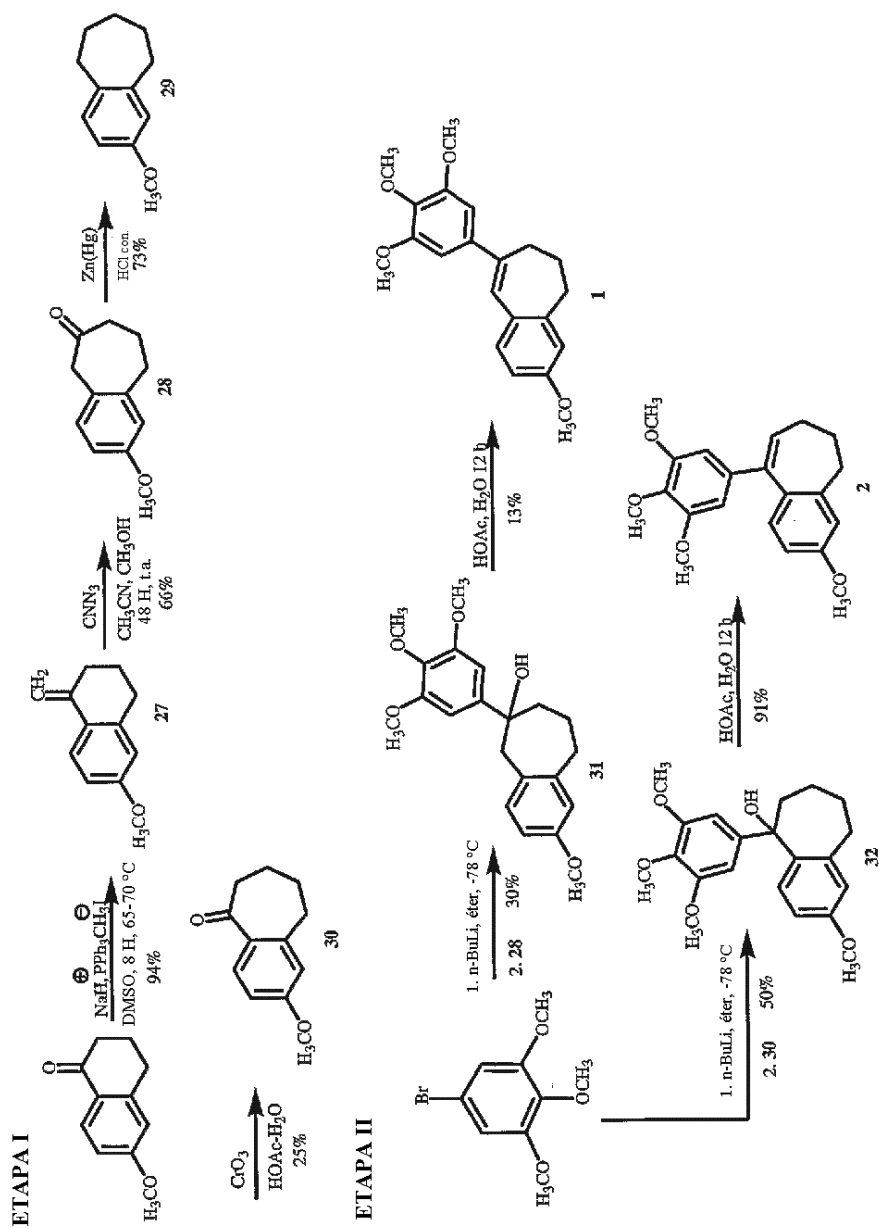


Fig. 1

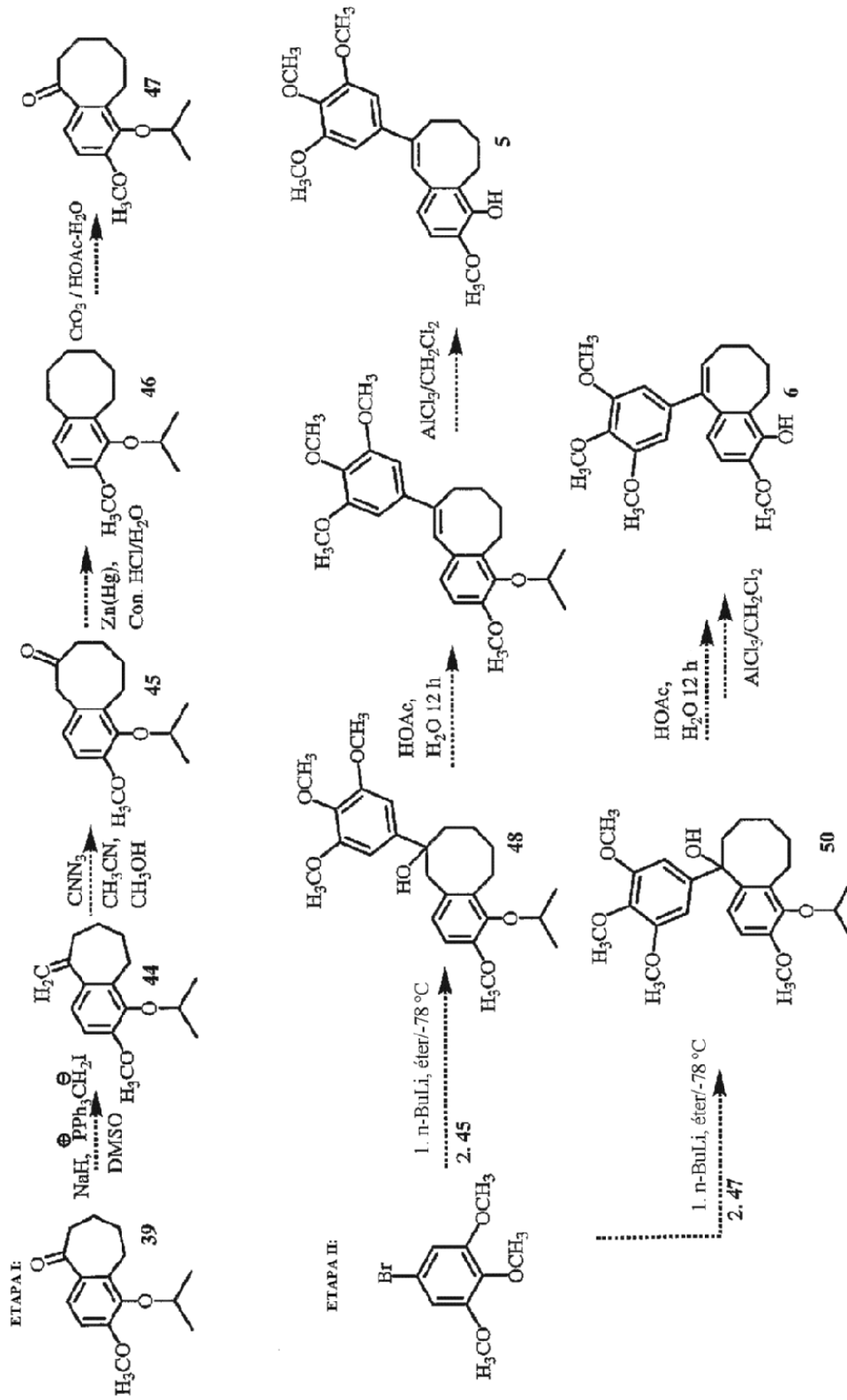
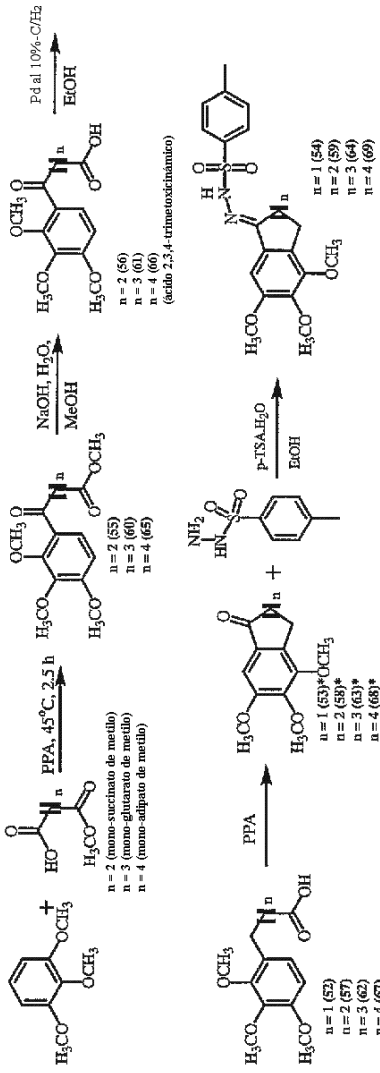


Fig. 3

Síntesis de intermedios:



*Ref: Anusuan D. Khanolkar, Dai Lu, Puzheng Fan, Xiaoyu Tian and Alexandros Makrygiannis, *Europe. Med. Chem. Lett.* 1999, 9, 2119

Síntesis de intermedios:

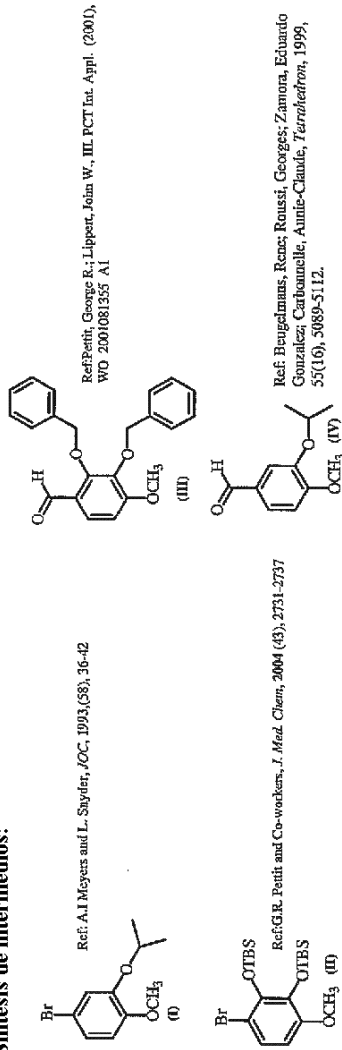


Fig. 4

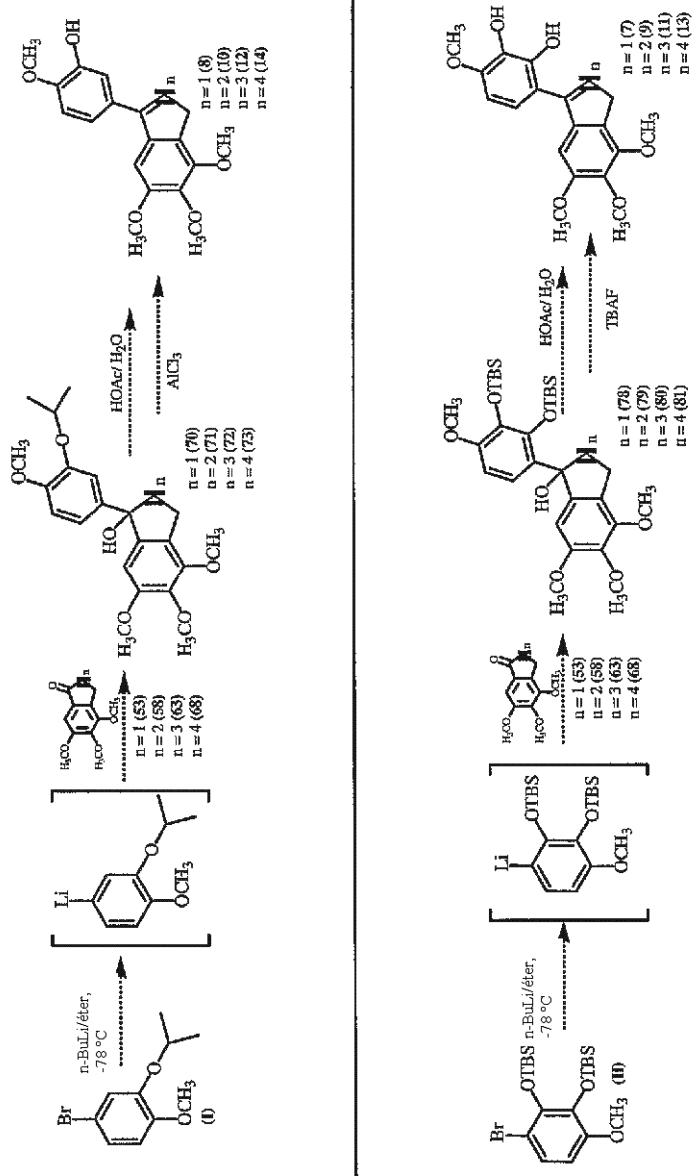


Fig. 5

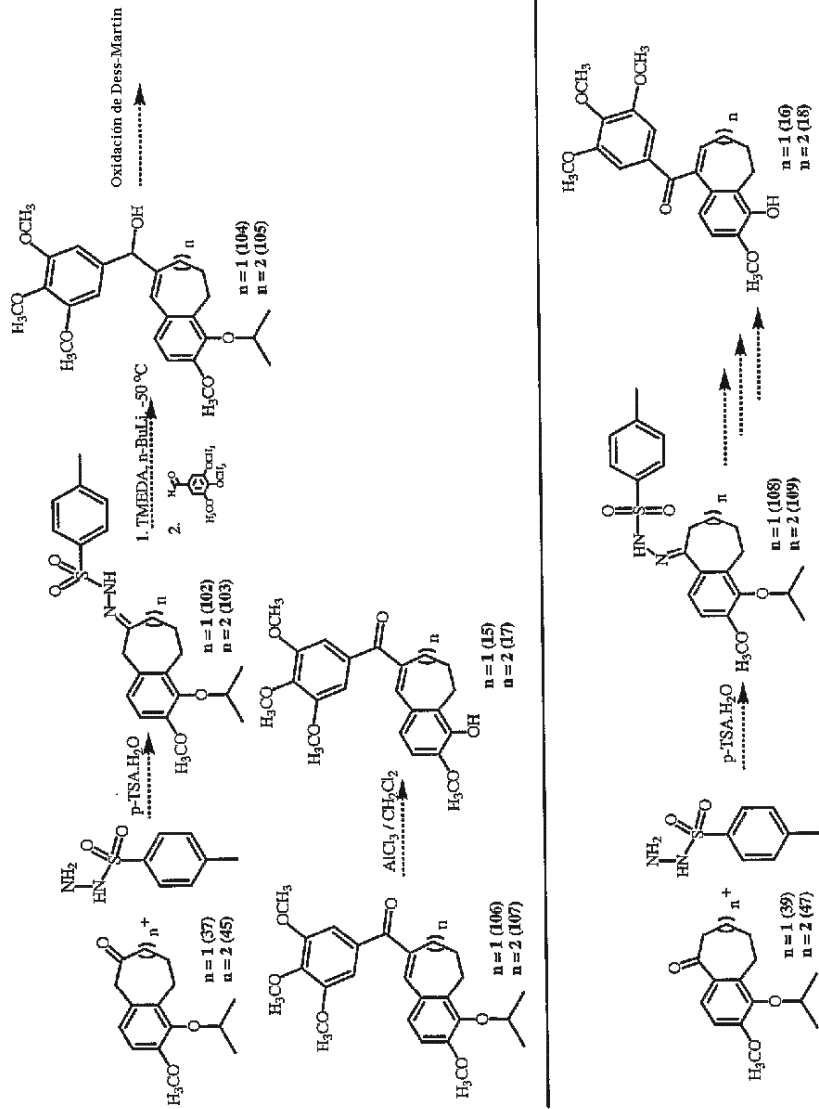


Fig. 6

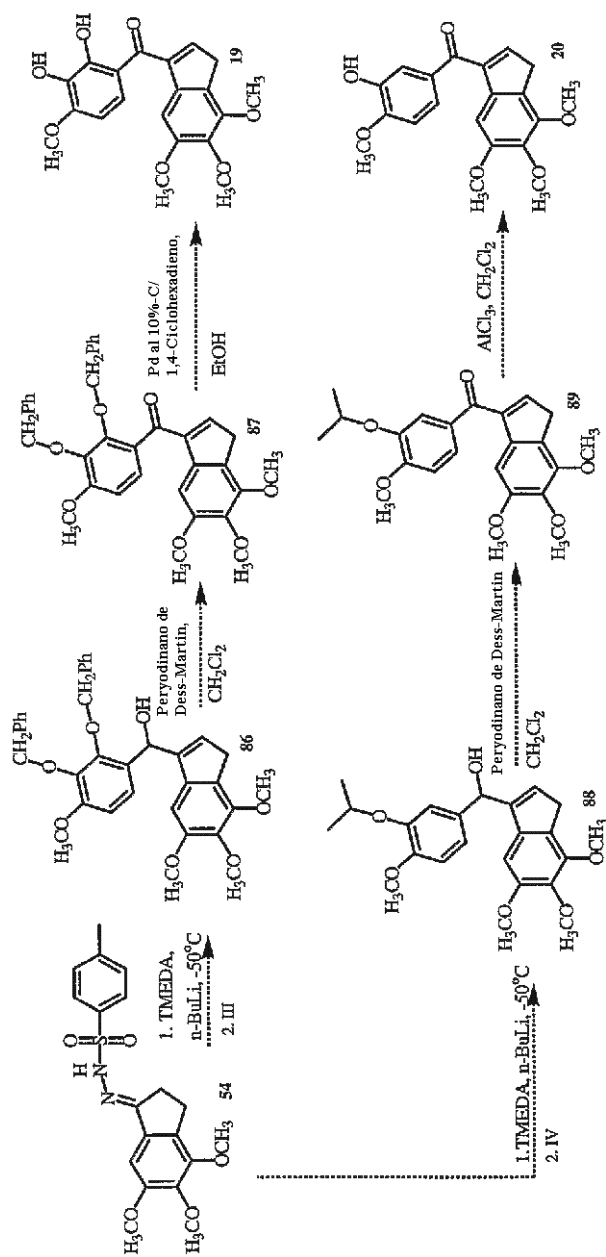


Fig. 7

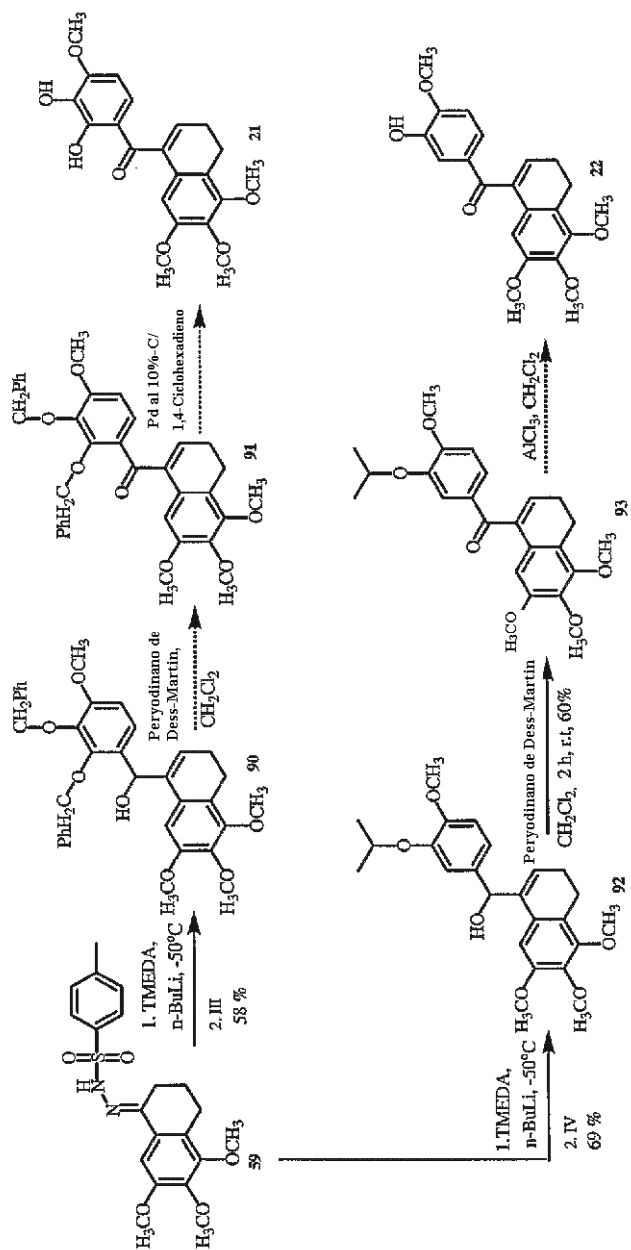


Fig. 8

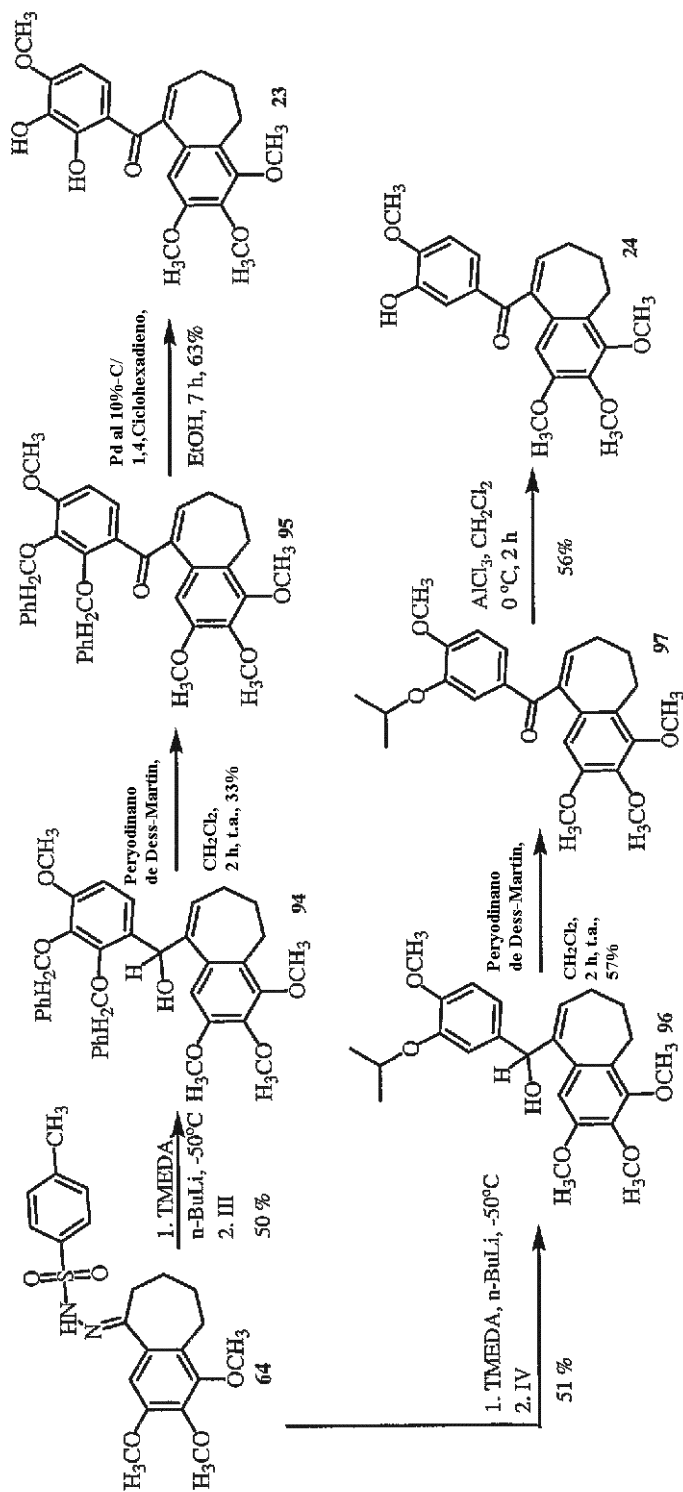


Fig. 9

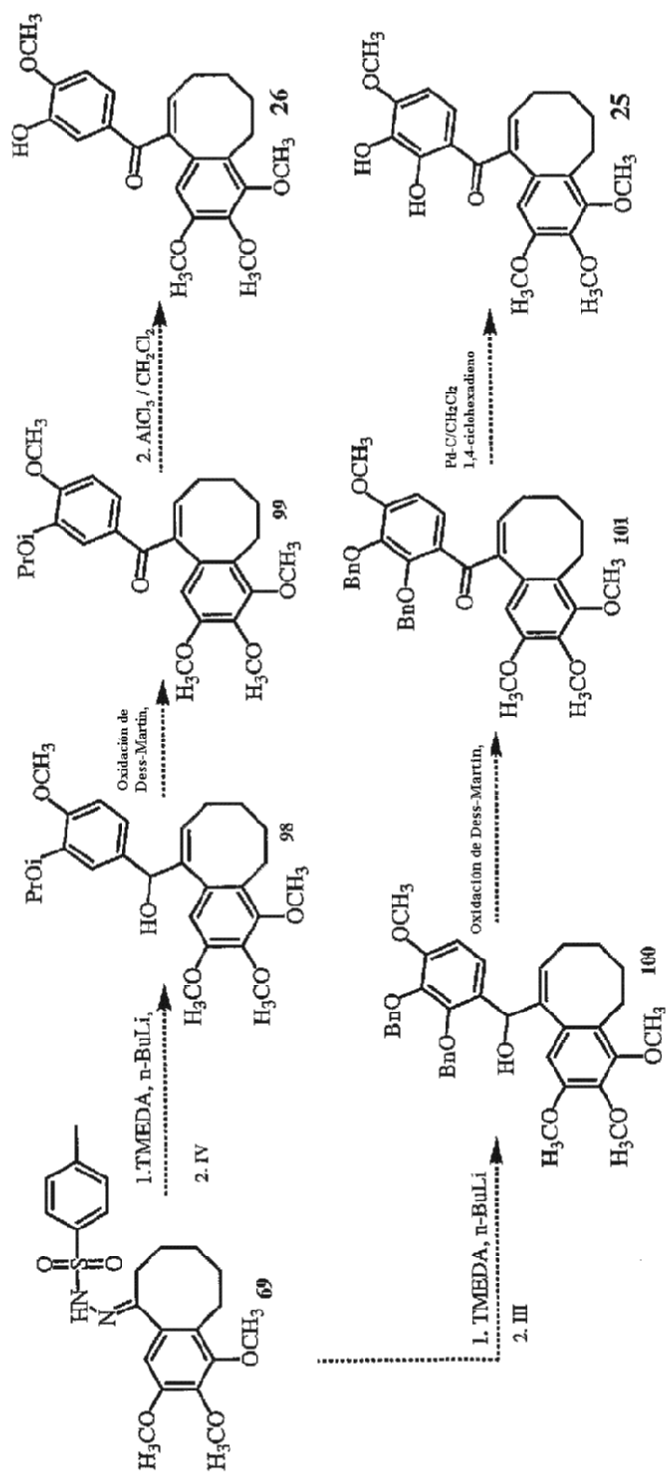


Fig. 10

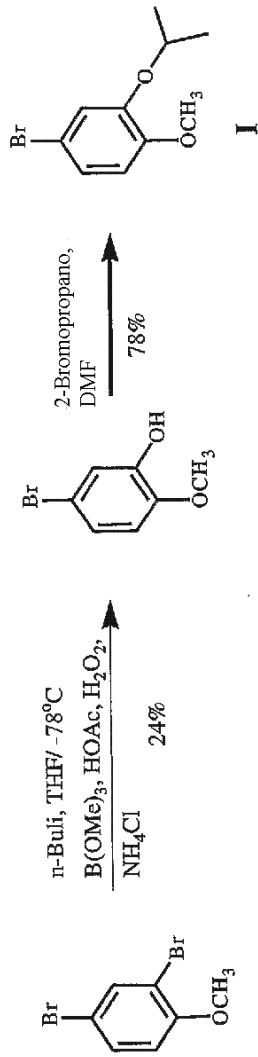


Fig. 11

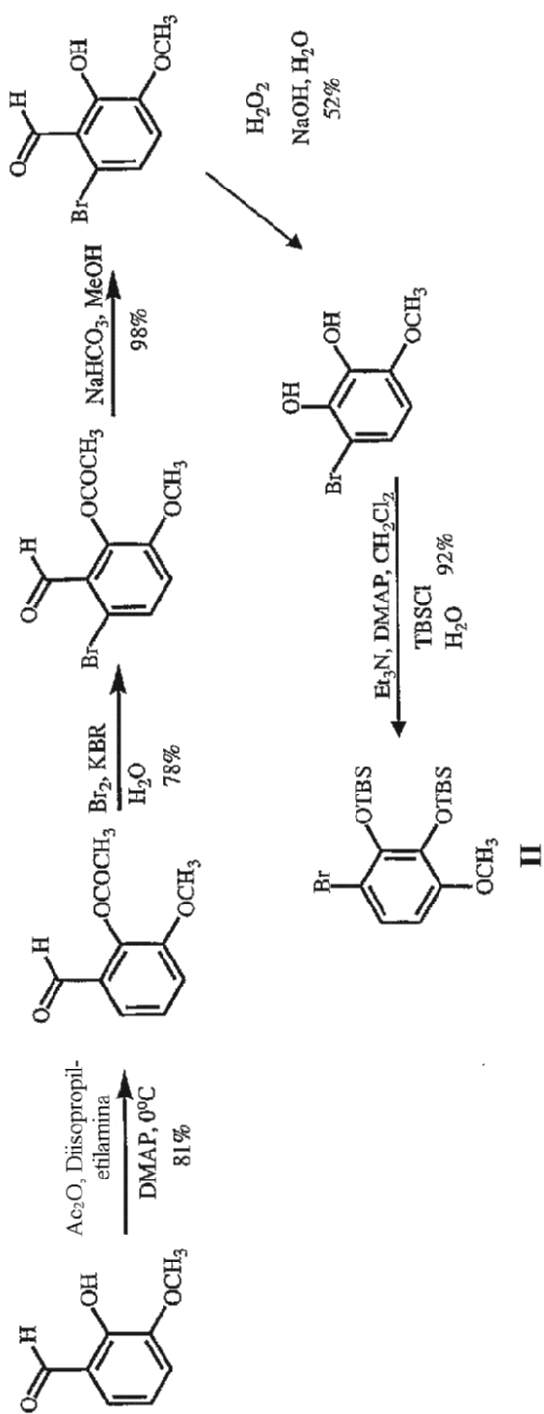


Fig. 12

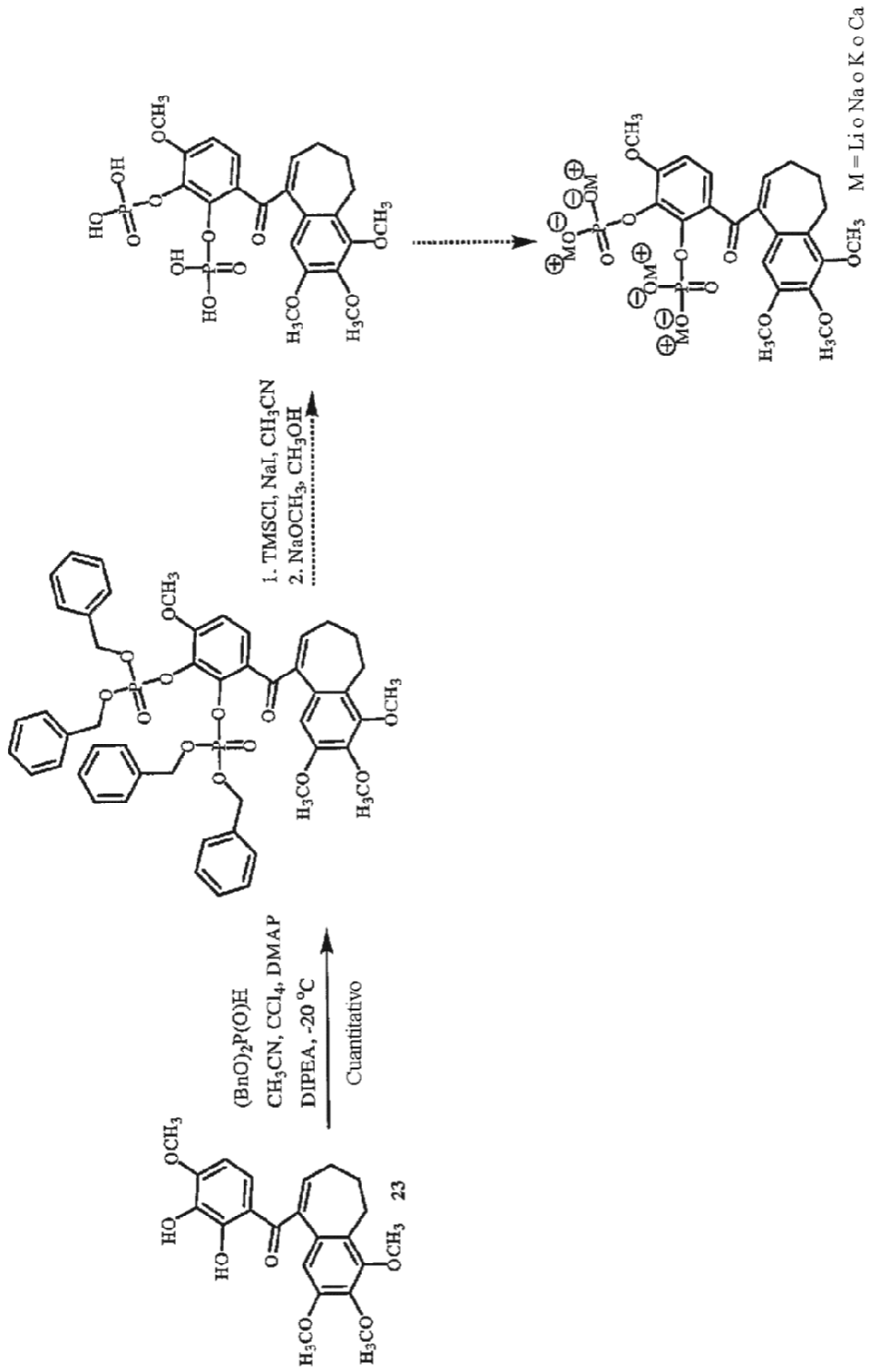


Fig. 13