



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

21. EXPEDIENTE No.

04-52091

54. TITULO "1-3-dicloroprop-2-en-1-ona, composiciones que las contienen y su utilización"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 225/22 // A61K31/121

71. SOLICITANTE Aventis Pharma S.A.

DOMICILIO Antony, Francia

74. APODERADO Gustavo Hollmann Restrepo

22. BOGOTA, D.C., 3 de junio de 2004

20049

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AVENTIS PHARMA S.A.

Dirección: 20, avenue Raymond Aron
F-92160 Antony, Francia

Nacionalidad o Domicilio: Antony, Francia
Lugar de Constitución: Francia

Teléfono:
E-mail:

Fax:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Dirección Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número 2.878.023 TP 5903

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: MAILLIET Patrick

Dirección 87 rue Dalayrac,

Nacionalidad o Domicilio: 94120 Fontenay-Sous-Bois, Francia

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR02/04143 Fecha Diciembre 3 de 2002

Publicación Internacional No. WO 03/048106 A2 Fecha Junio 12 de 2003

⑥ Título (54)

"1-3-DIARILPROP-2-EN-1-ONAS, COMPOSICIONES QUE LAS CONTIENEN Y
SU UTILIZACION".

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 225/22 // A61K31/12A

⑧

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

Francia

Francia

(32) Fecha

Diciembre 5, 2001

Noviembre 14, 2002

(31) Numero de Solicitud

01/15739

02/14217

⑨

Comprobante de pago No. 04 - 44.327

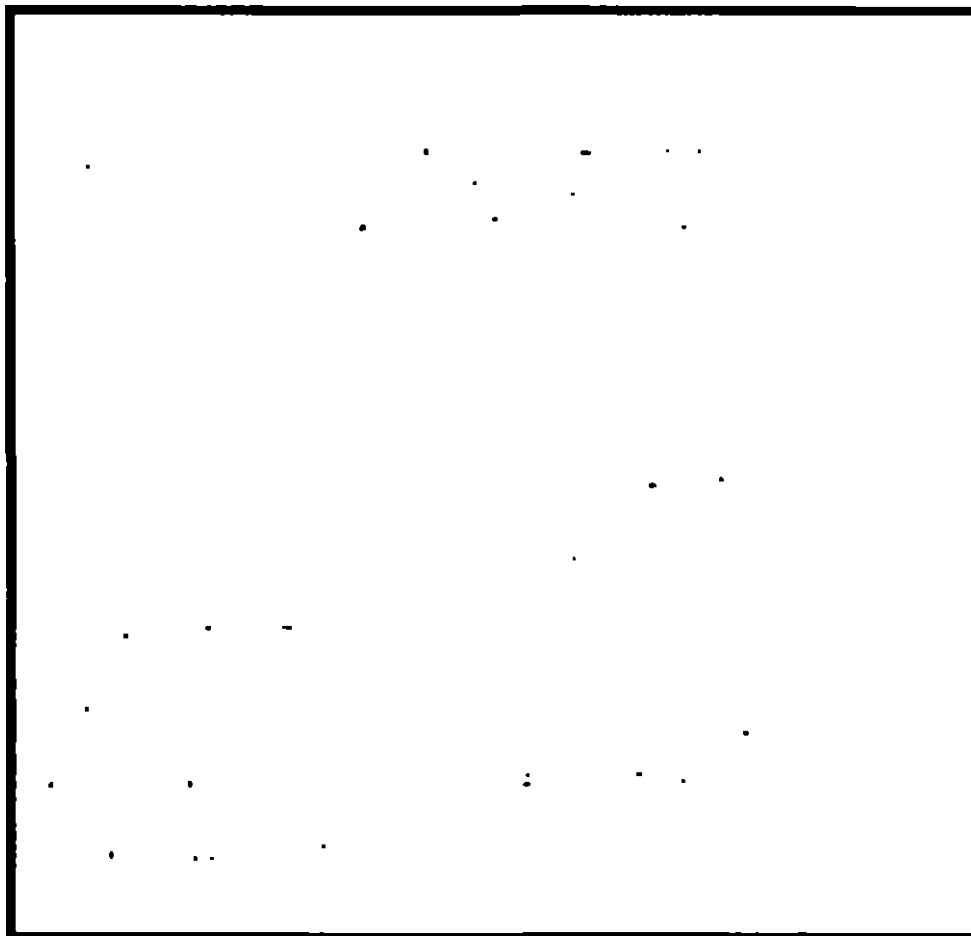
Fecha Junio 3 de 2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros **Reporte de Búsqueda Internacional.**

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:


C.C. 2878.023 Bogotá T.P. 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
COMBEAU Cécile	98, rue Boucicaut,	F-92260 Fontenay-aux-Roses, Francia
BISSERY Marie-Christine	5, rue Henri Poincaré,	F-94400 Vitry-sur-Seine, Francia
CHERRIER Marie-Pierre	75, avenue Georges Gosnat,	F-94200 Ivry-sur-Seine, Francia
CAULFIELD Thomas	7, rue Raffet,	F-75016 Paris, Francia
TIRABOSCHI, Gilles	17, rue Armand Cachat,	F-91230 Montgeron, Francia

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia de la solicitud PCT.

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned, acting on behalf of and representing of **Aventis Pharma S.A.** domiciled in, avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY, FRANCIA, hereby appoint(s) **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** and/or **LUIS PATIÑO LEYVA**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial emblems and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial emblems and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in *Antony* on this *26th* day of *May* of *2003*.

**François DAVID
FONDE DE POUVOIR**

Aventis Pharma S.A.
Société Anonyme à Directeur
et Conseil de Surveillance
au Capital de 620 946 000 Francs
20, avenue Raymond Aron
F - 92160 Antony
R.C.S. Nanterre B 304 480 204

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

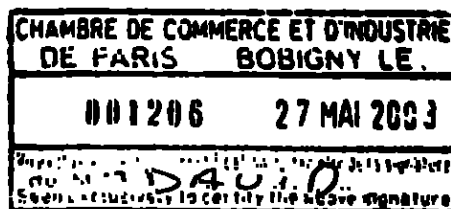
Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** y/o **LUIS PATIÑO LEYVA**, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñanzas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseñanza comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de de *15 MAR 2004*



POUR LE PRÉSIDENT DE LA CHAMBRE
DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS

Frédéric MOROT

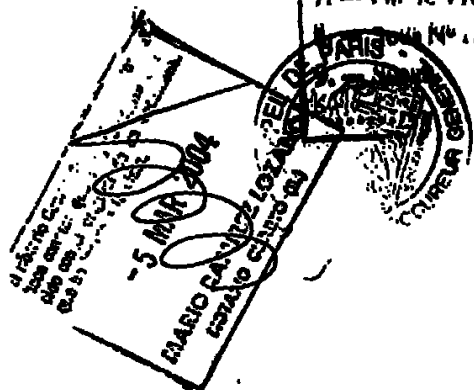
APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

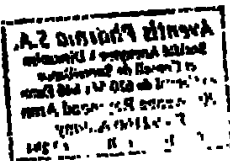
1. = République Française
Le présent acte public
2. = a été signé par ... *ch. ...*
3. = en sa qualité de ... *ch. ...*
4. = est revêtu du sceau de ... *SD de p*

ATTESTE

5. = à Paris le 2... *Janv.* 1973
7. = Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
N° *66024*
Le *signature*



7 JANV 1973



5

All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

CERTIFICACIÓN SOCIEDADES

El(la) infrascrito(s) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder, y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en el de de .

5 MAR 1964
U.S. AIR FORCE
RECEIVED

SELLO DE CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE PARIS

001206

MAYO 27 DE 2003

CERTIFICANDO QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE ES CORRECTA Y
VERDADERA.

POR EL PRESIDENTE DE LA CÁMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DE
PARIS. FIRMA (ILEGIBLE)

FEDERIC MOROT

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1 REPUBLICA FRANCESA

LA PRESENTE ACTA PUBLICA

2 HA SIDO FIRMADA POR (ILEGIBLE)

3 ACTUANDO EN SU CALIDAD DE (ILEGIBLE)

4 SELLO DE (ILEGIBLE)

CERTIFICA

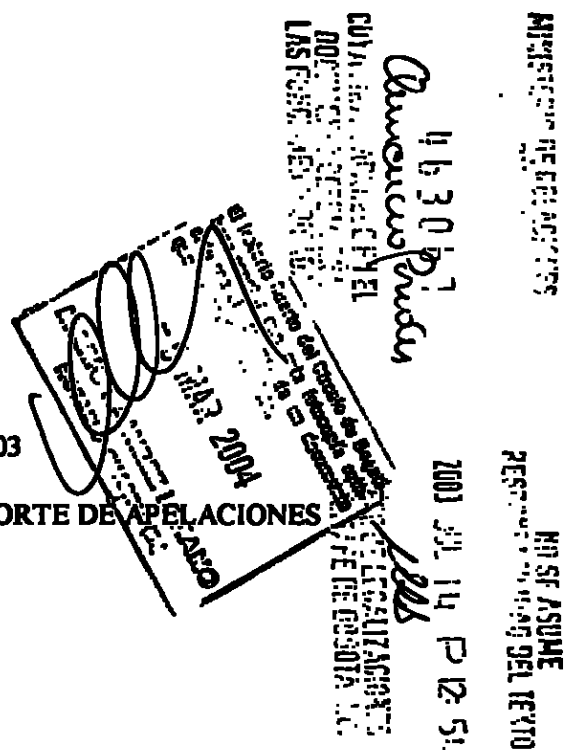
5 EN PARIS

EL 2 DE JUNIO DE 2003

7 POR EL PROCURADOR GENERAL ANTE LA CORTE DE APELACIONES

8 BAJO EL NÚMERO 48091

FIRMADO, ILEGIBLE



Clemencia Paredes Tejero
TRADUCTORA OFICIAL INGLES-FRANCES-ESPAÑOL
NÚM. 1000. CERTIFICADA EN 1976

TRADUCCION OFICIAL NO. 203711 de un documento escrito en FRANCES, el cual para su identificación se sella con el sello de MARIA EUGENIA SANINT, Traductora Oficial según Resolución No. 4118 del Ministerio de Justicia de Colombia.

Cámara de Comercio de NANTERRE
4, Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

Extracto Kbis

MATRICULA EN EL REGISTRO MERCANTIL Y DE SOCIEDADES

Extracto al 31 de marzo de 2003

IDENTIFICACION

Razón Social:	AVENTIS PHARMA S.A
Número de Identificación:	304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Número de trámite:	1982 B 00155
Fecha de matrícula:	26 de enero de 1982

INFORMACION RELATIVA A LA PERSONA JURIDICA

<i>Forma jurídica:</i>	sociedad anónima con junta directiva y consejo de vigilancia
<i>Con capital de:</i>	899.602.128,48 Euros
<i>Dirección de la sede:</i>	20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
<i>Duración de la sociedad:</i>	Hasta el 24 DE SEPTIEMBRE, 2073
<i>Fecha de cierre de cuentas:</i>	31 de diciembre
<i>Constitución-Registro de la Escritura de Constitución:</i>	En la Escribanía de la Cámara de Comercio de PARIS, 28 de agosto de 1974
<i>Publicación:</i>	Petites affiches del 16 de agosto de 1974
<i>Transferencia de:</i>	PARIS
<i>Registro de la escritura:</i>	En la Escribanía de la Cámara de Comercio de NANTERRE, el 6 de enero de 1982, bajo el número 162
<i>Publicación en la Secretaría de la nueva sede:</i>	Journal Petites affiches del 20 de noviembre de 1981

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 4118 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 1990
del Ministerio de Justicia

ADMINISTRACION

Presidente de la Junta Directiva

MALABRY

Señor BRISSON GILLES
nacido el 08/01/1952 en CHATENAY
92290
de nacionalidad francesa
residente en el 11 RUE DE LA
CHRETIENNE 92330 SCEAUX

**Presidente y miembro del consejo de
Vigilancia**

Señor SOURSAC THIERRY
nacido el 22/04/1957 en HANNOGNE ST
MARTIN 08160
de nacionalidad francesa
residente PO BOX 669 -
RIEGELSVILLE, PA 18077 ESTADOS
UNIDOS

**Vice-presidente de la junta directiva
Y director general**

Señor JACQUESSON OLIVIER
nacido el 18/10/1949 en PARIS 75016
de nacionalidad francesa
residente en 104 RUE D'AGUESSEAU
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

**Vice-presidente y miembro del
Consejo de vigilancia**

Señor DUBOIS BERNARD
nacido el 25/01/1945 en CONDE SUR L
ESCAUT 59163
de nacionalidad francesa
residente en FUCHSHOHL 79100-60431
FRANCKFURT (ALEMANIA)

**Director General - miembro de la
Junta directiva**

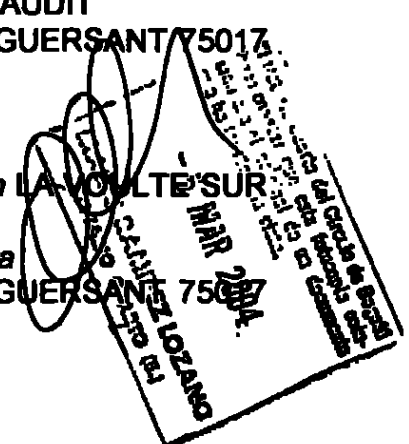
Señor CHEVALIER ALAIN
nacido el 21/06/1953 en ARGELIA
(ARGELIA)
de nacionalidad francesa
residente en 140 RUE DE VERSAILLES
78150 LE CHESNAY

**Director general -miembro de la
Junta directiva**

Señor EVEN DOMINIQUE
nacido el 21/07/1952 en MONTREUIL
93100

MARIA EUSEBIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 4770 DEL
5 DE SEPT. 1993
del Ministerio de Justicia

	<i>de nacionalidad francesa</i> <i>residente en 33 RUE GABRIEL PERI</i> <i>94220 CHARENTON</i>
<i>Director general – miembro de la</i> <i>Junta directiva</i>	<i>Señor WESS GUNTHER</i> <i>nacido el 15/07/1955 en ROCKINGEN 99</i> <i>(ALEMANIA)</i> <i>de nacionalidad alemana</i> <i>residente en LANGENSELBORDER WEG</i> <i>35 53526 ELERNSEE</i>
<i>Miembro del consejo de vigilancia</i>	<i>Señor FINANCE MICHEL</i> <i>nacido el 23/09/1957 en EPINAL 88000</i> <i>De nacionalidad francesa</i> <i>residente en ROTBRONSTRASSE 21</i> <i>61440 OBERURSEL, ALEMANIA</i>
<i>Miembro del consejo de vigilancia</i>	<i>Señor PEYRE PHILIPPE</i> <i>nacido el 30/03/1951 en CARPENTRAS</i> <i>84200</i> <i>de nacionalidad francesa</i> <i>residente en 3 BD DE SAUSSAYE 92200</i> <i>NEUILLY SUR SEINE</i>
<i>Revisor fiscal titular</i>	<i>COOPERS LYGRAND AUDIT</i> <i>residentes en 32 RUE GUERSANT 75017</i> <i>PARIS</i>
<i>Revisor fiscal suplente</i>	<i>Señor NICOLAS YVES</i> <i>nacido el 21/03/1955 en LA MOULTE SUR</i> <i>RHONE 07800</i> <i>de nacionalidad francesa</i> <i>Residente en 32 RUE GUERSANT 75017</i> <i>PARIS</i>



INFORMACION SOBRE LA ACTIVIDAD COMERCIAL

<i>Origen de la sociedad</i>	<i>esta sociedad, ya constituida transfiere su sede</i> <i>del 22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS</i>
<i>Origen del establecimiento</i> <i>Comercial:</i>	<i>creación de un establecimiento comercial</i>
<i>Actividad:</i>	<i>Fabricación, tratamiento, procesamiento,</i> <i>investigación, experimentación y venta, bien sea</i>

MARIA EUGENIA SANI
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION DEL
5 DE SEPT.
del Ministerio de Justicia

de productos químicos, en particular los destinados a la farmacia humana, veterinaria y a la alimentación animal, y empacados o no con miras a la venta al peso medicinal; bien sea de composiciones, preparaciones, objeto o artículos destinados al uso de la medicina humana y veterinaria. Las actividades relacionadas con la comercialización de especialidades farmacéuticas, a saber, en particular, fármaco-vigilancia, información médica y publicidad, seguimiento y retiro eventual de los lotes, así como de las operaciones de almacenamiento correspondientes.

Dirección de la sede principal 20 AVENUE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Forma de comercialización negocio comercial dado en
arriendo-administración a RHONE
POULENC CHIMIE A PARTIR DEL 1 DE
ENERO DE 1990

OBSERVACIONES

25 de noviembre de 1985, número 16718

Homologación de los estatutos (a.G.e. Dui 27 de junio de 1985)

5 de febrero de 2001, número 63690

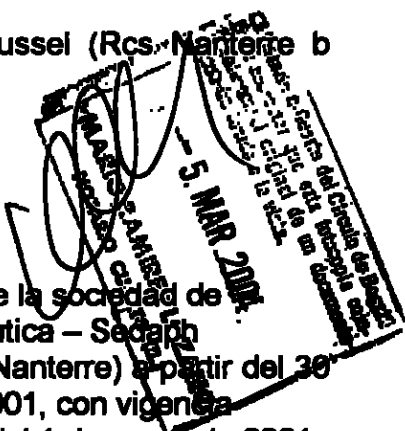
Fusión absorción de la sociedad Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre b 552081473) a partir del 31/12/2000

20 de julio de 2001, número 70501

Valor exacto del capital: 620 541 846,87 euros

16 de abril de 2002, número 82584

Fusión absorción de la sociedad de aplicación farmacéutica – Sedaph (334 733 235 Res Nanterre) a partir del 30 de noviembre de 2001, con vigencia retroactiva a partir del 1 de enero de 2001



ESTABLECIMIENTOS BAJO LA JURISDICCION DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Dirección: 182-184 AVE ARISTIDE BRIAND, 92160 ANTONY

MARIA EUGENIA SANINT 4
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 123 DEL
5 DE SEP
Ministerio de Justicia

11

Actividad: Investigación, experimentación, desarrollo de toda clase de productos químicos y procedimientos de fabricación o formulación en el dominio de la salud humana y animal y la alimentación animal.

Inicio de la comercialización: 1 de enero de 1983

Clase de comercialización: comercialización directa

Dirección: 101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Actividad: Compra y fabricación, preparación, tratamiento y venta de toda clase de productos químicos para la industria y la farmacia.

Inicio de la comercialización: 1 de enero de 1987

Origen del negocio

comercial: negocio comercial adquirido mediante aporte

Empresa comercializadora anterior:

STE CHIMIQUE POINTET GIRARD

Número de identificación B6520577928

Diario Journal spécial des sociétés françaises del 17 de enero de 1987

Forma de comercialización : comercialización directa

Dirección : 18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Actividad Estudios biológicos, fisicoquímicos y galénicos con miras a la elaboración de nuevos medicamentos – realización de pruebas de investigación terapéutica, preparación de muestras.

Inicio del negocio: 1 de enero de 1987

Origen del establecimiento comercial: establecimiento comercial por aporte

Empresa comercializadora anterior: INSTITUT DE BIOPHARMACIE / ANTONY
POULENC – I.B.P., RHONE POULENC

Modo de comercialización directa

MARIA EUGENIA SONINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION DEL
S DE SER. MARZO DE 1990
del Ministerio de Justicia

-5 MAR 2004

... el Sr. Director del Registro de Sociedades Comerciales, por el presente comunico a la Sra. MARIA EUGENIA SONINT, que su inscripción como representante legal de la sociedad, queda inscrita en el Registro de Sociedades Comerciales, a la vista de la escritura.

13
12

**ESTABLECIMIENTOS FUERA DE LA JURISDICCIÓN DE LA ESCRIBANIA
DE COMERCIO**

*Escribania de COMPIEGNE (6002)
Establecimiento Secundario*

Número de trámite 2001 B 00071

*Escribania de THIERS (6306)
Establecimiento Secundario*

Número de trámite 2001 B 00028

*Escribania de BOBIGNY (9301)
Establecimiento Secundario*

Número de trámite 2001 B 00793

*Escribania de CRETEIL (9401)
Establecimiento Secundario*

Número de trámite 2001 B 23655

Extracto expedido en NANTERRE, el 1 de abril de 2003 en 4 hojas útiles

El Secretario de la Cámara

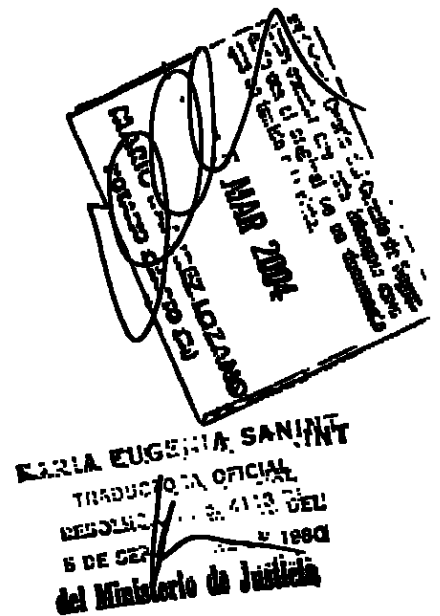
(Firma ilegible)

Fin del extracto

APOSTILLA

(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa COLOMBIA
El presente Documento Público
2. Fue firmado por: Doucede
3. Quien actúa en calidad de: NOTARIO
4. Lleva el sello de Cámara de Comercio de Nanterre



14
13

Certifica

5. En VERSALLES

6. El 2 de julio de 2003

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 11234/03

9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

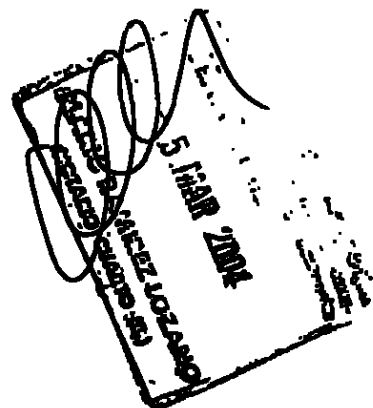
10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA

Traductora : Maria Eugenia Sanint

Bogotá, 11 de julio de 2003


MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 4113 DEL
1 DE SEPTIEMBRE DE 1990
del Ministerio de Justicia

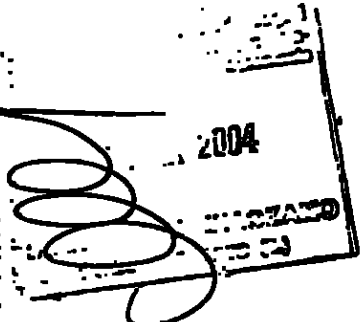


RECEIVED

Handwritten signature

2004

2004



RECEIVED

2004 JUL 11 P 12:07

RECEIVED



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

Mode d'exploitation :

fonds donné en location-gérance à : RHONE POULENC CHIMIE A
COMPTER DU 01 JANVIER 1990

OBSERVATIONS

25 Novembre 1985 , numéro 16718

Mise en harmonie des statuts (a.G.e Dui 27 juin 1985) -

05 Février 2001 , numéro 63690

Fusion absorption de la société Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre
b 552081473) à compter du 31/12/2000

20 Juillet 2001 , numéro 70501

Montant exact du capital : 620 541 846,87 euros -

16 Avril 2002 , numéro 82584

Fusion absorption de la société d'application pharmaceutique - Sedaph
(334 733 235 Rcs Nanterre) à compter du 30 novembre 2001 avec effet
rétroactif au 1er janvier 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse :

182-184 AVE ARISTIDE BRIAND 92160 ANTONY

Activité :

Recherche, expérimentation, développement de tous produits
chimiques et procédés de fabrication ou de formulation dans
Ledomaine de la Snte humaine et animale et de l'alimentation animale

Début d'exploitation :

01 Janvier 1983

Mode d'exploitation :

exploitation directe

Adresse :

101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Activité :

Achat et fabrication, préparation, traitement et vente de tous produits
chimiques pour l'industrie et pharmacie

Début d'exploitation :

01 Janvier 1987

Origine du fonds de commerce :

fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant :

STE CHIMIQUE POINTET GIRARD

n° d'identification B652057928

Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987.

Mode d'exploitation :

exploitation directe

Adresse :

18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Activité :

Études biologiques, Physiochimiques et galéniques en vue de la mise
au point de nouveaux médicaments - conduite d'essais de recherche
thérapeutique préparation d'Echantillons.

Début d'exploitation :

01 Janvier 1987

Origine du fonds de commerce :

fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant :

INSTITUT DE BIOPHARMACIE RHONE POULENC, I.B.P.

RHONE POULENC

exploitation directe

Extrait Kbis**IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS**

Extrait au 31 Mars 2003

n° identification B318122405

Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987

Mode d'exploitation :

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffe de COMPIEGNE (6002)

Numéro de gestion 2001 B 00071

Etablissement Secondaire

Greffe de THIERS (6306)

Numéro de gestion 2001 B 00028

Etablissement Secondaire

Greffe de BOBIGNY (9301)

Numéro de gestion 2001 B 00793

Etablissement Secondaire

Greffe de CRETEIL (9401)

Numéro de gestion 1986 B 23655

Etablissement Secondaire

Extrait délivré à NANTERRE, le 01 avril 2003 sur 4 page(s)

Le Greffier,



Fin de l'extrait

APOSTILLE
(convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. République Française **Colombie**

Le présent acte public

2. a été signé par : **DOUCED**

3. agissant en qualité de : **Juriste**

4. est revêtu du sceau de : **Tribunal de Commerce NANTERRE**

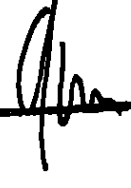
5. à **VERSAILLES** 6. le **02 JUIL. 2003**

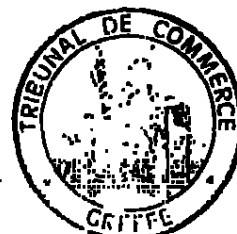
7. Par le Procureur Général de la Cour d'Appel

8. Sous le N° **11234/3**

9. Sceau

10. Signature



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

IDENTIFICATION

Dénomination sociale : AVENTIS PHARMA S.A.
Numéro d'identification : 304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Numéro de gestion : 1982 B 00155
Date d'immatriculation : 26 Janvier 1982

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

Forme juridique : société anonyme à directoire et conseil de surveillance
Au capital de : 899.602.128,48 Euros
Adresse du siège : 20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
Durée de la société : Jusqu'au 24 SEPTEMBRE 2073
Date d'arrêt des comptes : 31 Décembre
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif : Au Greffe du Tribunal de Commerce de PARIS
le 28 Août 1974
Publication : Petites affiches du 16 Août 1974
Transfert de : PARIS
Dépôt de l'acte : Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE
le 06 Janvier 1982 sous le numéro 162
Publication au Greffe du nouveau siège : Journal Petites affiches du 20 Novembre 1981

ADMINISTRATION

Président du directoire Monsieur BRISSON GILLES
né(e) le 08/01/1952 à CHATENAY MALABRY 92290
de nationalité Française
demeurant 11 RUE DE LA CHRETIENNE 92330 SCEAUX

Président et membre du conseil de surveillance Monsieur SOURSAC THIERRY
né(e) le 22/04/1957 à HANNOGNE ST MARTIN 08160
de nationalité Française
demeurant P O BOX 669 - RIEGELSVILLE, PA 18077 USA

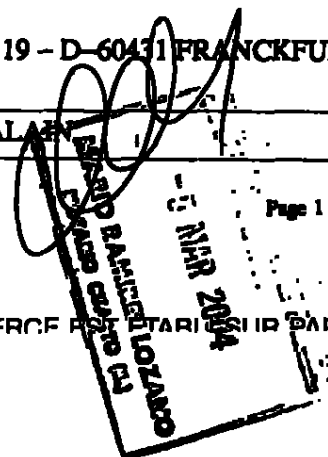
Vice président du directoire et directeur général Monsieur JACQUESSON OLIVIER
né(e) le 18/10/1949 à PARIS 75016
de nationalité Française
demeurant 104 RUE D AGUESSEAU 92100 BOULOGNE BILLANCOURT

Vice président et membre du conseil de surveillance Monsieur DUBOIS BERNARD
né(e) le 25/01/1945 à CONDE SUR L ESCAUT 59163
de nationalité Française
demeurant FUCHSHOHL 119 - D-60431 FRANKFURT (ALLEMAGNE)

Directeur général - membre du directoire Monsieur CHEVALLIER ALAIN

expediant:216

L'ORIGINAL DÉLIVRÉ PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE NANTERRE LE 12 MARS 2004



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 31 Mars 2003

<i>Directeur général – membre du directoire</i>	<i>né(e) le 21/06/1953 à ALGER (ALGERIE)</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant 140 RUE DE VERSAILLES 78150 LE CHESNAY</i> Monsieur EVEN DOMINIQUE <i>né(e) le 21/07/1952 à MONTREUIL 93100</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant 33 RUE GABRIEL PERI 94220 CHARENTON</i>
<i>Directeur général – membre du directoire</i>	Monsieur WESS GUNTHER <i>né(e) le 15/07/1955 à ROCKINGEN 99 (ALLEMAGNE)</i> <i>de nationalité Allemande</i> <i>demeurant LANGENSELBORDER WEG 35 53526 ERLENSEE</i> ALLEMAGNE
<i>Membre du conseil de surveillance</i>	Monsieur FINANCE MICHEL <i>né(e) le 23/09/1957 à EPINAL 88000</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant ROTBORNSTRASSE 21 61440 OBERURSEL</i> ALLEMAGNE
<i>Membre du conseil de surveillance</i>	Monsieur PEYRE PHILIPPE <i>né(e) le 30/03/1951 à CARPENTRAS 84200</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant 3 BD DE LA SAUSSAYE 92200 NEUILLY SUR SEINE</i>
<i>Commissaire aux comptes titulaire</i>	COOPERS & LYBRAND AUDIT <i>demeurant 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS</i>
<i>Commissaire aux comptes suppléant</i>	Monsieur NICOLAS YVES <i>né(e) le 21/03/1955 à LA VOULTE SUR RHONE 07800</i> <i>de nationalité Française</i> <i>demeurant 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS</i>

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE*Origine de la société :*cette société, déjà constituée, transfère son siège de
22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS*Origine du fonds :*

création d'un fonds de commerce

Activité :

La fabrication, le traitement, la transformation, la recherche, l'expérimentation et la vente soit de tous produits chimiques notamment de ceux destinés à la pharmacie humaine, vétérinaire et à l'alimentation animale, et conditionnés ou non en vue de la vente au poids médicinal, soit de compositions, préparations, objet ou articles destinés à l'usage de la médecine humaine et vétérinaire. Les activités relatives à l'exploitation de spécialités pharmaceutiques savoir notamment pharmacovigilance, information médicale et publicité suivi et retrait éventuel des lots ainsi que les opérations de stockage correspondantes.

20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Adresse de l'établissement principal :

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 juin 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/048106 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07C 225/22

(74) Mandataire : LE PENNEC, Magali; Aventis Pharma
S.A., Direction Brevets, 30 avenue Raymond Aron,
F-92165 Antony Cédex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/04143

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt internationale :

3 décembre 2002 (03.12.2002)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

01/15739 5 décembre 2001 (05.12.2001) FR
02/14217 14 novembre 2002 (14.11.2002) FR

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
caribéen (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. (FR/FR); 30, av-
enue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs : MAILLIET, Patrick; 87, rue Dalayrac,
F-94120 Fontenay-sous-Bois (FR). COMBEAU, Cé-
cile; 98, rue Boucicaut, F-92260 Fontenay-aux-Roses
(FR). BISSERY, Marie-Christine; 5, rue Henri
Poincaré, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). CHERRIER,
Marie-Pierre; 75, avenue Georges Gosnat, F-94200
Ivry-sur-Seine (FR). CAULFIELD, Thomas; 7, rue
Raffet, F-75016 Paris (FR). TIRABOSCHI, Gilles; 17,
rue Armand Cachat, F-91230 Monigeron (FR).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
à la réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: 1,3-DIARYLPROP-2-EN-1-ONES, COMPOSITIONS CONTAINING SAME AND USE THEREOF

(54) Titre : 1,3-DIARYLPROP-2-EN-1-ONES, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION

(57) Abstract: The invention concerns 1,3-diarylprop-2-en-1-ones and derivatives, compositions containing same and the use thereof. The invention concerns in particular novel substituted 1,3-diarylprop-2-en-1-ones having a therapeutic activity for use in particular in oncology.

(57) Abrégé : 1,3-Diarylprop-2-èn-1-ones et dérivés, compositions les contenant, procédé de fabrication et utilisation. La présente invention concerne notamment de nouvelles 1,3-diarylprop-2-èn-1-ones substituées ayant une activité thérapeutique, utilisables en particulier en oncologie.

WO 03/048106 A2

18
17

1,3-DIARYLPROP-2-EN-1-ONES. COMPOSITIONS LES CONTENANT
ET UTILISATION

La présente invention concerne de nouveaux composés chimiques, particulièrement de nouvelles 1,3-diaryl-prop-2-èn-1-ones, les compositions
5 les contenant, et leur utilisation comme médicaments.

Plus particulièrement, l'invention concerne de nouvelles 1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones spécifiques présentant une activité anticancéreuse, et en particulier une activité inhibitrice de polymérisation de la tubuline.

Les 1,3-diaryl-prop-2-èn-1-ones ou « chalcones » sont largement décrites
10 dans la littérature depuis plus d'un siècle. Cependant, bien que plusieurs certaines de publications traitent d'applications thérapeutiques des chalcones, peu d'entre elles évoquent leur utilisation en oncologie.

On peut citer parmi les documents décrivant l'utilisation des chalcones en oncologie les brevets et publications suivants :

- 15 - WO 01/72980, divulgue des chalcones substituées présentant une activité anticancéreuse et anti-inflammatoire. Ces chalcones sont caractérisées en ce qu'il s'agit de dérivés de 1-(3,5-diméthoxyphényl)-prop-2-èn-1-ones dont le groupement 3-phényle n'est jamais substitué par un groupe amino.
- WO 99/22728, revendique notamment, et de manière générique, des
20 chalcones substituées, pour inhiber l'activité 5 α -réductase vis-à-vis d'hormones stéroïdiennes, en vue du traitement de pathologies telles que l'alopecie, la calvitie, l'obésité, des maladies de la peau, le cancer de la prostate, le cancer du sein. Aucun exemple spécifique de chalcone n'est présenté dans la description, seule la structure du produit référencé HZIV 82,
25 (E-3-(4-N,N-diméthylamino-phényl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-prop-2-èn-1-one), est présentée sur la figure 2.

- WO 99/00114, revendique l'utilisation de chalcones dont la chaîne prop-2-èn-1-one peut être saturée ou non. Les exemples de préparation sont limités à certaines familles de chalcones. Pour chacun des exemples présentés, un des deux noyaux phényles est monosubstitué. Lorsqu'un groupe amino est présent, il est sous la forme N,N-diméthylamino et il est le seul substituant d'un des deux noyaux phényles portés par la chaîne prop-2-èn-1-one. Deux produits sont cités comme ayant une activité anticancéreuse. Il s'agit de la 1-(4-hydroxyphényl),3-(2,3-diméthoxyphényl)-prop-2-èn-1-one et de la 1-(4-hydroxyphényl),3-(2,5-diméthoxyphényl)-prop-2-èn-1-one.
- 10 - WO 98/58913, présente des chalcones dérivées de 1-(2-hydroxyphényl),3-aryl-prop-2-èn-1-one ayant une activité antiproliférative.
- EP 288794-B1, revendique l'utilisation en oncologie de 1-(aryl),3-(4-X-phényl)-prop-2-èn-1-ones où X représente un substituant NR₂ ou NHCOR, avec R=alkyle.
- 15 - WO 91/17749, revendique une méthode de traitement du cancer utilisant notamment des chalcones. Ces chalcones sont décrites et revendiquées de manière très générale. Ainsi, de nombreux substituants peuvent remplacer n'importe quel hydrogène, que ce dernier se trouve sur la chaîne prop-2-èn-1-one ou sur un noyau phényle. Aucune des chalcones décrites ne portent de groupes amino sur l'un ou l'autre des groupes aryles.
- 20 - Michael L. Edwards *et al.*, article paru dans *J. Med. Chem.* 1990, vol. 33, pp 1948-1954, présentent des chalcones utilisables comme agents antimétaboliques. Des chalcones dont le phényle en position 3 sur la chaîne prop-2-èn-1-one est substitué soit (I) en position 4 par NHC(O)CH₃, C(CH₃)₃, SCH₃, S(O)CH₃, N(CH₃)₂, NH₂, NO₂, F, CN, OCH(CH₃)₂, Br, CF₃, N-morpholino, NH-butyle, O-butyle, NHC(O)OCH₃, O-butyle, N(C₂H₅)₂, soit (II) en position 3 par NHC(O)CH₃, N(CH₃)₂, NH₂, NO₂ sont présentées et testées *in vitro* sur des lignées cellulaires cancéreuses. Aucune des chalcones ne porte sur un des noyaux aryles en plus du groupe amino un autre groupe.

19
10

- Sylvie Ducki *et al.*, article paru dans Bioorg. Med. Chem. Letters 1988, vol. 8, pp 1051-1056, présentant des chalcones ayant une activité antimitotique. Leur étude est basée sur les travaux de Michael L. Edwards et al., cités précédemment. Les auteurs observent que le remplacement d'un substituant 4-N,N-diméthylamino par des substituants 4-méthoxy et 3-hydroxy améliore considérablement l'activité antimitotique, notamment vis-à-vis de cellules K562.

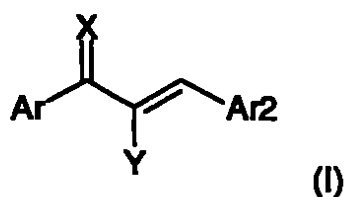
Or, de façon surprenante, il a été trouvé que des produits présentant le motif 1,3-diphényl-pro-2-èn-1-one dont le phényle en position 3 est substitué par deux groupements différents dont un au moins est une amine ou un précurseur d'amine, présentant une activité inhibitrice de polymérisation de la tubuline importante.

De plus, ces produits induisent de la nécrose *in vivo* de façon très importante, ce qui est un résultat très favorable en vue développement ultérieur de médicaments efficaces pour le traitement de cancers.

Ensuite, il a été observé qu'avec les produits de l'invention, la nécrose de la tumeur survient dans les minutes qui suivent l'injection du produit testé, et que le cœur de la tumeur est totalement détruit en moins d'une journée, sans effet apparent sur les cellules saines voisines. Ces produits pourraient dès lors être utiles pour traiter des patients souffrant de tumeurs inopérables, c'est-à-dire dont l'ablation par voie chirurgicale présente un risque très important (i) pour la survie immédiate du patient, ou (ii) pour les conséquences possibles sur sa qualité de vie (invalidation).

Enfin, les produits de l'invention, sont généralement rapidement métabolisés par l'organisme, ce qui limite leur effet à long terme.

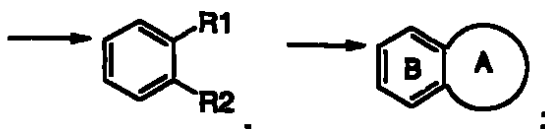
Ces produits répondent à la formule (I) suivante :



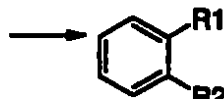
dans laquelle :

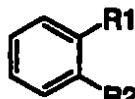
- a) Y est sélectionné dans le groupe constitué par halogène, alkyle linéaire en C₁-C₇, alkyle ramifié en C₁-C₇, alkyle linéaire en C₁-C₇ substitué, alkyle ramifié en C₁-C₇ substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, NH₂, NH(R₄), N(R₄)₂, aralkyle, aralkyle substitué, COOH, COO(R₄), CONH₂, CONH(R₄), CON(R₄)₂, CN, dans lequel R₄ représente un groupe alkyle ou cycloalkyle en C₁-C₇ éventuellement substitué, et lorsque deux R₄ sont présents, ils peuvent être liés entre eux pour former un cycle;

- b) Ar₂ est sélectionné dans le groupe constitué par :



dans lequel :

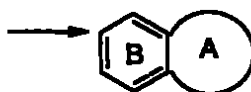


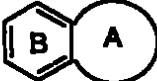
- 1) lorsque Ar₂ est  , alors un de R₁, R₂ est sélectionné dans le groupe constitué par NH₂, NH₂.HZ, NHC(O)-acide aminé, NH-(GP); N=(GP); dans lequel l'acide aminé est de préférence la sérine ; dans lequel GP est un substituant métabolisable permettant le changement de groupe fonctionnel :

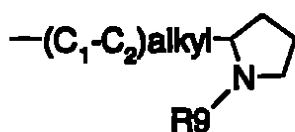


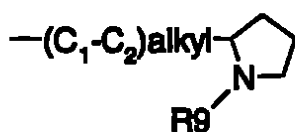
et dans lequel HZ est un acide organique ou minéral ; et

l'autre de R₁, R₂ est sélectionné dans le groupe constitué par CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, SCH₃, NH(R₅), N(R₅)₂, N(R₅)(GP), N(R₅)C(O)-acide aminé, dans lequel R₅ représente un groupe alkyle en C₁-C₂ et lorsque deux R₅ sont présents, ils peuvent être liés entre eux pour former un cycle ;



- 2) Lorsque Ar₂ est , alors A est un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, condensé sur un cycle benzénique B, ledit hétérocycle A est aromatique ou non-aromatique, comprenant 1 ou deux hétéroatomes dont l'un au moins est un atome d'azote directement lié à B et porteur d'une chaîne latérale R₈, dans lequel R₈ est choisi dans le groupe constitué par H, (C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₃)alkyl-OH, (C₁-C₃)alkyl-O(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₃)alkyl-NH₂, (C₁-C₃)alkyl-NH(R₇), (C₁-C₃)alkyl-N(R₇)₂,



- 10 , dans lequel R₉ est choisi parmi H, (C₁-C₃)alkyle, dans lequel chaque R₇ représente indépendamment un groupe (C₁-C₃)alkyle ou (C₃-C₇) cycloalkyle, ou bien, lorsque deux R₇ sont présents, ils sont liés entre eux pour former un hétérocycle à 5 chaînons ;

- 15 c) X est sélectionné dans le groupe constitué par O, NOH, NO(R₃), dans lequel R₃ est sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle linéaire en C₁-C₇, alkyle ramifié en C₁-C₇, cycloalkyle, alkyle linéaire en C₁-C₇ halogéné, alkyle ramifié en C₁-C₇ halogéné, cycloalkyle substitué, cycloalkyle halogéné, aralkyle, aralkyle substitué ; et

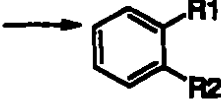
- 20 d) Ar est sélectionné dans le groupe constitué par 2,5-diméthoxyphényle, 2,3,4-triméthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 2,3,5-triméthoxyphényle, 2,4,5-triméthoxyphényle, 2,3,4,5-tétraméthoxyphényle, 3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy, 3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy, 2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy, 2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy, 2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy, 2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy.
- 25

De façon préférée, X est l'oxygène.

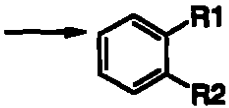
Ar est de préférence 3,4,5-triméthoxyphényle ou 3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy.

Y est sélectionné de préférence dans le groupe constitué par Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃.

- 5 Un premier produit préféré conforme à l'invention a de préférence un

substituant Ar₂ tel que Ar₂ = , dans lequel R1 et R2 sont sélectionnés dans le groupe de combinaisons (R1, R2) constitué par, respectivement, (NH₂, OCH₃), (NH₂, OC₂H₅), (NH₂, N(R₅)₂), (N(R₅)₂, OCH₃), (N(R₅)₂, OC₂H₅), (N(R₅)₂, NH₂), (OCH₃, NH₂), (OC₂H₅, NH₂).

- 10 Un premier produit plus préféré conforme à l'invention a un substituant Ar₂ tel

que Ar₂ = , dans lequel un de R1, R2 est NHC(O)-acide aminé, et en ce que l'acide aminé est sélectionné parmi les acides aminés naturels et les acides aminés non-naturels. Des acides aminés préférés sont choisis dans le groupe constitué par glycine, N-méthyl-proline, sérine, lysine, 15 Nω-nitro-arginine, et l'acide aminé est sous forme énantiomériquement pure, racémique, ou enrichie en un énantiomère.

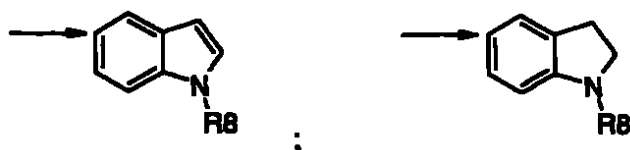
Les produits conformes à l'invention sont présents sous forme libre ou salifiée, de préférence sous forme salifiée. Une forme salifiée préférée est un chlorhydrate.

- 20 Un second produit préféré conforme à l'invention a de préférence un

substituant Ar₂ tel que Ar₂ = , dans lequel Ar₂ est sélectionné dans le groupe constitué par

21
20

7



R8 représente de préférence un groupe méthyle ou hydroxyméthyle ou 2-diméthylamino-éthyle.

Un produit préféré conforme à l'invention peut être choisi dans le groupe
5 constitué par

E-3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone ;

E-3-(4-amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone ;

10 Chlorhydrate de E-3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone ;

E-3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone ;

E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone;
15

E-2-méthyl-3-(1-méthyl-2,3-dihydro-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone ;

E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone oxime

20 Chlorhydrate de E-2-méthyl-3-[1-(2-diméthylamino-éthyl)-1-H-indol-5-yl]-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone ;

E-2-Méthyl-3-(1-hydroxyméthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone ;

E-2-Méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènone ;
25

E-2-Méthyl-3-[1-(2-diméthylamino-éthyl)-1-H-indol-5-yl]-1-(3-méthoxy-4,5-méthylène-dioxy-phényl)-propènone ;

Dichlorhydrate de l'acide (S)-2,6-diamino-hexanoïque {2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide ;

3-(3-[N ω -nitro-L-arginineamido]-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone;

- 5 Chlorhydrate de l'acide 1-méthyl-pyrrolidine-2-carboxylique {2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide.

Chlorhydrate de l'acide amino-acétique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide

- Un produit plus préféré conforme à l'invention est le chlorhydrate de l'acide
10 (S)-2-amino-3-hydroxy-propanoïque {2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide.

La liste des produits ci-dessous est également représentative de l'invention :

- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
15 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-
20 propènone
E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
25 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-mét
30 hyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-chloro-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-propyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-chloro-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-propyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- Chlorhydrate de E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone

25
24

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-
10 propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-
20 propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-
30 propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone

31
26

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-
10 propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-
20 propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
30
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-
10 propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
20
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-
30 propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone

29
13

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 15 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2,3,4,5-tétraméthoxy-phényl)-propènone
- 5 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 10 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 30 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-
- 10 propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-
- 30 propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 30 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 10 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 30 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-
10 propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-
30 propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-chloro-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-bromo-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 30 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-propyl-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 10 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 30 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-
10 propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
20
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-
30 propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy -phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 30 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 10 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 30 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-
- 10 propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-
- 30 propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 30 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 10 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 30 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-
10 propène
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène
- 15 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène
20
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène
- 25 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-
30 propène
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propène

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy -phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 30 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone

38
37

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 10 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(3-Amino-4-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 30 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 10 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 30 E-3-(4-Amino-3-éthoxy-phényl)-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 15 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-méthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 25 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-chloro-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-bromo-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-méthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 30 E-3-[3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-éthyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-propyl-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-diméthylamino)-4-éthoxy-phényl]-2-(1-méthyl-éthyl)-1-(2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy)-propènone
- 5 Acide 2-amino-acétique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-5-guanidino-pentanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 10 Acide 2-amino-succinamique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-succinique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 15 Acide 2-amino-3-mercapto-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-glutamique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-3-méthyl-pentanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 20 Acide 2,6-diamino-caproïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-4-méthylthio-butanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 25 Acide 2-amino-caproïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-3-phényl-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide pyrrolidine-2-carboxylique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 30 Acide 2-amino-3-hydroxy-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

- Acide 2-amino-3-hydroxy-butanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-3-(1-H-indol-5-yl)-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 5 Acide 2-amino-3-(4-hydroxyphényl)-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-2-méthyl-butanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-(N-méthyl-amino)-acétique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 10 Acide 2-amino-5-[3-(1-nitro-guanidino)]-pentanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 1-méthyl-pyrrolidine-2-carboxylique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 15 E-2-méthyl-3-(1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone;
- E-2-méthyl-3-(2,3-dihydro-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-2-méthyl-3-(1-méthyl-2,3-dihydro-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone ;
- E-2-méthyl-3-(1-hydroxyméthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-2-méthyl-3-(1-hydroxyéthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-2-méthyl-3-(1-méthoxyméthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- E-2-méthyl-3-(1-(N,N-diméthylaminoéthyl)-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone
- 30 E-2-méthyl-3-(1-(N,N-diméthylaminopropyl)-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone

E-2-méthyl-3-[1-(2-pyrrolidino-éthyl)-1-H-indol-5-yl]-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone

Acide 2-amino-acétique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

5 Acide 2-amino-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

Acide 2-amino-5-guanidino-pentanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

10 Acide 2-amino-succinamique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

Acide 2-amino-succinique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

Acide 2-amino-3-mercapto-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

15 Acide 2-amino-glutamique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

Acide 2-amino-3-méthyl-pentanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

20 Acide 2,6-diamino-caproïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

Acide 2-amino-4-méthylthio-butanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

Acide 2-amino-caproïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

25 Acide 2-amino-3-phényl-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

Acide pyrrolidine-2-carboxylique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

30 Acide 2-amino-3-hydroxy-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

Acide 2-amino-3-hydroxy-butanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

- Acide 2-amino-3-(1-*H*-indol-5-yl)-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-3-(4-hydroxyphényl)-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 5 Acide 2-amino-2-méthyl-butanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-(*N*-méthyl-amino)-acétique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-5-[3-(1-nitro-guanidino)]-pentanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 10 Acide 1-méthyl-pyrrolidine-2-carboxylique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- E-2-méthyl-3-(1-*H*-indol-5-yl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-*H*-indol-5-yl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone;
- 15 E-2-méthyl-3-(2,3-dihydro-1-*H*-indol-5-yl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-2-méthyl-3-(1-méthyl-2,3-dihydro-1-*H*-indol-5-yl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone ;
- E-2-méthyl-3-(1-hydroxyméthyl-1-*H*-indol-5-yl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 20 E-2-méthyl-3-(1-hydroxyéthyl-1-*H*-indol-5-yl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-2-méthyl-3-(1-méthoxyméthyl-1-*H*-indol-5-yl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 25 E-2-méthyl-3-(1-(*N,N*-diméthylaminoéthyl)-1-*H*-indol-5-yl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-2-méthyl-3-(1-(*N,N*-diméthylaminopropyl)-1-*H*-indol-5-yl)-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- E-2-méthyl-3-[1-(2-pyrrolidino-éthyl)-1-*H*-indol-5-yl]-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone
- 30 Acide 2-amino-acétique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

- Acide 2-amino-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-5-guanidino-pentanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 5 Acide 2-amino-succinamique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-succinique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-3-mercapto-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 10 Acide 2-amino-glutamique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-3-méthyl-pentanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 15 Acide 2,6-diamino-caproïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-4-méthylthio-butanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-caproïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 20 Acide 2-amino-3-phényl-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide pyrrolidine-2-carboxylique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 25 Acide 2-amino-3-hydroxy-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-3-hydroxy-butanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-amino-3-(1-H-indol-5-yl)-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 30 Acide 2-amino-3-(4-hydroxyphényl)-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

- Acide 2-amino-2-méthyl-butanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 2-(N-méthyl-amino)-acétique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 5 Acide 2-amino-5-[3-(1-nitro-guanidino)]-pentanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- Acide 1-méthyl-pyrrolidine-2-carboxylique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- E-2-méthyl-3-(1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènone
- 10 E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènone;
- E-2-méthyl-3-(2,3-dihydro-1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènone
- 15 E-2-méthyl-3-(1-méthyl-2,3-dihydro-1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènone ;
- E-2-méthyl-3-(1-hydroxyméthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènone
- E-2-méthyl-3-(1-hydroxyéthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènone
- 20 E-2-méthyl-3-(1-méthoxyméthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènone
- E-2-méthyl-3-(1-(N,N-diméthylaminoéthyl)-1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènone
- 25 E-2-méthyl-3-(1-(N,N-diméthylaminopropyl)-1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènone
- E-2-méthyl-3-[1-(2-pyrrolidino-éthyl)-1-H-indol-5-yl]-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènone
- 30 Des produits selon l'invention seront de préférence choisis parmi

- E-3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone ;
- E-3-(4-amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone ;
- 5 Chlorhydrate de E-3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone ;
- E-3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone ;
- E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-
- 10 propènone ;
- E-2-méthyl-3-(1-méthyl-2,3-dihydro-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone ;
- E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone oxime ;
- 15 Chlorhydrate de E-2-méthyl-3-[1-(2-diméthylamino-éthyl)-1-H-indol-5-yl]-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone ;
- E-2-Méthyl-3-(1-hydroxyméthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone ;
- E-2-Méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-
- 20 phényl)-propènone ;
- E-2-Méthyl-3-[1-(2-diméthylamino-éthyl)-1-H-indol-5-yl]-1-(3-méthoxy-4,5-méthylène-dioxy-phényl)-propènone ;
- Dichlorhydrate de l'acide (S)-2,6-diamino-hexanoïque {2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide ;
- 25 Chlorhydrate de l'acide 2-amino-5-[3-(1-nitro-guanidino)]-pentanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide ;
- Chlorhydrate de l'acide amino-acétique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide
- 30 Chlorhydrate de l'acide (S)-2-amino-3-hydroxy-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide

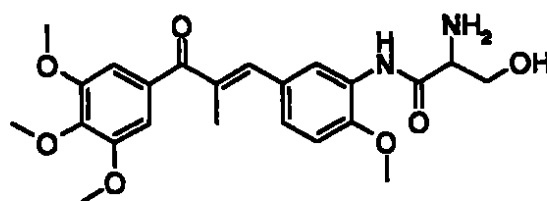
43
42

Chlorhydrate de l'acide 1-méthyl-pyrrolidine-2-carboxylique {2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide.

- Les produits conformes à l'invention peuvent être présents sous forme libre ou salifiée, lorsqu'ils comportent au moins un substituant salifiable. Les produits comportent au moins un substituant salifiable seront, de préférence, salifiés. Un substituant salifiable approprié est par exemple un substituant amino, alkylamino, dialkylamino, imino, guanidino, hydrazino, imidazolino, pyrido, pyrimido, pyridazino.

Une forme salifiée préférée est un chlorhydrate.

- 10 Une forme salifiée préférée d'un produit conforme à l'invention ayant des propriétés particulièrement avantageuses est le chlorhydrate de l'acide (S)-2-amino-3-hydroxy-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide, de structure suivante :



.Chlorhydrate

- 15 Un produit conforme à l'invention pourra être utilisé pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique, en particulier un cancer.

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques contenant un composé selon l'invention, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi.

- 20 La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour

- 25 les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux comme

les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP
5 ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents complexants et de solvants.

Les formes liquides seront de préférence injectables et, de ce fait, auront une formulation acceptable pour une telle utilisation.

Des voies d'administration par injection acceptables incluent les voies
10 intraveineuse, intra-péritonéale, intramusculaire, et sous cutanée, la voie intraveineuse étant préférée.

La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration du patient et de l'état de ce dernier.

15 Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer :

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa,
20 la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la streptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- 25 • les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine
- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoides (paclitaxel et docétaxel)

44
43

- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- 5 • les topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex
- les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine
- 10 • les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
- les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- le méthotrexate et l'acide folinique
- 15 • les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs prodrogues.
- 20

Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par des radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté par le praticien en fonction du malade à traiter.

- 25 Un produit conforme à l'invention pourra favoriser la désagrégation d'amas de cellules provenant d'un tissu vasculaire. Plus particulièrement, les produits de la présente invention seront utilisés dans leur première application thérapeutique pour inhiber la croissance des cellules cancéreuses et en

même temps la destruction des vaisseaux existants. L'inhibition de la vascularisation est déterminée par un test de détachement cellulaire tel que décrit ci-après.

Test permettant de déterminer l'inhibition de la vascularisation

- 5 Un test de détermination du détachement des cellules endothéliales a été établi afin de sélectionner les produits sur la base de leur activité «in vitro». Ce test de détermination du détachement des cellules endothéliales est caractérisé en ce que les cellules endothéliales, ensemencées dans des plaques dont le fond est recouvert d'un agent liant choisi de préférence parmi
- 10 la gélatine, la fibronectine ou la vitronectine, après culture, sont additionnées par un milieu contenant le composé à tester, puis les cellules sont marquées avec une substance fluorescente, les cellules qui se sont détachées sont éliminées par lavage et la fluorescence des cellules restantes est comptée au fluorimètre.
- 15 Ce test consiste à mesurer le détachement des cellules endothéliales cultivées sur des substrats à base d'un agent liant choisi de préférence parmi la fibronectine, la vitronectine ou la gélatine. De préférence un jour après l'ensemencement des cellules en plaques contenant par exemple 96 puits, le milieu de culture est remplacé par un milieu contenant le composé à tester en
- 20 absence de sérum. On prépare six fois la même préparation à trois concentrations différentes (0.1, 0.3 et 0.6 μ M) et six fois le contrôle sans adjonction de produit antivasculaire. Après deux heures de traitement avec la substance à tester, les cellules sont marquées avec la calcéine-AM (1.6 μ g/ml) dans du milieu de culture supplémenté avec 0.1 % de BSA. Les
- 25 cellules qui se sont détachées sont éliminées par lavage avec le milieu de culture contenant 0.1 % de sérum albumine bovine ; on ajoute 100 μ l de milieu à chaque puits. La fluorescence des cellules restantes est comptée au fluorimètre. Les données obtenues sont exprimées par rapport au témoin (cellules non traitées).

45
44

L'évaluation du détachement des cellules endothéliales *in vitro* est déterminée de la façon suivante. Les cellules HDMEC (Human Dermal Microvascular Endothelial Cells, Promocell, c-122102) sont cultivées dans un milieu ECGM-MV qui contient 5 % de sérum de veau fœtal, des facteurs de croissance (EGF 10 ng/ml, hydrocortisone 1 µg/ml, 0.4 % supplément de croissance avec héparine) et des antibiotiques (amphotéricine 50 ng/ml, gentamicine 50 µg/ml). Pour le test de détachement, les HDMEC sont ensemencées à 5,000 cellules dans des plaques 96 puits à fond clair (Costar) pré-coatées avec de la fibronectine (10 µg/ml) ou de la vitronectine (1 µg/ml) ou de la gélatine. Vingt quatre heures plus tard, le milieu de culture est remplacé par du milieu ECGM-MV 0.1 % BSA contenant les produits indiqués. Les concentrations testées sont 0,1-0,3 et 1 µM pour chaque produit. Après deux heures de traitement, les cellules sont marquées pendant une heure à la calcéïne (1.6 µg/ml, Molecular Probes) dans du milieu ECGM-MV 0.1 % BSA. Les cellules détachées sont ensuite enlevées par lavage avec du milieu ECGM-MV 0.1 % BSA; 100 µl de milieu est ajouté à chaque puits. La fluorescence des cellules qui restent attachées au substratum du puits est comptée à l'aide d'un fluorimètre, Spectrafluor Plus (Tecan, excitation 485 nm, et émission 535 nm). Les données sont la moyenne de six échantillons différents et sont exprimées en pourcentage du contrôle (cellules non traitées).

Un effet de détachement cellulaire supérieur ou égal à 15 % est considéré comme significatif.

Un produit conforme à l'invention pourra être utile pour inhiber la polymérisation de la tubuline *in vitro*.

Evaluation de l'inhibition de polymérisation de tubuline

La tubuline est purifiée à partir de cerveaux de porc selon des méthodes publiées (Shelanski et al., 1973, Proc. Natl. Acad. Sci.USA, 70, 765-768. Weingarten et al., 1975, Proc. Natl. Acad. Sci.USA, 72, 1858-1862).

Brèvement, les cerveaux sont broyés et centrifugés dans un tampon d'extraction. La tubuline, contenue dans le surnageant de l'extrait subit deux cycles successifs de polymérisation à 37°C et dépolymérisation à 4°C, avant d'être séparée des MAPs (Microtubule Associated Proteins) par chromatographie sur colonne de phosphocellulose P11 (Whatman). La tubuline, ainsi isolée est pure à plus de 95 %. Elle est conservée dans un tampon nommé RB/2 30 % glycérol, dont la composition est MES-NaOH [acide 2-(N-morpholino)-éthanesulfonique] 50 mM, pH6.8 ; MgCl₂ 0.25 mM ; EGTA 0.5 mM ; glycérol 30 % (v/v), GTP (guanosine-5'-tri-phosphate) 0.2 mM.

La polymérisation de la tubuline en microtubules est suivie par turbidimétrie comme suit : la tubuline est ajustée à une concentration de 10 µM (1 mg/ml) dans le tampon RB/2 30 % glycérol auquel on ajoute 1mM GTP et 6mM MgCl₂. La polymérisation est déclenchée par une augmentation de la température de 6°C à 37°C dans une cuve de 1 cm de trajet optique, placée dans un spectrophotomètre UVIKON 931 (Kontron) équipé d'un porte cuve thermostaté. L'augmentation de la turbidité de la solution est suivie à 350 nm.

Les produits sont mis en solution à 10 mM dans le DMSO et ajoutés à des concentrations variables (0.5 à 10 µM) à la solution de tubuline avant polymérisation. La CI₅₀ est définie comme la concentration de produit qui inhibe de 50 % la vitesse de polymérisation. On considère comme très actif un produit dont la CI₅₀ est inférieure ou égale à 3 µM.

Evaluation de l'inhibition de prolifération de cellules HeLa

On évalue la prolifération des cellules HeLa en mesurant l'incorporation de [¹⁴C]-thymidine de la façon suivante. Les cellules HeLa (cellules épithéliales tumorale d'origine humaine) sont cultivées dans un milieu DMEM (Gibco) qui contient 10 % de sérum de veau fœtal et des antibiotiques (pénicilline 1 %, streptomycine 1 %). Pour effectuer le test de prolifération, onensemence les cellules dans des microplaques cytostar 96 puits (Amersham), à raison de

5000 cellules par puits. On ajoute ensuite la [^{14}C]-thymidine (0.1 μCi /puits) et les produits à évaluer. On utilise des concentrations variables de produits jusqu'à 10 μM ; le DMSO (solvant utilisé pour solubiliser les produits) ne doit pas excéder 0.5 % dans le milieu. 48 heures après incubation à 37°C, on mesure la radioactivité incorporée dans les cellules par comptage de la plaque dans un compteur TRI-LUX (Wallac). La CI_{50} est définie comme la concentration de produit qui diminue de 50 % la radioactivité par rapport à un contrôle non traité. On considère qu'un produit dont la CI_{50} est inférieure à 1 μM est cytotoxique

10 Evaluation de l'effet de détachement de cellules endothéliales HDMEC

L'évaluation du détachement des cellules endothéliales *in vitro* est déterminée de la façon suivante : Des cellules HDMEC (Human Dermal Microvascular Endothelial Cells, Promocell, c-122102) sont cultivées dans un milieu ECGM-MV qui contient 5 % de sérum de veau fœtal, des facteurs de croissance (EGF 10 ng/ml, hydrocortisone 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.4 % supplément de croissance avec héparine) et des antibiotiques (amphotéricine 50 ng/ml, gentamicine 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Pour le test de détachement, les HDMEC sontensemencées à 5,000 cellules dans des plaques 96 puits à fond clair (Costar) pré-coatées avec de la fibronectine (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) ou de la vitronectine (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) ou de la gélatine. Vingt quatre heures plus tard, le milieu de culture est remplacé par du milieu ECGM-MV 0.1 % BSA contenant les produits indiqués. Les concentrations testées sont 0,1-0,3 et 1 μM pour chaque produit. Après deux heures de traitement, les cellules sont marquées pendant une heure à la calcéïne (1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Molecular Probes) dans du milieu ECGM-MV 0.1 % BSA. Les cellules détachées sont ensuite enlevées par lavage avec du milieu ECGM-MV 0.1 % BSA; 100 μl de milieu est ajouté à chaque puits. La fluorescence des cellules qui restent attachées au substratum du puits sont comptées à l'aide d'un fluorimètre, Spectrafluor Plus (Tecan, excitation 485 nm, et émission 535 nm). Les données sont la moyenne de six

échantillons différents et sont exprimées en pourcentage du contrôle (cellules non traitées).

Un effet de détachement cellulaire supérieur ou égal à 15 % est considéré comme significatif.

5 Evaluation de la nécrose tumorale *in vivo*

Des souris sont élevées soit par IFFA-CREDO (Domaine des Oncins, 69210 L'Arbresle, France) à partir d'une race obtenue par Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME, USA, ou bien par Charles River France (76410 St Aubin lès Elbeuf, France) à partir d'une race obtenue par Charles River, USA. Les
10 souris pèsent initialement plus de 18 g au début de l'essai. Elles ont un accès libre à la nourriture (UAR référence 113, Villemoisson, 91160 Eplnay sur Orge, France) et à l'eau.

Les tumeurs utilisées sont actuellement transplantées dans nos laboratoires. Toutes ces tumeurs sont au Frederick Cancer Research Facility (Frederick,
15 MD, USA) au dépôt de tumeurs congelées du National Cancer Institute (NCI), ou à l'American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD, USA).

Les techniques de transplantation de tumeur, la chimiothérapie et l'analyse de données, ont été présentées en détail (Corbett *et al.*, 1982a; Corbett *et al.*, 1982b).

20 Pour résumer, les animaux nécessaires pour une expérience sont rassemblés et implantés bilatéralement au jour 0 (zéro).

La croissance des tumeurs solides se développe librement jusqu'à la taille désirée. Les souris sont alors traitées par injection intraveineuse d'un composé test en solution.

25 L'échantillonnage de tumeurs s'effectue habituellement (mais pas nécessairement) 24 heures après le traitement.

Les souris sont tuées par dislocation cérébrale. Les tumeurs implantées, ainsi que la peau les recouvrant et les tissus à proximité sont collectés et

conservés dans du formaldéhyde 10 % (v/v) (Carlo Erba, Val de Reuil, France).

Les échantillons sont ensuite traités, sectionnés, colorés avec de l'hématoxyline, de l'éosine et du jaune safran, puis sont examinés
5 macroscopiquement. La nécrose tumorale (nécrose $\pm$ dégénération) est évaluée microscopiquement en utilisant une échelle d'importance de 0 à 5 :

0 = absence de nécrose ;

1 = minimale, <5% ;

2 = faible, 5-25% ;

10 3 = modérée, 25-50% ;

4 = prononcée, 50-75% ;

5 = importante, >75%).

Les valeurs assignées à la nécrose tumorale 24 heures après administration du composé testé correspondent uniquement à une nécrose dépendant du
15 produit pouvant être différenciée avec certitude de n'importe quelle nécrose existante provenant de l'expérience.

La nécrose due à l'expérience a été évaluée sur un contrôle non traité.

Le modèle de tumeur est un adénocarcinome murin C51. Cette tumeur du colon est un adénome colique muqueux de grade III. Celle-ci est maintenue
20 par des passages subcutanés en série tous les 18 jours dans des souris femelles BALB/c. Les expériences ont été conduites dans des souris femelles BALB/c.

Résultats

Dans les conditions telles que décrites, les résultats suivants ont été obtenus
25 pour les exemples décrits ci-après :

– Exemple 1 : dose sélectionnée 24.5 mg/kg/inj – Nécrose de grade 5

– Exemple 2 : dose sélectionnée 50 mg/kg/inj - Nécrose de grade 5

Références

CORBETT, T.H., LEOPOLD, W.R., DYKES, D.J., ROBERTS, B.J., GRISWOLD, D.P., Jr. and SCHABEL, F.M., Jr., Toxicity and anticancer activity of a new triazine antifolate (NSC 127755). Cancer Res., 1982a, 42, 1707-1715.

CORBETT, T.H., ROBERTS, B.J., TRADER, M.W., LASTER, W.R., Jr., GRISWOLD, D.P., Jr. and SCHABEL F.M., Jr., Response of transplantable tumors of mice to anthracenedione derivatives alone and in combination with clinically useful agents. Cancer Treat. Rep., 1982b, 66, 1187-1200.

10 Définitions

« Halogène » est un élément choisi parmi F, Cl, Br, et I.

« Alkyle linéaire en C₁-C₇ » est un substituant choisi parmi méthyle, éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, *n*-pentyle, *n*-hexyle, *n*-heptyle.

« Alkyle ramifié en C₁-C₇ » est un substituant choisi parmi 1-méthyléthyle, 1-méthylpropyle, 2-méthylpropyle, 1,1-diméthyléthyle, 1-méthylbutyle, 2-méthylbutyle, 3-méthylbutyle, 1,1-diméthylpropyle, 1,2-diméthylpropyle, 2,2-diméthylpropyle, 1-méthylpentyle, 2-méthylpentyle, 3-méthylpentyle, 4-méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, 1,2-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 2,2-diméthylbutyle, 2,3-diméthylbutyle, 3,3-diméthylbutyle, 1,1,2-triméthylpropyle, 1,2,2-triméthylpropyle, 1-éthyl,1-méthylpropyle, 1-éthyl,2-méthylpropyle, 1-éthylbutyle, 2-éthylbutyle, 1-méthylhexyle, 2-méthylhexyle, 3-méthylhexyle, 4-méthylhexyle, 5-méthylhexyle, 1,1-diméthylpentyle, 1,2-diméthylpentyle, 1,3-diméthylpentyle, 1,4-diméthylpentyle, 2,2-diméthylpentyle, 2,3-diméthylpentyle, 2,4-diméthylpentyle, 3,3-diméthylpentyle, 3,4-diméthylpentyle, 4,4-diméthylpentyle, 1,1,2-triméthylbutyle, 1,1,3-triméthylbutyle, 1,2,2-triméthylbutyle, 1,2,3-triméthylbutyle, 1,3,3-triméthylbutyle, 2,2,3-triméthylbutyle, 2,3,3-triméthylbutyle, 1,1,2,2-tétraméthylpropyle, 1-éthylpentyle, 2-éthylpentyle, 3-éthylpentyle, 1-éthyl,1-méthylbutyle, 1-éthyl,2-méthylbutyle, 1-éthyl,3-

48
47

méthylbutyle, 2-éthyl,1-méthylbutyle, 2-éthyl,2-méthylbutyle, 2-éthyl,3-méthylbutyle, 1-propylbutyle, 1-(1-méthyléthyl)butyle, 1-(1-méthyléthyl),2-méthylpropyle.

« Cycloalkyle » peut être un substituant choisi parmi cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, bicyclo[2.2.1]heptyle.

« Aryle » peut être un substituant choisi parmi phényle, naphtyle, pyridyle, quinoléyle, isoquinoléyle, pyrimidyle, pipérazinyle, triazinyle, carbazolye, imidazolye, thiazolye, oxazolye, benzimidazolye, benzothiazolye, benzoxazolye, triazolye, tétrazolye, benzotriazolye, thiényle, furyle, pyröyle, benzothiényne, benzofuryle, indolye.

« Aralkyle » est un substituant alkyle, lui-même substitué par un groupement aryle tel que défini ci-dessus. Un groupement benzyle est un exemple de substituant aralkyle.

Le terme « substitué » notamment présent dans les expressions « alkyle linéaire en C₁-C₇ substitué », « alkyle ramifié en C₁-C₇ substitué », « cycloalkyle substitué », « aralkyle substitué », se rapporte nécessairement à un substituant différent de H, qui peut être choisi parmi alkyle, F, Cl, Br, I, N(R₇, R₈), N(O)(R₇, R₈), NO, NO₂, O(R₇), S(R₇), SO(R₇), SO₂(R₇), OSO₂(R₇), PO₃(R₇), OPO₃(R₇), CO(R₇), COO-(R₇), CONH-(R₇), CON(R₇, R₈), CN, C=C-(R₇), N=C-(R₉), aryle, aralkyle, hétéroaryle, hétéroaralkyle; dans lequel R₇, R₈ sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, aryle, hétéroaryle, aralkyle, C(O)-(R₇), C(S)-(R₇), alkyle-O(R₇), alkyle-S(R₇), alkyle- N(R₇, R₈), dans lequel lorsque R₇, R₈ sont simultanément présents, ils peuvent être liés entre eux pour former un cycle, R₉ est sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, alkylène, aryle, hétéroaryle, aralkyle, alkyle-O(R₇), alkyle-S(R₇), alkyle-N(R₇, R₈); et à tous les autres substituants acceptables connus de l'homme de l'art à la date de dépôt de l'invention.

« Acide aminé » comprend les acides aminés naturels et artificiels, sous forme énantiomériquement pure ou en mélange.

« Aminoacide » ou « amino-acide » sont des synonymes de « acide aminé ».

« Substituant métabolisable » comprend tous les substituants présentant au moins un groupe fonctionnel clivable par le métabolisme d'un être vivant. Des exemples de groupes fonctionnels clivables incluent des amides, imides, imines, esters, lactones, lactames, acétals, hémiacétals, carbonates, carbamates, urées.

« Acide organique » comprend les molécules organiques possédant au moins un groupe fonctionnel donneur de protons, par exemple COOH , SO_3H , OSO_3H , PO_3H_2 , OPO_3H_2 , et éventuellement OH , lorsque ce dernier groupe fonctionnel est directement lié à un noyau aromatique ou hétéroaromatique.

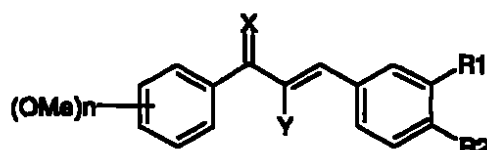
« Acide minéral » comprend des produits minéraux donneurs de protons (H^+), par exemple HCl , HBr , HI , HIO_4 , H_2S , H_2SO_4 , H_3PO_2 , H_3PO_4 , HNO_3 ; ou des espèces susceptibles de donner des acides minéraux par réaction, par exemple AlCl_3 , AlBr_3 , SnCl_4 , SiCl_4 , TiCl_4 , FeCl_3 , RuCl_3 qui peuvent réagir dans un solvant protique tel que l'eau selon :



Avec a , b , n des coefficients stœchiométriques entiers ou réels, M choisi parmi les métaux donnés en exemple ci-dessus, et Z un halogène.

Dans ce qui suit, les produits répondant à la Formule (I) seront représentés par une formule générale (I) dans laquelle Ar est remplacé par un phényle substitué par n groupements méthoxy, étant entendu que n prend la valeur 2, 3, ou 4 et que la position des groupements méthoxy sur le phényle est telle que définie plus haut.

Les chalcones de formule générale (I),



49
48

dans laquelle X représente un atome d'oxygène, Y est différent d'un atome d'halogène et n, R₁ et R₂ sont définis tels que précédemment avec R₁ ou R₂ représentant un radical amino, peuvent être préparées par couplage entre une cétone aromatique de formule générale (II), dans laquelle Y est différent d'un atome d'halogène, et un aldéhyde aromatique de formule générale (III), dans les conditions décrites dans J. Med. Chem., 1990, 33, 1948. Ce couplage est suivi de la réduction du radical nitro en radical amino selon le schéma (I) :

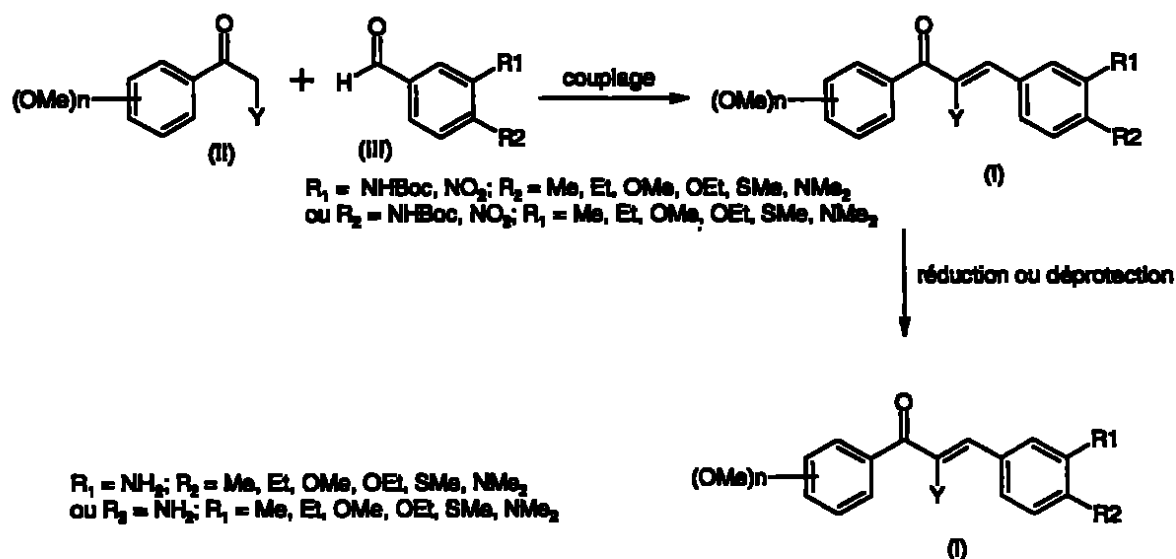


Schéma (I)

On opère généralement dans un appareil de type Soxhlet au reflux d'un alcool, tel que l'éthanol en présence de pipéridine, d'acide acétique et de tamis moléculaire.

Il est entendu que le couplage entre la cétone de formule générale (II) et l'aldéhyde de formule générale (III) peut être également effectué avec un radical R₁ ou R₂ dans lequel le radical nitro est remplacé par un radical amino. Il est entendu que le couplage peut également être effectué avec le radical R₁ ou R₂ représentant une forme protégée quelconque de la fonction amine aromatique, telle que, à titre d'exemple non limitatif, tert.butyloxy-carbonylamino (NHBoc). Le clivage du groupement protecteur de la fonction amine aromatique peut être effectué dans les conditions décrites dans Protective Groups in Organic Chemistry (Wiley éditeur). Dans le cas

particulier de la réduction du radical nitro en radical amino, il est possible d'utiliser des méthodes de réduction catalytique, comme l'hydrogène en présence d'un catalyseur comme du palladium sur charbon à 3 %, ou de réduction chimique, comme le fer en présence d'acide chlorhydrique ou le

5 chlorure stanneux.

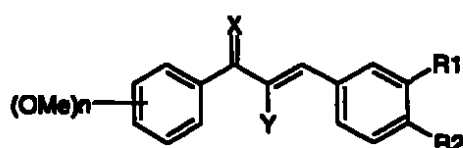
Les aldéhydes aromatiques de formule générale (III) sont soit commerciaux soit précédemment décrits dans la littérature.

Les cétones aromatiques de formule générale (II) sont décrites dans la littérature et généralement préparées à partir des aldéhydes aromatiques

10 correspondants qui sont commerciaux. Lorsque Y représente un radical alkyle ou aralkyle éventuellement substitué, on opère avantageusement en faisant réagir l'aldéhyde avec un réactif organométallique convenablement choisi puis en oxydant l'alcool benzylique ainsi obtenu dans les conditions décrites dans J. Med. Chem., 1990, 33, 1948. Lorsque Y représente un

15 radical carboxy, carboxylate ou carboxamide, il est avantageux de faire réagir ledit aldéhyde avec un diazoacétate dans les conditions décrites dans Synlett, 1996, 369.

Les chalcones de formule générale (I),

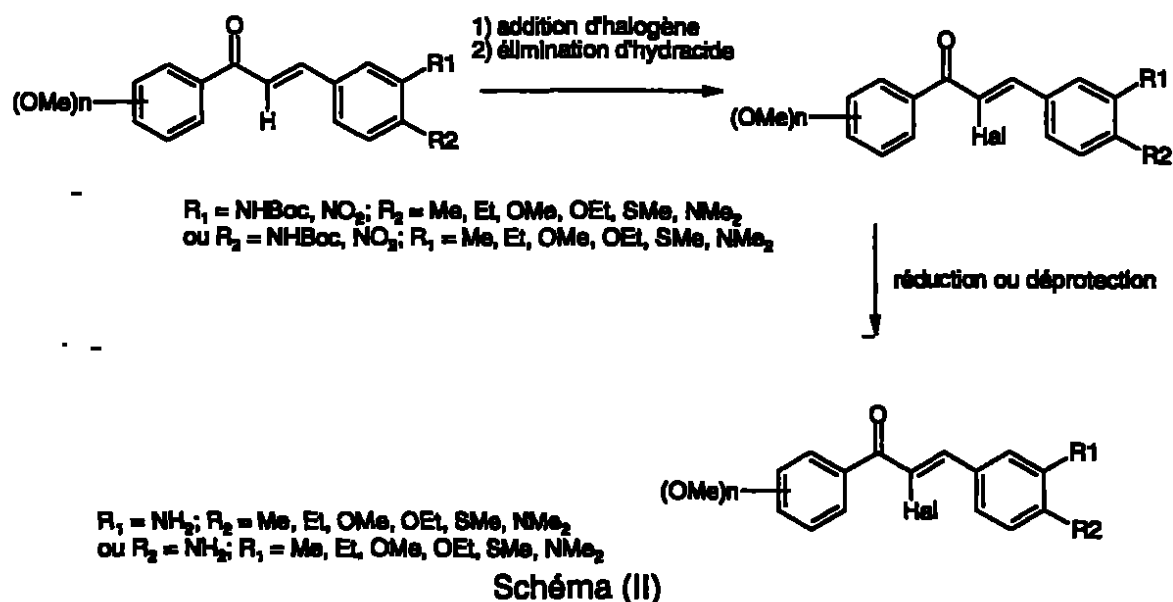


20 dans laquelle X représente un atome d'oxygène, Y représente un atome d'halogène, de préférence un atome de brome ou de chlore, et n, R₁ et R₂ sont définis tels que précédemment avec R₁ ou R₂ représentant un amino, peuvent être préparées par addition d'halogène puis déshydrohalogénéation d'une chalcone dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène selon le

25 schéma (II). Il est particulièrement avantageux d'opérer cette séquence d'addition-élimination sur une forme protégée du radical amino, telle que le radical nitro ou NHBoc, puis de réduire ou de déprotéger.

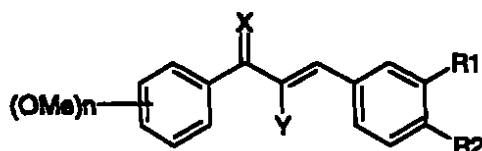
50
49

65

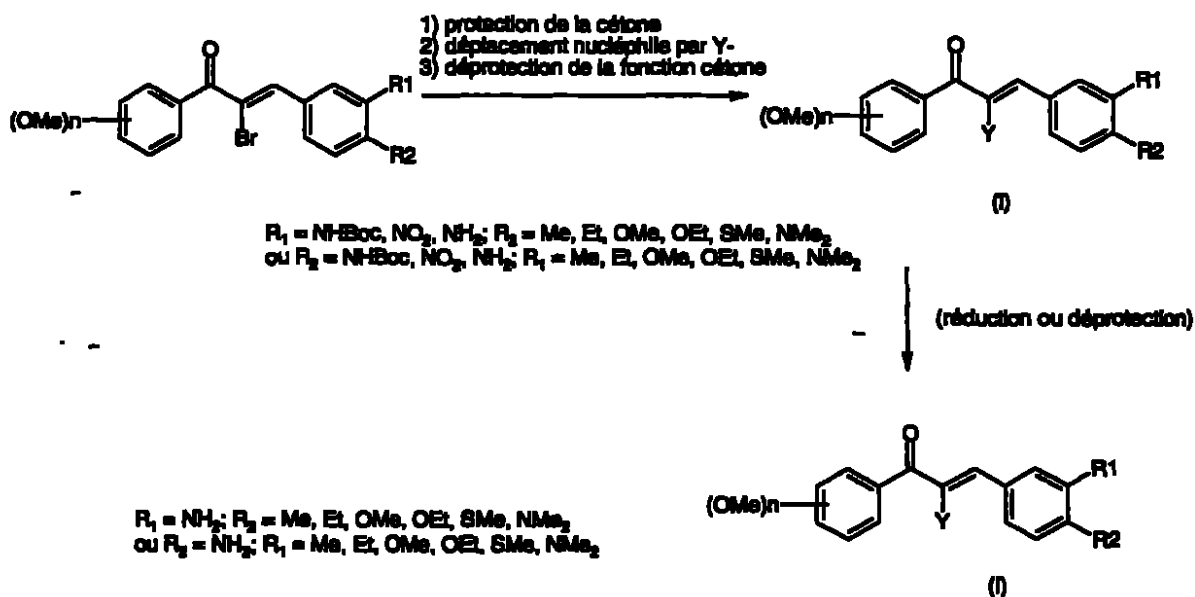


L'addition d'halogène, de préférence brome ou chlore, s'effectue généralement dans un solvant comme le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone à une température comprise entre 0 et 50°C. La déshydrohalogénéation est généralement effectuée dans un solvant tel que le dichlorométhane en présence d'une base organique ou minérale, comme la triéthylamine ou la soude ou le carbonate de potassium à une température comprise entre 0°C et le reflux du milieu réactionnel.

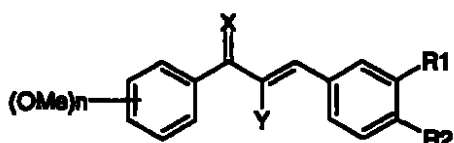
10 Les chalcones de formule générale (I),



dans laquelle X représente un atome d'oxygène, Y est différent d'un atome d'halogène et n, R₁ et R₂ sont définis tels que précédemment avec R₁ ou R₂ représentant un radical amino, peuvent également être préparées par déplacement nucléophile d'un produit de formule générale (I) dans laquelle Y représente un atome d'halogène, préférentiellement un atome de brome. Dans ce cas il est avantageux de protéger préalablement la fonction cétone selon le schéma général (III) :



Les chalcones de formule générale (I),



- 5 dans laquelle X représente un atome d'oxygène, Y représente un radical méthylène substitué et n, R₁ et R₂ sont définis tels que précédemment avec R₁ ou R₂ représentant un radical amino, peuvent également être préparées par déplacement nucléophile d'un produit de formule générale (I) dans laquelle Y représente un radical bromométhyle, dans les conditions décrites
- 10 dans J. Org. Chem., 1967, 3830, selon le schéma général (IV) :

57
58

67

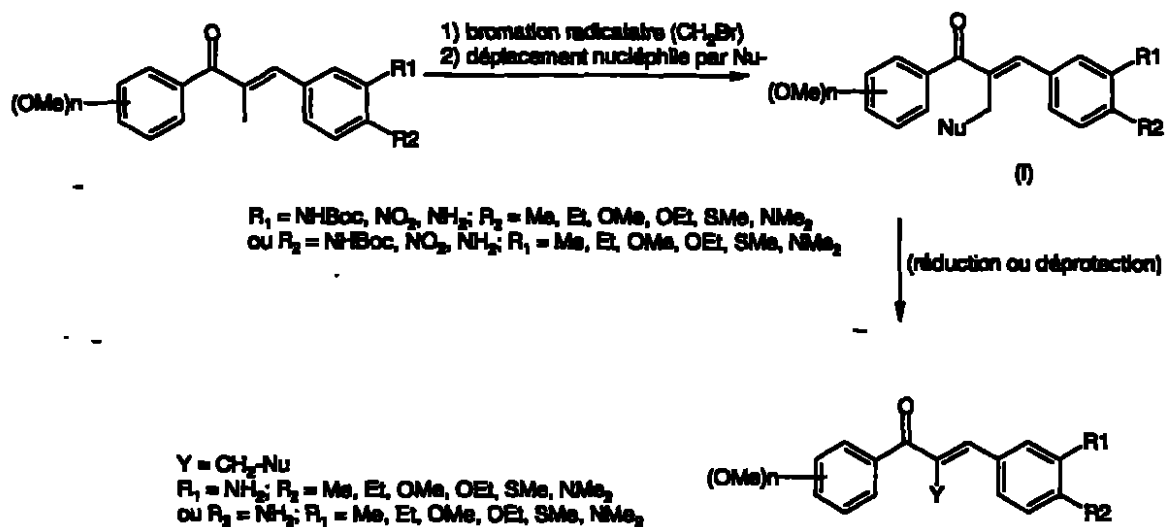
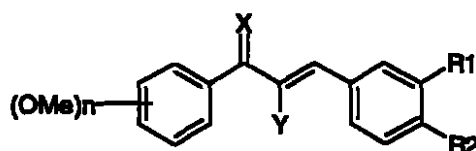


Schéma (IV)

Les schémas (III) et (IV) illustrent, de manière non limitative, des méthodes de modifications du substituants Y sur une chalcone déjà formée, toute autre

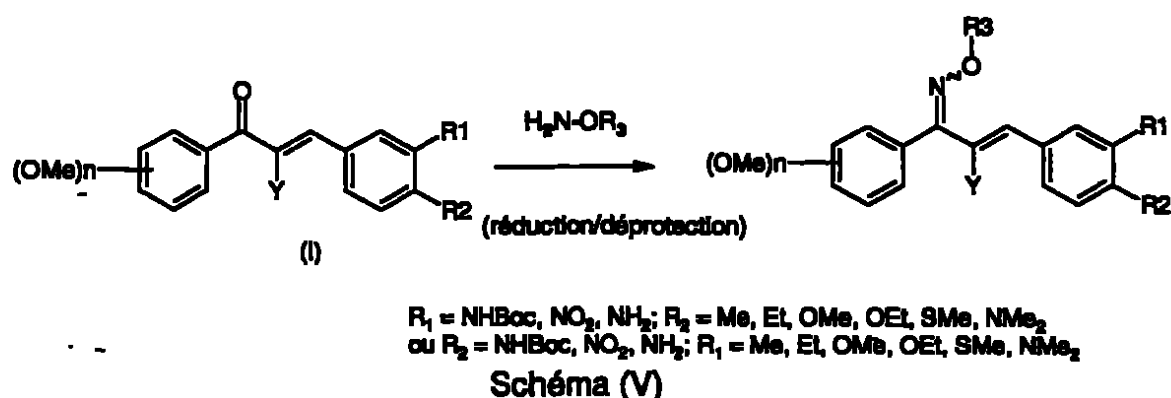
5 méthode connue de l'homme de l'art pouvant être utilisée pour modifier ledit substituant Y.

Les chalcones de formule générale (I),

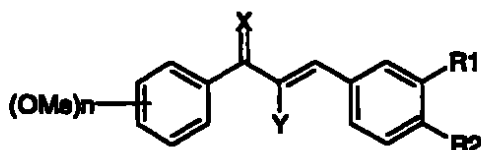


dans lesquelles X représente un radical N-OR_3 et Y, n, R_1 et R_2 sont définis

10 tels que précédemment avec R_1 ou R_2 représentant un amino, peuvent être préparées par action d'une hydroxylamine sur un produit de formule générale (I) dans lequel X représente un atome d'oxygène selon le schéma (V) :

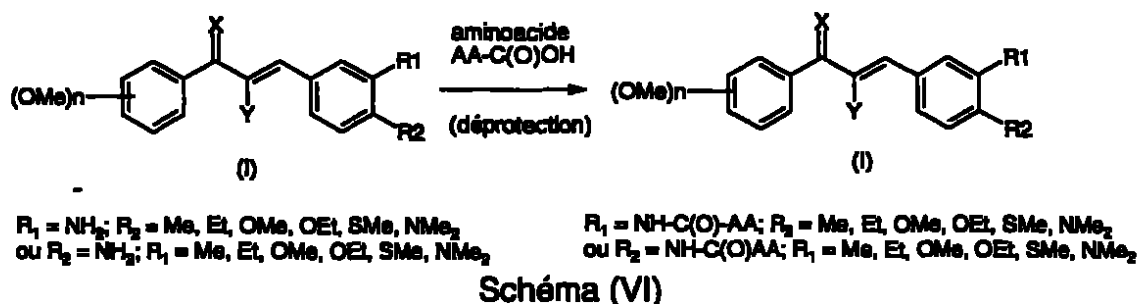


Il est entendu que la présente invention se rapporte également aux prodrogues, en particulier aux prodrogues hydrosolubles, des chalcones de formule générale (I),



dans lesquelles X représente un atome d'oxygène ou un radical N-OR_3 , et Y, n, R_1 et R_2 sont définis tels que précédemment avec R_1 ou R_2 représentant un dérivé clivable du radical amino. Parmi les dérivés clivables du radical amino, on entend plus particulièrement les dérivés d'acides aminés qui peuvent être préparés par couplage de type peptidique entre

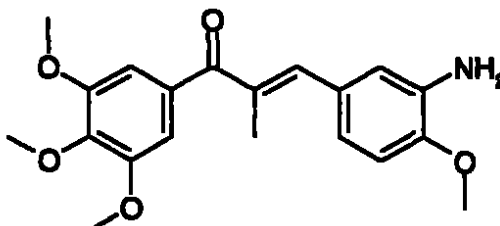
- (i) un produit de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou un radical N-OR_3 , dans laquelle Y, n, R_1 et R_2 sont définis tels que précédemment avec R_1 ou R_2 représentant un radical amino, et
- (ii) un acide aminé, naturel ou modifié, éventuellement sous forme protégée, exception faite de sa fonction carboxylique, selon le schéma (VI), étant entendu que lorsque l'acide aminé est partiellement protégé le couplage est suivi d'une étape de déprotection :



Le couplage de type peptidique est effectué dans des conditions classiques, dans un solvant organique, tel que le dichlorométhane, en présence d'un agent de couplage et/ou d'activation comme à titre d'exemple non limitatif le mélange EDCI/HOBT.

Les exemples suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

Exemple 1 : E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propène



10

Etape 1 : Dans un tricol de 25 mL, surmonté d'un Soxhlet rempli de tamis moléculaire 3A, sont successivement ajoutés 2,24 g de 1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propanone, qui peut être préparée selon Biorg. Med. Chem. 1998, 8(9),1051, 1,85 g de 3-nitro-4-méthoxy-benzaldéhyde, 2 mL de pipéridine et 1 mL d'acide acétique dans 20 mL d'éthanol. Le milieu est porté au reflux pendant 48 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris par 100 mL d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes). On obtient ainsi 2 g de E-3-(3-nitro-4-

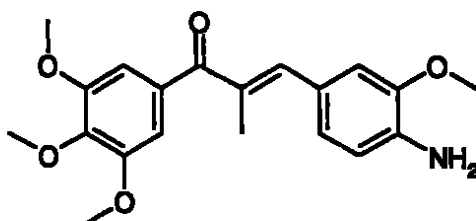
20

méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone, contenant environ 5 % d'isomère Z, sous forme d'un solide jaune dont le point de fusion est compris entre 45 et 50°C.

- Etape 2 :** Dans un tricol de 50 mL, 485 mg de 3-(3-nitro-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone, obtenue à l'étape précédente, sont mises en suspension dans 20 mL d'éthanol et 2,5 mL d'eau. On porte à reflux puis on ajoute 0,25 mL d'acide chlorhydrique à 37 % et par portions 2,09 g de limaille de fer. Le reflux est maintenu 30 minutes, puis le mélange est refroidi. Après addition de 2 g de carbonate de potassium, les insolubles sont filtrés et lavés par 3 fois 25 mL d'éthanol. Après concentration des filtrats sous pression réduite, le résidu est repris par 50 mL d'eau et extrait par 3 fois 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu orangé ainsi obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes). On obtient ainsi 0,35 g de E-3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone pure sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :
- point de fusion (Kofler) = 142°C.
 - analyse élémentaire : % C = 67,26 ; % H = 6,80 ; % N = 3,97.

53
52

Exemple 2 : E-3-(4-Amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone

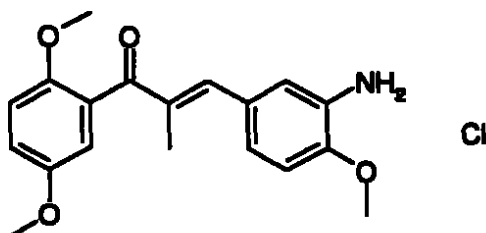


Etape 1 : En opérant comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de
5 2,24 g de 1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propanone et 1,81 g de 4-nitro-3-méthoxy-benzaldéhyde dans 75 mL d'éthanol contenant 2 mL de pipéridine et 1 mL d'acide acétique, en chauffant au reflux pendant 96 heures, on obtient après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en
10 volumes), 0,7 g de E-3-(4-Nitro-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone exempte d'isomère Z, sous forme d'une huile très visqueuse jaune.

Etape 2 : En opérant comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de
700 mg de 3-(4-nitro-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone, et de 3,09 g de fer, on obtient, après purification par
15 flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes), 0,55 g de E-3-(4-amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone pure sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques
20 sont les suivantes :

- point de fusion (Kofler) = 140°C.
- analyse élémentaire : % C = 67,27 ; %H = 6,68 ; % N = 3,93.

Exemple 3 : Chlorhydrate de la E-3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone



Etape 1 : En opérant comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 3,8 g de 1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propanone et 3,7 g de 3-nitro-4-méthoxy-benzaldéhyde dans 75 mL d'éthanol contenant 4 mL de pipéridine et 2 mL d'acide acétique, en chauffant au reflux pendant 96 heures, on obtient après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes), puis recristallisation dans l'acétate d'isopropyle, on obtient 0,3 g de E-3-(3-nitro-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone exempte d'isomère Z, sous forme de cristaux jaunes fondant à 104°C.

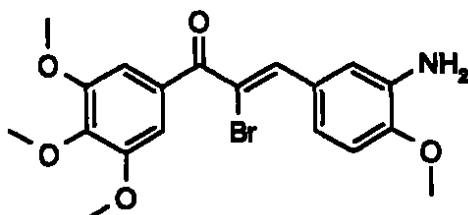
Etape 2 : En opérant comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 280 mg de 3-(3-nitro-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone, et de 1,03 g de fer, on obtient, après purification sous forme de chlorhydrate recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'oxyde de diéthyle, 0,25 g de chlorhydrate de E-3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propènone pur sous forme de cristaux jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion (Kofler) = 178°C.
- analyse élémentaire : % C = 62,47 ; %H = 6,01 ; % N = 3,77 ; % Cl = 9,14.

Exemple 4 : E-3-(3-Amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone)

54
53

73



Etape 1 : En opérant comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 3,8 g de 3,4,5-triméthoxy-acétophénone et 3,44 g de 3-nitro-4-méthoxy-benzaldéhyde dans 95 mL de méthanol contenant 2,37 mL d'hydroxyde sodium pendant une nuit à température ambiante, on obtient après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes), 6,27 g de E-3-(3-nitro-4-méthoxy-phényl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propénone exempte d'isomère Z, sous forme d'une huile jaune visqueuse.

Etape 2 : Dans un tricol de 50 mL, 500 mg de E-3-(3-nitro-4-méthoxy-phényl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propénone sont dissous dans 8 mL de chloroforme. On ajoute alors goutte à goutte 40 µL de brome en solution dans 3 mL de chloroforme. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute de nouveau goutte à goutte 40 µL de brome en solution dans 3 mL de chloroforme et on agite 3 heures supplémentaires à température ambiante. Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (50/50 en volumes). On obtient ainsi, 554 mg de 2,3-dibromo-3-(3-nitro-4-méthoxy-phényl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propanone, dont la caractéristique est la suivante :

- spectre de masse (EI/DCI) $M^+ = 533$.

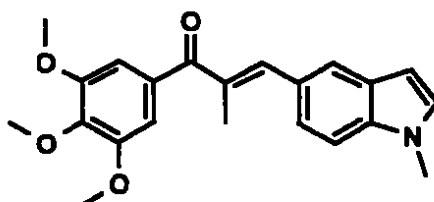
Etape 3 : Dans un tricol de 10 mL, 153 mg de 2,3-dibromo-3-(3-nitro-4-méthoxy-phényl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propanone sont dissous dans 6 mL de dichlorométhane séché sur tamis moléculaire 4A, on ajoute alors 81 µL de triéthylamine anhydre et on agite à température ambiante pendant

24 heures. On ajoute alors 40 μ L de triéthylamine anhydre supplémentaire et on agite de nouveau 72 heures à température ambiante. Après addition de 5 mL d'eau distillée, la phase organique est décantée, lavée par 2 fois 5 mL d'eau et séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 116 mg de E-2-bromo-3-(3-nitro-4-méthoxy-phényl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone, contenant environ 10 % de son isomère Z, utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

Etape 4 : 67,2 mg de E-2-bromo-3-(3-nitro-4-méthoxy-phényl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone sont mis en suspension dans 2 mL d'éthanol, puis on ajoute 167,5 mg de chlorure stanneux, sous forme de dihydrate, et on chauffe à 80°C pendant 1 heure. Après refroidissement et dilution avec 2 mL d'eau, on amène le pH à 8 par addition d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et on extrait 3 fois par 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh) en éluant par du dichlorométhane. On obtient ainsi 34,4 mg de E-2-bromo-3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone, exempte d'isomère Z, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Chromatographie sur plaque de silice : R_f = 0,16 (solvant dichlorométhane),
- spectre de masse (EI/DCI) M^+ = 422.

Exemple 5 : E-2-Méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone

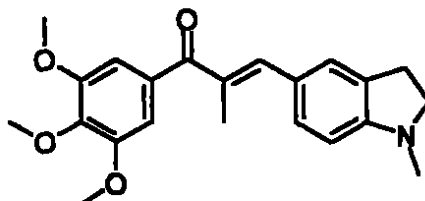


55
54

On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 4,49 g de 1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propanone et 3,18 g de 1-méthyl-indole-5-carboxaldéhyde - qui peut être préparé selon Terent'ew et coll., J. Gen. Chem USSR (1962), 32, 1311 - dans 100 mL d'éthanol contenant 4 mL de
5 pipéridine et 2 mL d'acide acétique, en chauffant au reflux pendant 48 heures. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes), puis recristallisation dans l'éthanol, on obtient 2,5 g de E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propène
10 pure, sous forme de cristaux jaune-pâles dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion (Kofler) = 136°C.
- analyse élémentaire : % C = 72,52 ; %H = 6,45; % N = 3,87.

15 **Exemple 6 : E-2-Méthyl-3-(1-méthyl-2,3-dihydro-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propène**



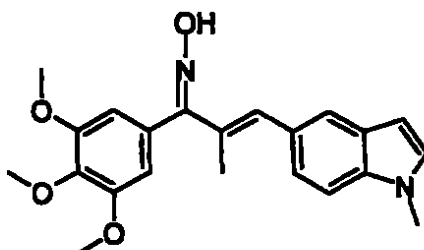
On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 4,49 g de 1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propène et 3,22 g de 1-méthyl-2,3-dihydro-
20 Indole-5-carboxaldéhyde - qui peut être préparé selon Gavinecki et coll., Org. Prep. Proced. Int. (1998), 30, 455-60 - dans 100 mL d'éthanol contenant 4 mL de pipéridine et 2 mL d'acide acétique, en chauffant au reflux pendant 48 heures. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes), puis cristallisation dans l'oxyde d'isopropyle, on obtient 1,2 g de
25 E-2-méthyl-3-(1-méthyl-2,3-dihydro-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-

propènone pur, sous forme de cristaux jaune-pâles dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion (Kofler) = 85°C.
- analyse élémentaire : % C = 71,91 ; %H = 7,04; % N = 3,79.

5

Exemple 7 : E-2-Méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone oxime

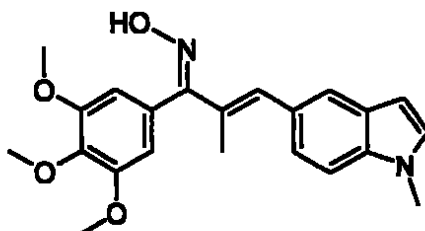


Dans un tricol de 25 mL, on introduit 100 mg de E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone, obtenue à l'exemple 5, 29 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine, 0,5 mL de pipéridine et 5 mL d'éthanol. On porte au reflux sous agitation pendant 5 heures, puis on maintient l'agitation à température ambiante pendant 20 heures. Après concentration sous pression réduite, le milieu réactionnel est repris par 20 mL d'eau et 25 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau et concentrée à sec sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes), puis recristallisation dans l'éthanol, on obtient 70 mg du mélange 60/40 des isomères Z et E de la E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone oxime, sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion (Kofler) = 150°C.
- analyse élémentaire : % C = 68,63 ; %H = 6,30; % N = 7,03.

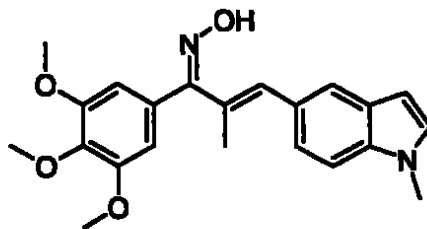
25

Exemple 8 : E-2-Méthyl-3-(1-méthyl-1-H-Indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone Z-oxime



820 mg du mélange 60/40 des isomères Z et E de la E-2-méthyl-3-(1-méthyl-
5 1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone oxime, préparés
comme à l'exemple 7, peuvent être séparés sur une colonne chirale de type
WHELK01 S,S 10 μ M, contenant 700 g de phase stationnaire chirale, en
éluant par un mélange de n-heptane / éthanol / dichlorométhane (68 / 2 / 30
en volumes) - contenant 0,1% d'acide trifluoroacétique - à un débit de 100
10 ml/mn. En isolant la première fraction éluee (temps de rétention = 22
minutes), on obtient 434 mg de E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-
(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone Z-oxime.

Exemple 9 : E-2-Méthyl-3-(1-méthyl-1-H-Indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone E-oxime

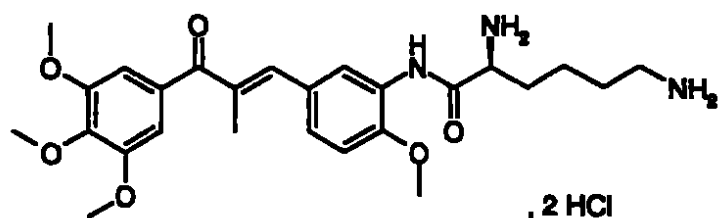


En opérant comme à l'exemple 8, mais en isolant la seconde fraction éluee
(temps de rétention = 28 minutes), on obtient 328 mg de E-2-méthyl-3-(1-
méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone E-oxime

20

Exemple 10 : Dichlorhydrate de l'acide (S)-2,6-diamino-hexanolique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propényl]-phényl}-amide

78



Etape 1 : Dans un ballon de 50 ml, 1g de Boc-Lys(Boc)-OH. DCHA est mis en solution dans 10 ml d'acétate d'éthyle puis on ajoute 1,2 équivalent d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 2M (soit 2,2 ml). On obtient deux phases limpides. La phase organique est mise de côté. On ajoute 5 ml d'eau distillée froide à la phase aqueuse puis celle-ci est extraite par 2 x 5 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées par 2 x 10 ml d'eau distillée, puis séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif (température du bain inférieure à 40°C) L'huile incolore est séchée sous vide, on obtient ainsi 0,47 g de Boc-Lys(Boc)-OH.

Etape 2 : Dans un tricol de 50 ml muni d'un thermomètre et d'un compte-bulle, on place la Boc-Lys(Boc)-OH (458 mg, 1,319 mmole) préparée à l'étape 1 en solution dans 7 ml d'acétate d'éthyle. La solution incolore est refroidie à 6°C (bain eau + glace) puis on ajoute la N-méthylmorpholine (1,2 équivalent, 146,5 µl), puis le chlorure de pivaloyle (1,2 équivalent, 163 µl). La suspension blanche obtenue est maintenue à 5°C pendant 2h30, puis on ajoute la 3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone (392,9 mg, 1 équivalent) en suspension dans 10 ml d'acétate d'éthyle. La suspension est agitée à température ambiante pendant 72 heures. La suspension est filtrée sur verre fritté, puis le solide est rincé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé par 10 ml d'eau distillée puis 5 ml d'une solution aqueuse de soude 1N, 10 ml d'eau distillée et 10 ml d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif.

Le brut réactionnel ainsi obtenu est repris dans 5 ml d'acétate d'éthyle et 3 ml d'éthanol absolu, puis on ajoute 1 ml d'éthanol chlorhydrique 4,8N. Le milieu est chauffé à 49°C jusqu'à obtention du produit attendu, en suivant l'avancement de la réaction par LC/MS. Lors du refroidissement un solide

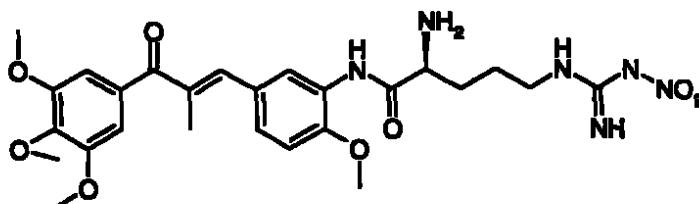
57
56

blanc précipite. Le solide est filtré sur verre fritté et lavé à l'acétate d'éthyle. On obtient 299,3 mg d'un solide blanc pulvérulent dont les caractéristiques sont les suivantes :

- LC/MS (colonne 50x4.6 mm des silice Hypersil BDS C18 3 µm ;
5 gradient d'élution linéaire de 5 à 90% d'acétonitrile, contenant 0,05% d'acide trifluoroacétique, dans l'eau, contenant également 0,05% d'acide trifluoroacétique, en 3,5 mn à un débit de 1 mL/mn) ; temps de rétention = 2,67 min ; SM : 486,3 ([M+H]⁺)

- Analyse élémentaire : %C = 52,06 ; %H = 6,73 ; %N = 7,02 ; % Cl =
10 12,7.

Exemple 11 : Chlorhydrate de l'acide 2-amino-5-[3-(1-nitro-guanidino)]-pentanoïque-[2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propényl]-phényl]-amide



HCl

15

Etape 1 : La 3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propénone (1g, 0,279 mmole) est mise en solution dans 150 ml de dichlorométhane puis on ajoute l'EEDQ (760,1 mg, 1,1 équivalent) et de la Nα-Boc-Nω-nitro-L-arginine (980,2 mg, 1,1 équivalent). La suspension est
20 agitée à température ambiante pendant 20 heures. La solution obtenue est concentrée sous vide à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel et purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (silice 60 AC.C 35-70µm) en éluant par un mélange acétate d'éthyle et cyclohexane (80 / 20 en volumes). On obtient 1,5 g d'acide 2-(1,1-diméthyléthylloxycarbonylamino)-5-[3-(1-nitro-guanidino)]-pentanoïque-[2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propényl]-phényl]-amide sous forme d'une huile brune.
25

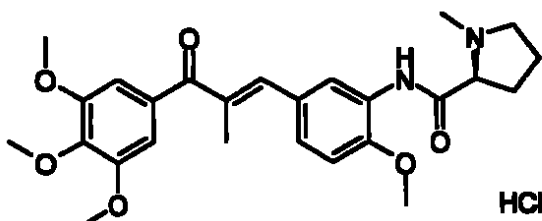
Etape 2 : Cette huile est mise en solution dans 10 ml d'acétate d'éthyle, puis on ajoute 4 ml d'éthanol et 2 ml d'une solution d'éthanol chlorhydrique 4.8N.

Le milieu est chauffé à 60°C (température du bain d'huile) pendant 12 heures. Le solide blanc obtenu est filtré sur verre fritté, puis rincé à l'acétate d'éthyle et séché sous vide. On obtient ainsi 1,07g de chlorhydrate de l'acide 2-amino-5-[3-(1-nitro-guanidino)]-pentanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de Masse (EI) : $m/z = 558$

- Analyse élémentaire : %C = 52,84 ; %H = 6,22 ; %N = 14,14 ; %Cl = 6,12.

10 **Exemple 12 : Chlorhydrate de l'acide 1-méthyl-pyrrolidine-2-carboxylique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide**



La 3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone (450 mg, 1.259 mmole) est mise en solution dans 45 ml de DMF puis on ajoute du HOBT (578.3 mg, 3 équivalents), de l'HBTU (1.43g, 3 équivalents), de la N-méthyl-L-Proline (487.9 mg, 3 équivalents) et de la N, N-diisopropyléthylamine (1.31 ml, 6 équivalents). Le milieu est agité à température ambiante pendant 3 heures. Le solvant est évaporé sous vide (P=9 mbar, T bain= 44°C). Le brut est repris par 30 ml d'eau distillée, puis la phase aqueuse est extraite par 5 x 60 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl puis séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / méthanol (95 / 5 en volumes). Les 197 mg ainsi purifiés sont mis en solution dans l'acétate d'éthyle (2ml), puis on ajoute une solution d'éthanol chlorhydrique 4.8N (17 µl) et le milieu est agité à température ambiante pendant 18 heures. Après concentration du solvant puis séchage,

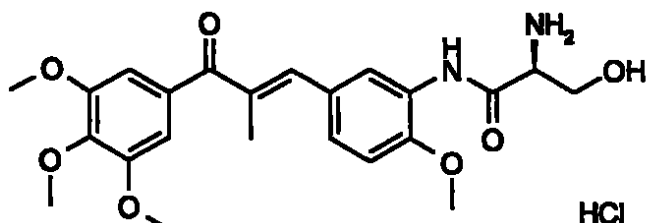
58
57

on obtient 205 mg de chlorhydrate de l'acide 1-méthyl-pyrrolidine-2-carboxylique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- LC/MS (colonne 50x4.6 mm de silice Hypersil BDS C18 3 μ m ; gradient d'élution linéaire de 5 à 90% d'acétonitrile, contenant 0,05% d'acide trifluoroacétique, dans l'eau, contenant également 0,05% d'acide trifluoroacétique, en 3,5 mn à un débit de 1 mL/mn) ; temps de rétention = 3.03 min
- Spectre de Masse : 486.32 ([M+H]⁺)

10

Exemple 13 : Chlorhydrate de l'acide (S)-2-amino-3-hydroxy-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide



- 15 **Etape 1** : La 3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone (700 mg, 1.96 mmole) est mise en solution dans 25 ml de dichlorométhane, puis on ajoute du HOBT (298 mg, 1.2 équivalent), de l'EDCI (422 mg, 1.2 équivalent) et de la N-Boc-L-Sérine (452 mg, 1.2 équivalent). Le milieu est agité à température ambiante pendant 3 jours. On ajoute 50 ml de
- 20 dichlorométhane et 25 ml d'eau. La phase organique est décantée, lavée par une solution saturée de NaCl puis séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / acétate d'éthyle (7 / 3 en volumes). On obtient ainsi 800
- 25 mg d'acide (S)-2-Boc-amino-3-hydroxy-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide, sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de Masse (EI) : $m/z = 544$

Etape 2 :

L'acide (S)-2-Boc-amino-3-hydroxy-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide (800 mg) est mis en solution dans 2,5 ml de dioxane, puis on ajoute goutte à goutte 2,5 ml d'une solution 4M d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 heures ; après concentration du solvant sous pression réduite, il est repris dans 50 ml d'eau, amené à pH 8 par addition d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis extrait 3 fois par 25 ml de dichlorométhane. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / méthanol (95 / 5 en volumes). On obtient ainsi 360 mg d'acide (S)-2-amino-3-hydroxy-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide, sous forme d'un solide beige amorphe.

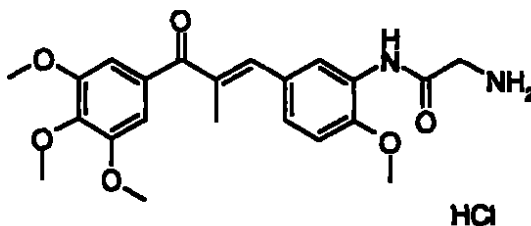
240 mg (0,54 mmole) de la base obtenue ci-dessus sont dissous dans 5 ml d'oxyde de diisopropyle et 1 ml de méthanol. On ajoute alors, goutte à goutte, 0,54 ml d'une solution 1M d'acide chlorhydrique dans l'oxyde de diisopropyle et on laisse cristalliser 3 heures. Après filtration puis séchage à l'air, on obtient 200 mg de chlorhydrate de l'acide (S)-2-amino-3-hydroxy-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide, sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de Masse (EI) : $m/z = 494$

- Analyse élémentaire : %C = 56,93 ; %H = 6,58 ; %N = 5,61 ; %Cl = 7,12.

54
53

Exemple 14 : Chlorhydrate de l'acide amino-acétique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide



Etape 1 : La 3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone (175 mg, 0.5 mmole) est mise en solution dans 10 ml de dichlorométhane puis on ajoute du HOBT (75 mg, 1.1 équivalent), de l'EDCI (106 mg, 1.1 équivalent) et de la N-Boc-glycine (96 mg, 1.1 équivalent). Le milieu est agité à température ambiante pendant 3 jours. On ajoute 10 ml de dichlorométhane et 10 ml d'eau. La phase organique est décantée, lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / acétate d'éthyle (6 / 4 en volumes). On obtient ainsi 250 mg d'acide Boc-amino-acétique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide, sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de Masse (EI) : $m/z = 514$

Etape 2 :

250 mg d'acide Boc-amino-acétique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl}-amide sont dissous dans 2 ml de dioxane, puis on ajoute goutte à goutte 1,1 ml d'une solution 4M d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 heures. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est dissout dans 5 ml d'oxyde de diisopropyle et 1 ml de méthanol, puis on laisse cristalliser 2 heures. Après filtration puis séchage à l'air, on obtient 130 mg de chlorhydrate de l'acide aminoacétique-{2-méthoxy-

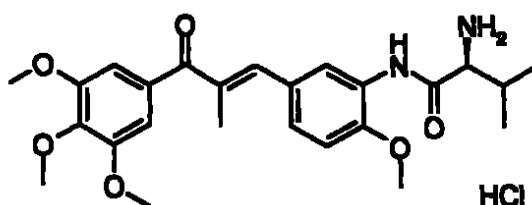
5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide, sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de Masse (EI) : $m/z = 450$

- Analyse élémentaire : %C = 58,03 ; %H = 6,17 ; %N = 6,11 ; %Cl = 8,29.

5

Exemple 15 : Chlorhydrate de l'acide (S)-2-amino-3-méthyl-butanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide



- 10 **Etape 1** : La 3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone (176 mg, 0,5 mmole) est mise en solution dans 10 ml de dichlorométhane puis on ajoute du HOBt (75 mg, 1,1 équivalent), de l'EDCI (106 mg, 1,1 équivalent) et de la N-Boc-L-valine (120 mg, 1,1 équivalent). Le milieu est agité à température ambiante pendant 3 jours. On ajoute 15 ml de
- 15 dichlorométhane et 10 ml d'eau. La phase organique est décantée, lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / acétate d'éthyle (8 / 2 en volumes). On obtient ainsi 260
- 20 mg d'acide (S)-2-Boc-amino-3-méthyl-butanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide, sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont les caractéristiques sont les suivantes :

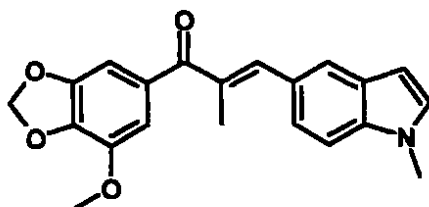
- Spectre de Masse (EI) : $m/z = 556$

25 **Etape 2** :

L'acide (S)-2-Boc-amino-3-méthyl-butanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide (260 mg) est mis en solution dans 2 ml de dioxane, puis on ajoute goutte à goutte 1,05 ml d'une

- solution 4M d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 heures. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est dissous dans 5 ml d'oxyde de diisopropyle et 0,5 ml de méthanol, puis on laisse cristalliser 3 heures. Après
- 5 filtration puis séchage à l'air, on obtient 170 mg de chlorhydrate de l'acide (S)-2-amino-3-méthyl-butanoïque-[2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide, sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre de Masse (EI) : $m/z = 493$
- 10 - Analyse élémentaire : %C = 60,56 ; %H = 7,03 ; %N = 5,16; %Cl = 7,84.

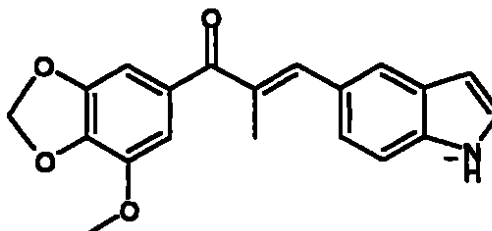
Exemple 16 : E-2-Méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedloxy-phényl)-propènone



- On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 2,1 g de 1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propanone - qui peut être préparée
- 15 selon J. Org. Chem. 1981, 46(14), 2969-71 - et 3,18 g de 1-méthyl-indole-5-carboxaldéhyde - qui peut être préparé selon Terent'ew et coll., J. Gen. Chem USSR (1962), 32, 1311 - dans 100 mL d'éthanol contenant 2 mL de pipéridine et 1 mL d'acide acétique, en chauffant au reflux pendant 96
- 20 heures. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes), puis recristallisation dans l'isopropanol, on obtient 1,05 g de E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedloxy-phényl)-propènone pure, sous forme de cristaux jaune-pâles dont les
- 25 caractéristiques sont les suivantes :
- point de fusion (Kofler) = 129°C.

- analyse élémentaire : % C = 72,10; %H = 5,28; % N = 4,06.

Exemple 17 : E-2-Méthyl-3-(1-H-Indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylène-



dloxy-phényl)-propènone

- 5 **Etape 1 :** Dans un tricol de 250 ml sous atmosphère d'argon, on dissout 5 g d'indole-5-carboxaldéhyde dans 90 ml de DMF et 18 ml de DMSO, puis on refroidit à 0°C. On ajoute alors, par portions, 2,06 g d'hydruide de sodium à 60% dans l'huile, puis on agite en laissant revenir à température ambiante jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On coule ensuite, goutte à goutte,
- 10 8,6 g de chlorure de (2-triméthylsilyl-éthyl)oxyméthyle, puis on agite 20 heures à l'ambiante. Le milieu réactionnel est alors coulé sur un mélange de 300 ml d'eau et 100 g de glace pilée, puis extrait 3 fois par 150 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et
- 15 concentrées à sec sous pression réduite. L'huile brune obtenue est purifiée par flash chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes), on obtient alors 9 g 1-(2-triméthylsilyl-éthyl)oxyméthyl-indole-5-carboxaldéhyde, sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle à l'étape suivante.
- 20 **Etape 2 :** On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 2,1 g de 1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propanone - qui peut être préparée selon J. Org. Chem. 1981, 46(14), 2969-71 - et 2,76 g de 1-(2-triméthylsilyl-éthyl)oxyméthyl-indole-5-carboxaldéhyde dans 100 mL d'éthanol contenant 2 mL de pipéridine et 1 mL d'acide acétique, en chauffant au reflux
- 25 pendant 96 heures. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes), puis cristallisation dans l'oxyde de diisopropyle,

61
60

on obtient 2 g de E-2-méthyl-3-[1-(2-triméthylsilyl-éthyl)oxyméthyl-1-H-indol-5-yl]-1-(3-méthoxy-4,5-méthylène-dioxy-phényl)-propènone pure, sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes :

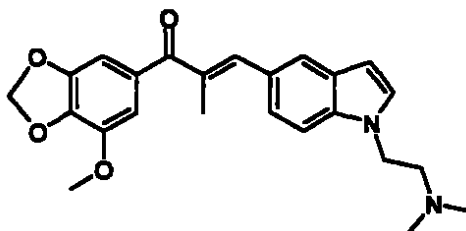
- point de fusion (Kofler) = 90°C

- 5 **Etape 3** : Dans un tricol de 250 ml sous atmosphère d'argon, on dissout 2 g de E-2-méthyl-3-[1-(2-triméthylsilyl-éthyl)oxyméthyl-1-H-indol-5-yl]-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènone dans 42 ml de THF, puis on ajoute 4,3 ml d'une solution 1M de fluorure de tétra N-butyle ammonium dans le THF et on porte au reflux pendant 20 heures. Après concentration sous
- 10 pression réduite, le milieu réactionnel est repris par 75 ml d'acétate d'éthyle et 75 ml d'eau. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite. L'huile rouge obtenue est purifiée par flash chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30
- 15 en volumes), puis par recristallisation dans l'isopropanol, on obtient alors 420 mg de E-2-méthyl-3-(1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylène-dioxy-phényl)-propènone pure, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion (Kofler) = 140°C

20

Exemple 18 : E-2-Méthyl-3-[1-(2-diméthylamino-éthyl)-1-H-indol-5-yl]-1-(3-méthoxy-4,5-méthylène-dioxy-phényl)-propènone



- 25 Dans un tricol de 250 ml sous atmosphère d'argon, on dissout 336 mg de E-2-méthyl-3-(1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propènone, obtenue à l'exemple 17, dans 10,5 ml de pyridine, puis on refroidit à 0°C et on ajoute 90 mg d'hydruure de sodium à 60% dans l'huile. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, on refroidit de nouveau à 0°C et on

ajoute, goutte à goutte, 144 mg de chlorhydrate de (2-chloroéthyl)diméthylamine. On porte alors à 60°C pendant 5 heures. Après concentration sous pression réduite, le milieu réactionnel est repris dans 50 ml d'acétate d'éthyle, lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium et

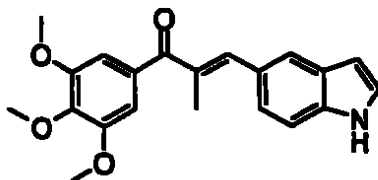
5 concentré à sec sous pression réduite. La meringue brun-jaune obtenue est purifiée par flash chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de méthanol et de dichlorométhane (2/98 en volumes), puis par cristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, on obtient alors 400 mg de E-2-méthyl-3-[1-(2-diméthylamino-éthyl)-1-H-indol-5-yl]-1-(3-méthoxy-4,5-

10 méthylène-dioxy-phényl)-propènone pure, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion (Kofler) = 118°C

Exemple 19 : E-2-Méthyl-3-(1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone

15



Etape 1 : On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 2,24 g de 1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propanone et 2,76 g de 1-tert.butyloxycarbonyl-indole-5-carboxaldéhyde - qui peut être préparé selon J.

20 Org. Chem. 2002, 67(17), 6256-59 - dans 100 mL d'éthanol contenant 2 mL de pipéridine et 1 mL d'acide acétique, en chauffant au reflux pendant 48 heures. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes), on obtient 2,2 g de E-2-méthyl-3-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-1-H-

25 Indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone pure, sous forme d'une huile jaune pâle utilisée telle quelle à l'étape suivante.

Etape 2 : 0,7 g de E-2-méthyl-3-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone sont dissous dans 15 ml de THF. On ajoute alors successivement 1,5 ml de méthanol, 0,25 g de méthylate de

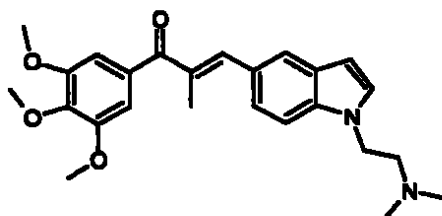
62
61

sodium, puis on agite 18 heures à température ambiante. Après concentration sous pression réduite, le milieu réactionnel est repris par 75 ml d'acétate d'éthyle et 35 ml d'eau. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite.

- 5 Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'oxyde de diisopropyle (50/50 en volumes), on obtient 505 mg de E-2-méthyl-3-(1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone pure, sous forme d'une huile orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 10 - spectre de masse (EI) : $m/z = 351$.
- analyse élémentaire : % C = 71,26; %H = 6,54; % N = 3,72.

Exemple 20 : Chlorhydrate de E-2-méthyl-3-[1-(2-diméthylamino-éthyl)-1-H-indol-5-yl]-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone



15

On opère comme à l'exemple 18, mais à partir de 350 mg de E-2-méthyl-3-(1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone, obtenue à l'exemple 19, de 90 mg d'hydru de sodium à 60% dans l'huile et de 143 mg de chlorhydrate de (2-chloroéthyl)diméthylamine dans 10 ml de pyridine. Après

- 20 purification par flash chromatographie sur gel de silice (70-230 Mesh), en éluant par un mélange d'éthanol et de dichlorométhane (5/95 en volumes), on obtient 150 mg de E-2-méthyl-3-[1-(2-diméthylamino-éthyl)-1-H-indol-5-yl]-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone pure, sous forme d'une huile jaune. Cette huile est redissoute dans 2,5 ml d'oxyde de diéthyle, puis on ajoute 0,4
- 25 ml d'une solution 1M d'acide chlorhydrique dans l'oxyde de diéthyle et on laisse cristalliser 20 heures. Après filtration, lavage à l'oxyde de diéthyle et séchage sous pression réduite en présence d'anhydride phosphorique, on obtient 120 mg de chlorhydrate de E-2-méthyl-3-[1-(2-diméthylamino-éthyl)-1-

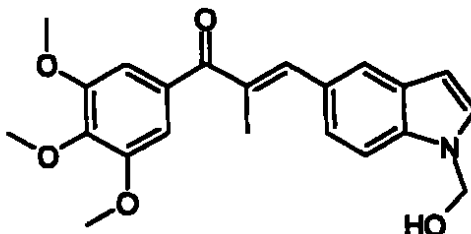
H-indol-5-yl]-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone, sous forme de cristaux beige-rosés dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion (Kofler) = 127°C

- analyse élémentaire : % C = 65,17; %H = 7,09 ; % N = 5,68 ; %Cl = 7,88.

5

Exemple 21 : E-2-Méthyl-3-(1-hydroxyméthyl-1-H-Indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone



A une solution de 176 mg de E-2-méthyl-3-(1-H-Indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone, obtenue à l'exemple 19, dans 3 ml d'éthanol, on ajoute successivement 2,5 ml d'une solution aqueuse à 37% de formaldéhyde puis 0,55 ml d'une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute 25 ml d'eau à la suspension obtenue, et on extrait 3 fois par 15 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Après purification par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 35 mg de E-2-méthyl-3-(1-hydroxyméthyl-1-H-Indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone pure, sous forme de cristaux beiges dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion (Kofler) = 185°C

- analyse élémentaire : % C = 69,13 ; %H = 6,14; % N = 3,36.

RESULTATS BIOLOGIQUES

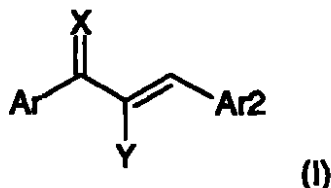
Exemple N° -	Tubuline : Inhibition de polymérisation Cl ₅₀ (μM)	Inhibition de prolifération cellulaire Cl ₅₀ (μM)		Pourcentage de détachement de cellules HDMEC induit par le composé cité en exemple à une concentration de :			Colon C51 Nécrose tumorale In vivo
		HDMEC	HeLa	1 μM	0,3 μM	0,1 μM	
1	0,3	0,0025 - 0,0032	0,0036 - 0,0043	37 - 42	18 - 38	21 - 36	Grade 5 à 24,5 mg/kg
2	2,5	0,0019 - 0,0040	0,039 - 0,104	31 - 49	17 - 32	16 - 21	Grade 5 à 50 mg/kg
3	0,5	< 0,019	< 0,019	34	37	31	nd
4	0,6	nd	nd	nd	nd	nd	nd
5	0,7	0,03	0,005 - 0,01	32	nd	nd	Grade 5 à 25 mg/kg
6	0,8	0,017 - 0,02	nd	28	nd	nd	Grade 5 à 50 mg/kg
7	2,0	0,3 - 0,5	nd	nd	nd	nd	nd
8	0,8	nd	nd	nd	nd	nd	nd
9	3,5	nd	nd	nd	nd	nd	nd
10	np	0,207 - 0,225	nd	36	nd	nd	Grade 5 à 25 mg/kg
11	np	0,4	nd	nd	nd	nd	nd
12	nr	0,32	nd	nd	nd	nd	nd
13	10 (np)	0,03	0,1	31	nd	nd	Grade 5 à 12,5 mg/kg
14	25 (np)	0,01	nd	36	nd	nd	Grade 5 à

							25 mg/kg
15	9 (np)	0,03 – 0,06	nd	nd	nd	nd	nd
16	0,5	nd	nd	nd	nd	nd	nd
17	0,8	nd	nd	nd	nd	nd	nd
18	2,0	nd	nd	nd	nd	nd	nd
19	0,8	nd	nd	nd	nd	nd	nd
20	2,0	nd	nd	nd	nd	nd	nd
21	0,5	nd	nd	nd	nd	nd	nd

nd : non déterminé
np: non pertinent

REVENDICATIONS

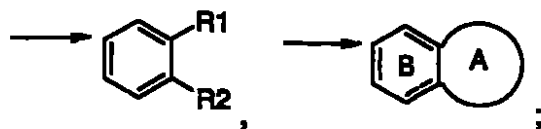
1. Produit répondant à la formule (I) suivante :



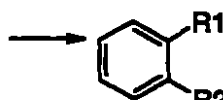
dans laquelle :

- 5 a) Y est sélectionné dans le groupe constitué par halogène, alkyle linéaire en C₁-C₇, alkyle ramifié en C₁-C₇, alkyle linéaire en C₁-C₇ substitué, alkyle ramifié en C₁-C₇ substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué, NH₂, NH(R₄), N(R₄)₂, aralkyle, aralkyle substitué, COOH, COO(R₄), CONH₂, CONH(R₄), CON(R₄)₂, CN, dans lequel R₄ représente un groupe alkyle ou cycloalkyle en C₁-C₇ éventuellement substitué, et lorsque deux R₄ sont présents, ils peuvent être liés entre eux pour former un cycle;

- b) Ar₂ est sélectionné dans le groupe constitué par :



dans lequel :



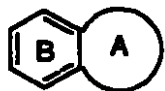
- 1) lorsque Ar₂ est $\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}_1)(\text{R}_2)$, alors un de R₁, R₂ est sélectionné dans le groupe constitué par NH₂, NH₂.HZ, NHC(O)-acide aminé, NH-(GP); N=(GP); dans lequel l'acide aminé est de préférence la sérine; dans lequel GP est un substituant métabolisable permettant le changement de groupe fonctionnel :

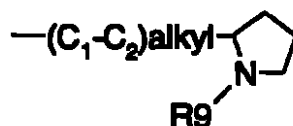


et dans lequel HZ est un acide organique ou minéral ; et

l'autre de R1, R2 est sélectionné dans le groupe constitué par CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, SCH₃, NH(R5), N(R5)₂, N(R5)(GP), N(R5)C(O)-acide aminé, dans lequel R5 représente un groupe alkyle en C₁-C₂ et lorsque deux R5 sont présents, ils peuvent être liés entre eux pour former un cycle ;



- 2) Lorsque Ar2 est , alors A est un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, condensé sur un cycle benzénique B, ledit hétérocycle A est aromatique ou non-aromatique, comprenant 1 ou deux hétéroatomes dont l'un au moins est un atome d'azote directement lié à B et porteur d'une chaîne latérale R8, dans lequel R8 est choisi dans le groupe constitué par H, (C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₃)alkyl-OH, (C₁-C₃)alkyl-O(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₃)alkyl-NH₂, (C₁-C₃)alkyl-NH(R7), (C₁-C₃)alkyl-N(R7)₂,

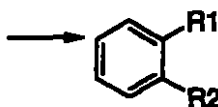


- 15 dans lequel R9 est choisi parmi H, (C₁-C₃)alkyle, dans lequel chaque R7 représente indépendamment un groupe (C₁-C₃)alkyle ou (C₃-C₇) cycloalkyle, ou bien, lorsque deux R7 sont présents, ils sont liés entre eux pour former un hétérocycle à 5 chaînons ;

- 20 c) X est sélectionné dans le groupe constitué par O, NOH, NO(R3), dans lequel R3 est sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle linéaire en C₁-C₇, alkyle ramifié en C₁-C₇, cycloalkyle, alkyle linéaire en C₁-C₇ halogéné, alkyle ramifié en C₁-C₇ halogéné, cycloalkyle substitué, cycloalkyle halogéné, aralkyle, aralkyle substitué ; et

- d) Ar est sélectionné dans le groupe constitué par 2,5-diméthoxyphényle, 2,3,4-triméthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 2,3,5-triméthoxyphényle, 2,4,5-triméthoxyphényle, 2,3,4,5-tétraméthoxyphényle, 3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy, 3-méthoxy-4,5-éthylènedioxy, 2-méthoxy-4,5-méthylènedioxy, 2-méthoxy-4,5-éthylènedioxy, 2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy, 2-méthoxy-3,4-éthylènedioxy.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est l'oxygène.
3. Produit selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que Ar est 3,4,5-triméthoxyphényle ou 3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy.
4. Produit selon les revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que Y est sélectionné dans le groupe constitué par Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃.
5. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé



en ce que Ar2 est

6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que R1 et R2 sont sélectionnés dans le groupe de combinaisons (R1, R2) constitué par, respectivement, (NH₂, OCH₃), (NH₂, OC₂H₅), (NH₂, N(R5)₂), (N(R5)₂, OCH₃), (N(R5)₂, OC₂H₅), (N(R5)₂, NH₂), (OCH₃, NH₂), (OC₂H₅, NH₂).

7. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé



en ce que Ar2 est

8. Produit selon la revendication 7, caractérisé en ce que Ar2 est sélectionné dans le groupe constitué par



9. Produit selon la revendication 8, caractérisé en ce que R8 est sélectionné parmi les groupes méthyle, hydroxyméthyle ou 2-diméthylamino-éthyle
- 5 10. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe constitué par
- E-3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propène ;
- E-3-(4-amino-3-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propène ;
- 10 Chlorhydrate de E-3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(2,5-diméthoxy-phényl)-propène ;
- E-3-(3-amino-4-méthoxy-phényl)-2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propène ;
- 15 E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propène ;
- E-2-méthyl-3-(1-méthyl-2,3-dihydro-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propène ;
- E-2-méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propène oxime ;
- 20 Chlorhydrate de E-2-méthyl-3-[1-(2-diméthylamino-éthyl)-1-H-indol-5-yl]-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propène ;
- E-2-Méthyl-3-(1-hydroxyméthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propène ;
- 25 E-2-Méthyl-3-(1-méthyl-1-H-indol-5-yl)-1-(3-méthoxy-4,5-méthylènedioxy-phényl)-propène ;
- E-2-Méthyl-3-[1-(2-diméthylamino-éthyl)-1-H-indol-5-yl]-1-(3-méthoxy-4,5-méthylène-dioxy-phényl)-propène ;

- Dichlorhydrate de l'acide (S)-2,6-diamino-hexanoïque {2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide ;
3-(3-[N ω -nitro-L-arginineamido]-4-méthoxy-phényl)-2-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènone;
- 5 Chlorhydrate de l'acide amino-acétique-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide
Chlorhydrate de l'acide (S)-2-amino-3-hydroxy-propanoïque-{2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide
- Chlorhydrate de l'acide 1-méthyl-pyrrolidine-2-carboxylique {2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide
- 10 11. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que un de R1, R2 est NHC(O)-acide aminé, et en ce que l'acide aminé est sélectionné parmi les acides aminés naturels et les acides aminés non-naturels.
- 15 12. Produit selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'acide aminé est choisi parmi glycine, lysine, N-méthyl-proline, sérine, N ω -nitro-arginine, et en ce que l'acide aminé est sous forme énantiomériquement pure, racémique, ou enrichie en un énantiomère.
13. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il est présent sous forme libre ou salifiée.
- 20 14. Produit selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il est présent sous forme salifiée.
15. Produit selon la revendication 14, caractérisé en ce que la forme salifiée est un chlorhydrate.
- 25 16. Produit selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'il s'agit du chlorhydrate de l'acide (S)-2-amino-3-hydroxy-propanoïque {2-méthoxy-5-[2-méthyl-3-oxo-3-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-propènyl]-phényl]-amide.

17. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
18. Composition pharmaceutique selon la revendication 17, caractérisée en ce qu'elle comprend le produit selon la revendication 15.
19. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, comme agent inhibant la polymérisation de la tubuline.
20. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, pour favoriser le détachement de cellules endothéliales formant la paroi des vaisseaux alimentant une tumeur.
21. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, pour favoriser une nécrose tumorale.
22. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.
23. Utilisation selon la revendication 22, dans laquelle l'état pathologique est le cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR 02/04143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C225/22 A61K31/137 A61P35/00 C07D209/08 C07C237/04
C07C279/36 C07D207/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1997, no. 02, 28 February 1997 (1997-02-28) - & JP 08 277242 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD), 22 October 1996 (1996-10-22) abstract; example 20	1-15, 17-23
A	EP 0 288 794 A (MERRELL DOW PHARMA) 2 November 1988 (1988-11-02) cited in the application claims	1-23
A	WO 99 00114 A (CHRISTENSEN SOEREN BROEGGER ;STATENS SERUMINSTITUT (DK); KHARAZMI) 7 January 1999 (1999-01-07) cited in the application page 71 -page 94	1-23
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2004

Date of mailing of the international search report

27/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sánchez García, J.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/04143

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DUCKI S ET AL: "Potent antimitotic and cell growth inhibitory properties of substituted chalcones" BIODRGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 9, 1 May 1998 (1998-05-01), pages 1051-1056, XP004137018 ISSN: 0960-894X cited in the application the whole document	1-23
A	EDWARDS M L ET AL: "CHALCONES: A NEW CLASS OF ANTIMITOTIC AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 33, no. 7, July 1990 (1990-07), pages 1948-1954, XP001015662 ISSN: 0022-2623 cited in the application the whole document	1-23
A	EP 0 812 825 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 17 December 1997 (1997-12-17) page 15 -page 17	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/04143

68
67

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 08277242	A	22-10-1996	NONE	
EP 0288794	A	02-11-1988	US 4904697 A	27-02-1990
			AT 106723 T	15-06-1994
			AU 599220 B2	12-07-1990
			AU 1416488 A	13-10-1988
			DE 3889970 D1	14-07-1994
			DE 3889970 T2	06-10-1994
			DK 192188 A	10-10-1988
			EP 0288794 A2	02-11-1988
			JP 2603099 B2	23-04-1997
			JP 63267749 A	04-11-1988
			PH 25183 A	27-03-1991
			ZA 8802391 A	23-09-1988
WO 9900114	A	07-01-1999	AU 7908098 A	19-01-1999
			WO 9900114 A2	07-01-1999
			EP 0996432 A2	03-05-2000
			US 2003065039 A1	03-04-2003
EP 0812825	A	17-12-1997	AU 708925 B2	19-08-1999
			AU 7710696 A	27-06-1997
			BR 9607708 A	13-01-1998
			EP 0812825 A1	17-12-1997
			NO 973527 A	29-09-1997
			CA 2211593 A1	12-06-1997
			CN 1172476 A	04-02-1998
			WO 9720814 A1	12-06-1997
			US 5952355 A	14-09-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 02/04143

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C225/22 A61K31/137 A61P35/00 C07D209/08 C07C237/04
C07C279/36 C07D207/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1997, no. 02, 28 février 1997 (1997-02-28) -& JP 08 277242 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD), 22 octobre 1996 (1996-10-22) abrégé; exemple 20	1-15, 17-23
A	EP 0 288 794 A (MERRELL DOW PHARMA) 2 novembre 1988 (1988-11-02) cité dans la demande revendications	1-23
A	WO 99 00114 A (CHRISTENSEN SOEREN BROEGGER ;STATENS SERUMINSTITUT (DK); KHARAZMI) 7 janvier 1999 (1999-01-07) cité dans la demande page 71 -page 94	1-23
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 janvier 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/01/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Sánchez García, J.M.

C.(sub) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DUCKI S ET AL: "Potent antimitotic and cell growth inhibitory properties of substituted chalcones" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 9, 1 mai 1998 (1998-05-01), pages 1051-1056, XP004137018 ISSN: 0960-894X cité dans la demande le document en entier	1-23
A	EDWARDS M L ET AL: "CHALCONES: A NEW CLASS OF ANTIMITOTIC AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 33, no. 7, juillet 1990 (1990-07), pages 1948-1954, XP001015662 ISSN: 0022-2623 cité dans la demande le document en entier	1-23
A	EP 0 812 825 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 17 décembre 1997 (1997-12-17) page 15 -page 17	1-23

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 02/04143

69

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 08277242	A	22-10-1996	AUCUN	
EP 0288794	A	02-11-1988	US 4904697 A	27-02-1990
			AT 106723 T	15-06-1994
			AU 599220 B2	12-07-1990
			AU 1416488 A	13-10-1988
			DE 3889970 D1	14-07-1994
			DE 3889970 T2	06-10-1994
			DK 192188 A	10-10-1988
			EP 0288794 A2	02-11-1988
			JP 2603099 B2	23-04-1997
			JP 63267749 A	04-11-1988
			PH 25183 A	27-03-1991
			ZA 8802391 A	23-09-1988
WO 9900114	A	07-01-1999	AU 7908098 A	19-01-1999
			WO 9900114 A2	07-01-1999
			EP 0996432 A2	03-05-2000
			US 2003065039 A1	03-04-2003
EP 0812825	A	17-12-1997	AU 708925 B2	19-08-1999
			AU 7710696 A	27-06-1997
			BR 9607708 A	13-01-1998
			EP 0812825 A1	17-12-1997
			NO 973527 A	29-09-1997
			CA 2211593 A1	12-06-1997
			CN 1172476 A	04-02-1998
			WO 9720814 A1	12-06-1997
			US 5952355 A	14-09-1999

PATENTE DE INVENCION ST 01035.**1,3-DIARILPROP-2-EN-1-ONAS, COMPOSICIONES QUE LAS CONTIENEN Y SU UTILIZACION.****RESUMEN**

- 5 1,3-Diarilprop-2-en-1-onas y derivados, composiciones que los contienen, procedimiento para la fabricación y utilización. La presente invención se refiere, principalmente, a nuevas 1,3-diarilprop-2-en-1-onas substituidas, que tienen una actividad terapéutica, utilizadas, en particular, en oncología.

1,3-DIARILPROP-2-EN-1-ONAS, COMPOSICIONES QUE LAS CONTIENEN Y SU UTILIZACIÓN.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos particularmente a nuevas 1,3-diaril-prop-2-en-1-onas, a las composiciones que las
5 contienen, y a su utilización como medicamentos.

De una manera mas particular, la invención se refiere a nuevas 1,3-difenilprop-2-en-1-onas específicas, que presentan una actividad anticancerosa, y, en particular, una actividad inhibidora de polimerización de la tubulina.

Las 1,3-diaril-prop-2-en-1-onas, o "chalconas" se han descrito ampliamente
10 en la literatura desde hace mas de un siglo. Sin embargo, aún cuando varias centenas de publicaciones tratan las aplicaciones terapéuticas de las chalconas, solo un reducido número de las mismas evoca su utilización en oncología.

Entre los documentos que describen la utilización de las chalconas en oncología se pueden citar las patentes y publicaciones siguientes:

- 15 - La WO 01/72980, divulga chalconas substituidas, que presentan una actividad anticancerosa y anti-inflamatoria. Estas chalconas se caracterizan porque se trata de derivados de 1-(3,5-dimetoxifenil)-prop-2-en-1-onas, cuyo agrupamiento 3-fenilo no está nunca substituido por un grupo amino.
- 20 - La WO 99/22728, reivindica, principalmente, y de manera genérica, chalconas substituidas, para inhibir la actividad 5 α -reductasa frente a hormonas esteroidicas, con vistas al tratamiento de patologías tales como la alopecia, la calvicie, la obesidad, enfermedades de la piel, el cáncer de la próstata, el cáncer de mama. En la descripción no está presente ningún ejemplo específico de chalcona, únicamente se ha representado en la figura 2
25 la estructura del producto con la referencia HZIV 82, (E-3-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-prop-2-en-1-ona).
- 30 - La WO 99/00114, reivindica la utilización de chalconas cuya cadena prop-2-en-1-ona puede estar saturada o no. Los ejemplos de preparación están limitados a ciertas familias de las chalconas. Para cada uno de los ejemplos presentes, uno de los dos núcleos fenilos está monosubstituido. Cuando un grupo amino está presente, se encuentra en forma de N,N-dimetilamino y es el único substituyente en uno de los dos núcleos fenilos, portados por la

72
71

cadena propenona.

Se han citado dos productos con una actividad anticancerosa. Se trata de la 1-(4-hidroxifenil), 3-(2,3-dimetoxifenil)-prop-2-en-1-ona y de la 1-(4-hidroxifenil), 3-(2,5-dimetoxifenil)-prop-2-en-1-ona.

- 5 - La WO 98/58913, presenta chalconas derivadas de 1-(2-hidroxifenil), 3-aryl-prop-2-en-1-ona que tienen una actividad antiproliferante.
- La EP 288794-B1, reivindica la utilización en oncología de las 1-(aryl), 3-(4-X-fenil)-prop-2-en-1-onas donde X representa un sustituyente NR₂ o NHCOR, con R=alquilo.
- 10 - La WO 91/17749, reivindica un método para el tratamiento del cáncer que utiliza principalmente chalconas. Estas chalconas están descritas y reivindicadas de manera muy general. De este modo numerosos sustituyentes pueden reemplazar a cualquier hidrógeno, independientemente de que este último se encuentre sobre la cadena prop-2-en-1-ona sobre un
- 15 núcleo fenilo. Ninguna de las chalconas descritas porta grupos amino sobre uno u otro de los grupos arilos.
- La publicación de Michael L. Edwards et al., artículo aparecido en J. Med. Chem. 1990, volumen. 33, páginas 1948-1954, presenta chalconas utilizables como agentes antimitóticos. Se han presentado y ensayado in vitro sobre
- 20 líneas celulares cancerosas chalconas, cuyo fenilo en posición 3, sobre la cadena prop-2-en-1-ona, está substituido bien (i) en posición 4 por NHC(O)CH₃, C(CH₃)₃, SCH₃, S(O)CH₃, N(CH₃)₂, NH₂, NO₂, F, CN, OCH(CH₃)₂, Br, CF₃, N-morfolino, NH-butilo, O-butilo, NHC(O)OCH₃, O-butilo, N(C₂H₅)₂, bien (ii) en posición 3 por NHC(O)CH₃, N(CH₃)₂, NH₂,
- 25 NO₂. Ninguna de las chalconas porta sobre uno de los núcleos arilos, además de los grupos amino, otro grupo.
- La publicación de Sylvie Ducki et al., artículo aparecido en Bioorg. Med. Chem. Letters 1988, vol. 8, páginas 1051-1056, presenta chalconas, que tienen una actividad antimitótica. Su estudio está basado en los trabajos de
- 30 Michael L. Edwards et al., citados anteriormente. Los autores observan que el reemplazamiento de un sustituyente 4-N,N-dimetilamino por sustituyentes 4-metoxi y 3-hidroxi mejora considerablemente la actividad antimitótica,

principalmente frente a las células K562.

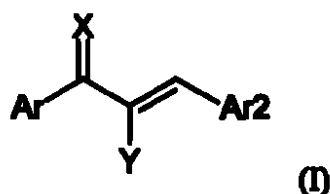
Ahora bien, de forma sorprendente, se ha encontrado que productos que presentan el motivo 1,3-difenil-por-2-en-1-ona, cuyo fenilo está substituido en posición 3 por dos grupos diferentes, uno de los cuales al menos es una amina o un precursor de amina, presentan una actividad inhibidora de polimerización de la tubulina importante.

Además, estos productos inducen la necrosis *in vivo* de forma muy importante, lo que constituye un resultado muy favorable con vistas al desarrollo ulterior de medicamentos eficaces para el tratamiento de cánceres.

Además, se ha observado que, con los productos de la invención, la necrosis del tumor se produce en los minutos que siguen a la inyección del producto ensayado, y que el núcleo del tumor se destruye totalmente en menos de 1 día, sin efecto aparente sobre las células sanas contiguas. Estos productos podrían ser útiles, por lo tanto, para tratar pacientes que sufran de tumores inoperables, es decir cuya ablación por vía quirúrgica presente un riesgo muy importante (i) para la supervivencia inmediata del paciente, o (ii) para las consecuencias posibles sobre su calidad de vida (invalidéz).

Finalmente, los productos de la invención, son metabolizados generalmente de manera rápida por el organismos, lo que limita su efecto a largo plazo.

Estos productos responden a la fórmula (I) siguiente:

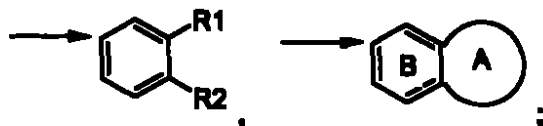


en la que:

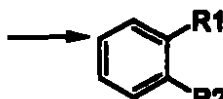
- a) Y se elige del grupo formado por halógeno, alquilo lineal con 1 a 7 átomos de carbono, alquilo ramificado con 1 a 7 átomos de carbono, alquilo lineal con 1 a 7 átomos de carbono substituido, alquilo ramificado con 1 a 7 átomos de carbono substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, NH₂, NH(R₄), N(R₄)₂, aralquilo, aralquilo substituido, COOH, COO(R₄), CONH₂, CONH(R₄), CON(R₄)₂, CN, en el que R₄ representa un grupo alquilo o

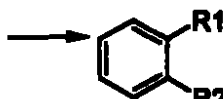
cicloalquilo con 1 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituido, y cuando estén presentes dos R4, pueden estar enlazados entre sí para formar un ciclo;

5 b) Ar2 se elige del grupo formado por:



en el que:



1) cuando Ar2 es , entonces un de R1, R2 se elige del grupo formado por NH₂, NH₂.HZ, NHC(O)-ácido aminado, NH-(GP); N=(GP); en el que el ácido aminado es preferentemente la serina; en el que GP es un sustituyente metabolizable que permita el cambio del grupo funcional :



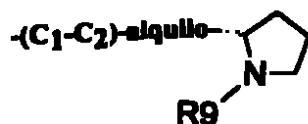
y en el que HZ es un ácido orgánico o mineral; y

el otro de R1, R2 se elige del grupo formado por CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, SCH₃, NH(R5), N(R5)₂, N(R5)(GP), N(R5)C(O)-ácido aminado, en el que R5 representa un grupo alquilo con 1 a 2 átomos de carbono y cuando dos R5 estén presentes, pueden estar enlazados entre sí para formar un ciclo;



2) cuando Ar2 es , entonces A es un heterociclo con 5 o 6 eslabones, condensado sobre un ciclo bencénico B, siendo el citado heterociclo A aromático o no-aromático, que comprende 1 o dos heteroátomos uno de los cuales, al menos, es un átomo de nitrógeno directamente enlazado con B portador de una cadena lateral R8, en la que R8 se elige del grupo constituido por H, (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo, (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo-OH, (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo-O(con 1 a 3 átomos de

carbono)alquilo, (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo-NH₂, (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo-NH(R7), (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo-N(R7)₂,



, en el que R9 se elige entre H, (con 1 a

5 3 átomos de carbono)alquilo, en el que cada R7 representa independientemente un grupo (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo o (con 3 a 7 átomos de carbono) cicloalquilo, o bien, cuando dos R7 estén presentes, están enlazadas entre sí para formar un hétérociclo con 5 eslabones;

10 c) X se elige del grupo formado por O, NOH, NO(R3), en el que R3 se elige del grupo formado por H, alquilo lineal con 1 a 7 átomos de carbono, alquilo ramificado con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo, alquilo lineal con 1 a 7 átomos de carbono halogenado, alquilo ramificado con 1 a 7 átomos de carbono halogenado, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo halogenado, aralquilo, aralquilo sustituido; y

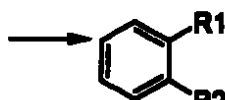
15 d) Ar se elige del grupo formado por 2,5-dimetoxifenilo, 2,3,4-trimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2,3,5-trimetoxifenilo, 2,4,5-trimetoxifenilo, 2,3,4,5-tétrametoxifenilo, 3-metoxi-4,5-metilendioxi, 3-metoxi-4,5-etilondioxi, 2-metoxi-4,5-metilendioxi, 2-metoxi-4,5-etilondioxi, 2-metoxi-3,4-metilendioxi, 2-metoxi-3,4-etilondioxi.

De forma preferente, X es oxígeno.

Ar es preferentemente 3,4,5-trimetoxifenilo o 3-metoxi-4,5-metilendioxi.

Y es seleccionado preferentemente del grupo constituido por Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃.

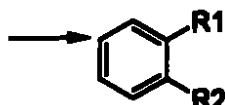
Un primer producto preferido según la invención tiene, preferentemente, un



25 sustituyente Ar2 tal como Ar2 = , en el que R1 y R2 se eligen del grupo de combinaciones (R1, R2) constituido por, respectivamente, (NH₂, OCH₃), (NH₂, OC₂H₅), (NH₂, N(R5)₂), (N(R5)₂, OCH₃), (N(R5)₂, OC₂H₅), (N(R5)₂, NH₂),

(OCH₃, NH₂), (OC₂H₅, NH₂).

Un primer producto mas preferido según la invención tiene un substituyente



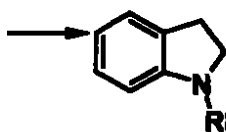
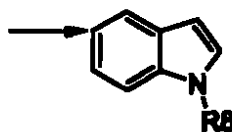
Ar2 tal como Ar2 = , en el que un de R1, R2 es NHC(O)-ácido aminado, y el ácido aminado es seleccionado entre los ácidos aminados naturales y lo
5 ácidos aminados no-naturales. Los ácidos aminados preferidos se eligen del grupo constituido por glicina, N-metil-proline, serina, lisina, No-nitro-arginina y el ácido aminado esté en forma enantiomericamente pura, racémica, o enriquecida en un enantiómero.

Los productos según la invención están presentes en forma libre o salificada, preferentemente en forma salificada. Una forma salificada preferida es un
10 clorhidrato.

Un segundo producto preferido conforme según la invención tiene



preferentemente un substituyente Ar2 tal como Ar2 = , en el que Ar2 se elige del grupo formado por



15

R8 representa preferentemente un grupo metilo o hidroximetilo o 2-dimetilamino-etilo.

Un producto preferido según la invención puede ser elegido del grupo constituido por

- 20 E-3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
E-3-(4-amino-3-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
clorhidrato de E-3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona;
E-3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
25 E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro 1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;

- E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona oxima
clorhidrato de E-2-metil-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3,4,5-
trimetoxi-fenil)-propenona;
E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
5 E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona;
E-2-metil-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metilen-dioxi-
fenil)-propenona;
diclorhidrato del ácido (S)-2,6-diamino-hexanoico {2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-
(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida;
10 3-(3-[N α -nitro-L-argininamido]-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
propenona;
clorhidrato del ácido 1-metil-pirrolidina-2-carboxílico {2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-
(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida,
clorhidrato del ácido amino-acético-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-
15 fenil)-propenil]-fenil}-amida.
- Un producto mas preferido según la invención es el clorhidrato del ácido (S)-
2-amino-3-hidroxi-propanoico {2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-
propenil]-fenil}-amida.
- La lista de los productos siguientes es, igualmente, representativa de la
20 invención:
- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-etil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
25 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-propil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
30 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-etil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-propil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona

75
74

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 10 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-cloro-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 15 E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-etil-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-propil-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-cloro-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 20 E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-etil-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-propil-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 25 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 30 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- 5 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-cloro-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- 10 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-etil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-propil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- 15 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-cloro-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- 20 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-etil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-propil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- 25 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona
- 30 Clorhidrato de E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona

- E-3-(3-Amino-4-metoksi-fenil)-2-etil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-metoksi-fenil)-2-propil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-metoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-etoksi-fenil)-2-cloro-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 5 E-3-(3-Amino-4-etoksi-fenil)-2-bromo-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-etoksi-fenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-etoksi-fenil)-2-etil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-etoksi-fenil)-2-propil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-etoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 10 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-
 propenona
 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-
 propenona
 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-
 15 propenona
 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-
 propenona
 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-
 20 propenona
 E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-cloro-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-bromo-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-etil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 25 E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-propil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-cloro-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-bromo-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 30 E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-etil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-propil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
 E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona

- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoksi-fenil]-2-cloro-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoksi-fenil]-2-bromo-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- 15 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoksi-fenil]-2-metil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoksi-fenil]-2-etil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoksi-fenil]-2-propil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoksi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoksi-fenil]-2-cloro-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoksi-fenil]-2-bromo-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- 25 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoksi-fenil]-2-metil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoksi-fenil]-2-etil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoksi-fenil]-2-propil-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoksi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,5-dimetoksi-fenil)-propenona
- 30 E-3-(3-Amino-4-metoksi-fenil)-2-cloro-1-(2,3,4-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-metoksi-fenil)-2-bromo-1-(2,3,4-trimetoksi-fenil)-propenona

97
76

- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
5 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
10 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-
propenona
15 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-
20 propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-
propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
25 E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
30 E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona

- E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
- 15 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-cloro-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-bromo-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
- 20 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
- 25 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-cloro-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-bromo-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona
- 30 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona

78
77

- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoksi-fenil]-2-etil-1-(2,3,4-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoksi-fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoksi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4-trimetoksi-fenil)-propenona
- 5 E-3-(3-Amino-4-metoksi-fenil)-2-cloro-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-metoksi-fenil)-2-bromo-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-metoksi-fenil)-2-metil-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-metoksi-fenil)-2-etil-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 10 E-3-(3-Amino-4-metoksi-fenil)-2-propil-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-metoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-etoksi-fenil)-2-cloro-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-etoksi-fenil)-2-bromo-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-etoksi-fenil)-2-metil-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 15 E-3-(3-Amino-4-etoksi-fenil)-2-etil-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-etoksi-fenil)-2-propil-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-etoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 20 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 25 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 30 E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-cloro-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-bromo-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-metil-1-(2,3,5-trimetoksi-fenil)-propenona

- E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-etil-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-propil-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
5 E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-metil-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-etil-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-propil-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-
15 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-
propenona
20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-cloro-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-bromo-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-
25 propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-metil-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-etil-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-
propenona
30 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi
fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,5-

79
78

- trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-cloro-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-bromo-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- 5 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-metil-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-etil-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-propil-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- 10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- 15 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-etil-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-propil-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- 20 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-metil-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-etil-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-propil-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- 25 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- 30 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 5 E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-cloro-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-bromo-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-metil-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-etil-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-propil-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 10 E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-cloro-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-bromo-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-metil-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-etil-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 15 E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-propil-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 25 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoksi-fenil]-2-cloro-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona
- 30 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoksi-fenil]-2-bromo-1-(2,4,5-trimetoksi-fenil)-propenona

- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-metil-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona**
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-etil-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona**
- 5 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propenona**
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona**
- 10 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-cloro-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona**
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-bromo-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona**
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-metil-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona**
- 15 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-etil-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona**
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-propil-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona**
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona**
- 20 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona**
- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona**
- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona**
- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-etil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona**
- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-propil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona**
- 25 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona**
- E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona**
- E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona**
- E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-metil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona**
- 30 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-etil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona**
- E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-propil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona**
- E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona**

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- 10 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- 15 E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-etil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-propil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- 20 E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-metil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-etil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-propil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- 25 E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- 30 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-

- propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-
5 fenil)-propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-cloro-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-
propenona
10 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-metil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-etil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi
15 fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4,5-
tétrametoxi-fenil)-propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-cloro-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-
propenona
20 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-bromo-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-metil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-etil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-fenil)-
25 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-propil-1-(2,3,4,5-tétrametoxi-
fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4,5-
tétrametoxi-fenil)-propenona
30 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona

- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
- 5 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
- 10 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
- 15 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
- 20 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoxi-4,5-
metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
- 25 E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
- 30 E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona

80
81

- E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
5 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
15 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoxi-4,5-
metilendioxi)-propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-cloro-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
20 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-bromo-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
25 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi
fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoxi-
4,5-metilendioxi)-propenona
30 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-cloro-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-bromo-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-

- propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi)-
5 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-
metilendioxi)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoxi-4,5-
metilendioxi)-propenona
10 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
15 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-
propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
20 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-
propenona
25 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-
30 propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-
propenona

83
82

- E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-cloro-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-bromo-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- 5 E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-metil-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-etil-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-propil-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- 10 E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-cloro-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-bromo-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-metil-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-etil-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-propil-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- 15 E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- 20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- 25 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoksi-fenil]-2-cloro-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- 30 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoksi-fenil]-2-bromo-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoksi-fenil]-2-metil-1-(3-metoksi-4,5-etilondioxi)-propenona

propenona

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-

propenona

E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi

5 fenil)-propenona

E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-cloro-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona

10 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-bromo-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-

15 propenona

E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona

E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona

20 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-propenona

E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-propenona

E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-propenona

E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-propenona

E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-propenona

25 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-propenona

E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-propenona

E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-propenona

E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-propenona

30 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-propenona

E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-propenona

E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-

89
83

- propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-
5 propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-
propenona
10 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoksi-3,4-
metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-propenona
15 E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-metil-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-etil-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-propil-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-
20 propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-metil-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-etil-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-propenona
25 E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-propil-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-
propenona
30 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2-metoksi-3,4-metilendioxi)-

- propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-
5 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-3,4-
metilendioxi)-propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-cloro-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-
propenona
10 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-bromo-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-
15 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi
fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-
3,4-metilendioxi)-propenona
20 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-cloro-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-bromo-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-
25 propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-metilendioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-
metilendioxi)-propenona
30 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-3,4-
metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoxi-3,4-etilendioxi)-propenona

- E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 5 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
 propenona
 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 10 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
 propenona
 15 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
 propenona
 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
 propenona
 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
 20 propenona
 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
 propenona
 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-3,4-
 etilondioxi)-propenona
 25 E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
 30 E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
 propenona
 E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona

- E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
5 E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
propenona
10 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
15 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-3,4-
etilondioxi)-propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-cloro-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
propenona
20 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-bromo-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
25 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi
fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-
3,4-etilondioxi)-propenona
30 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-cloro-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-bromo-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-

86
05

- propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-etilondioxi)-
5 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-
etilondioxi)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-3,4-
etilondioxi)-propenona
10 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
15 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
20 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-
25 propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
30 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-

- propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-propenona
5 E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-metil-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-etil-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-propil-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-
10 propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-metil-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-etil-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-propenona
15 E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-propil-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoksi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-
propenona
20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-
25 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-propenona
30 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoksi-fenil]-2-cloro-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoksi-fenil]-2-bromo-1-(2-metoksi-4,5-metilendioxi)-

87
86

- propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-
5 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi
fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-
4,5-metilendioxi)-propenona
10 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-cloro-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-bromo-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-
15 propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-metilendioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-
metilendioxi)-propenona
20 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-4,5-
metilendioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
25 E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-
propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
30 E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona

- E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(3-Amino-4-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
- 5 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
- 10 E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-[3-Amino-4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
- 15 E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
- 20 E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-cloro-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-bromo-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
- 25 E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-(4-Amino-3-etoxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-cloro-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
- 30 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-bromo-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-

- propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-
5 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-cloro-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-
propenona
10 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-bromo-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-
15 propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxi -
fenil)-propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-
4,5-etilondioxi)-propenona
20 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-cloro-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-bromo-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-
propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-
25 propenona
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-
propenona
E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
30 E-3-[4-Amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxi-fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-4,5-etilondioxi)-propenona
Ácido 2-amino-acético-(2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-

- propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-5-guanidino-pentanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 5 Ácido 2-amino-succinámico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-succínico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 10 Ácido 2-amino-3-mercapto-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-glutámico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-3-metil-pentanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 15 Ácido 2,6-diamino-caproico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-4-metiltio-butanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 20 Ácido 2-amino-caproico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-3-fenil-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido pirrolidina-2-carboxílico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 25 Ácido 2-amino-3-hidroxi-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-3-hidroxi-butanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 30 Ácido 2-amino-3-(1-*H*-indol-5-il)-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-3-(4-hidroxifenil)-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-

- trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-2-metil-butanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-(N-metil-amino)-acético-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 5 Ácido 2-amino-5-[3-(1-nitro-guanidino)]-pentanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 1-metil-pirrolidina-2-carboxílico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 10 E-2-metil-3-(1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
- E-2-metil-3-(2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona ;
- E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- 15 E-2-metil-3-(1-hidroxietil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-2-metil-3-(1-metoximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-2-metil-3-(1-(N,N-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- E-2-metil-3-(1-(N,N-dimetilaminopropil)-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
- 20 E-2-metil-3-[1-(2-pirrolidino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona
-  2-amino-acético-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 25 Ácido 2-amino-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-5-guanidino-pentanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-succinámico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 30 Ácido 2-amino-succínico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida

- Ácido 2-amino-3-mercapto-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-glutámico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 5 Ácido 2-amino-3-metil-pentanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2,6-diamino-caproico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-4-metiltio-butanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 10 Ácido 2-amino-caproico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-3-fenil-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 15 Ácido pirrolidina-2-carboxílico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-3-hidroxi-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-3-hidroxi-butanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 20 Ácido 2-amino-3-(1-*H*-indol-5-il)-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-3-(4-hidroxifenil)-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 25 Ácido 2-amino-2-metil-butanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-(*N*-metil-amino)-acético-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-5-[3-(1-nitro-guanidino)]-pentanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 30 Ácido 1-metil-pirrolidina-2-carboxílico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida

- E-2-metil-3-(1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona
E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona;
E-2-metil-3-(2,3-dihidro 1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona
E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro 1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona ;
5 E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona
E-2-metil-3-(1-hidroxietil-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona
E-2-metil-3-(1-metoximetil-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona
E-2-metil-3-(1-(*N,N*-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-
propenona
10 E-2-metil-3-(1-(*N,N*-dimetilaminopropil)-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-
propenona
E-2-metil-3-[1-(2-pyrrolidino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona
Ácido 2-amino-acético-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-
fenil)-propenil]-fenil}-amida
15 Ácido 2-amino-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-
metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
Ácido 2-amino-5-guanidino-pentanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-
4,5-metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
Ácido 2-amino-succinámico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-
metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
20 Ácido 2-amino-succinico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-
fenil)-propenil]-fenil}-amida
Ácido 2-amino-3-mercapto-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-
metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
25 Ácido 2-amino-glutámico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-
fenil)-propenil]-fenil}-amida
Ácido 2-amino-3-metil-pentanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-
metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
Ácido 2,6-diamino-caproico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-
metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
30 Ácido 2-amino-4-metiltio-butanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-
metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida

- Ácido 2-amino-caproico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-3-fenil-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 5 Ácido pirrolidina-2-carboxílico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-3-hidroxi-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-3-hidroxi-butanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 10 Ácido 2-amino-3-(1-*H*-indol-5-il)-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-3-(4-hidroxifenil)-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 15 Ácido 2-amino-2-metil-butanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-(*N*-metil-amino)-acético-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Ácido 2-amino-5-[3-(1-nitro-guanidino)]-pentanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- 20 Ácido 1-metil-pirrolidina-2-carboxílico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- E-2-metil-3-(1-*H*-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona
- E-2-metil-3-(1-metil-1-*H*-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona;
- 25 E-2-metil-3-(2,3-dihidro-1-*H*-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona
- E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-1-*H*-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona ;
- E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1-*H*-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona
- 30 E-2-metil-3-(1-hidroxiéthyl-1-*H*-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona

- E-2-metil-3-(1-metoximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona
- E-2-metil-3-(1-(*N,N*-dimetilaminoétyl)-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona
- 5 E-2-metil-3-(1-(*N,N*-dimetilaminopropil)-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona
- E-2-metil-3-[1-(2-pyrrolidino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona
- 10 Des productos según l'invention seront preferentement choisis entre
- E-3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona ;
- E-3-(4-amino-3-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona ;
- Clorhidrato de E-3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona ;
- 15 E-3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona ;
- E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
- E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona ;
- E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona oxima ;
- Clorhidrato de E-2-metil-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona ;
- 20 E-2-Metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona ;
- E-2-Metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona ;
- E-2-Metil-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metilen-dioxi-fenil)-propenona ;
- 25 Diclorhidrato del ácido (S)-2,6-diamino-hexanoico {2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida ;
- Clorhidrato del ácido 2-amino-5-[3-(1-nitro-guamidino)]-pentanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida;
- 30 Clorhidrato del ácido amino-acético-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida
- Clorhidrato del ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-

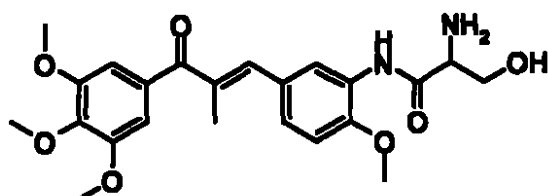
oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida

Clorhidrato del ácido 1-metil-pirrolidina-2-carboxílico {2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida.

Les productos conformes según la invención peuvent être présents en forma libre o salificada, lorsqu'ils comportent au moins un substituyente salifiable. Les productos comportent au moins un substituyente salifiable seront, preferentemente, salifiés. Un substituyente salifiable approprié es par exemple un substituyente amino, alkylamino, dialkylamino, imino, guanidino, hydrazino, imidazolino, pyrido, pyrimido, pyridazino.

10 Una forma salificada preferida es un clorhidrato.

Una forma salificada preferida d'un producto conforme según la invención ayant des propriétés particulièrement avantageuses es le clorhidrato del ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida, de structure siguiente :



15

.Clorhidrato

Un producto según la invención podrá utilizarse para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico, en particular un cáncer.

La presente invención se refiere también a las composiciones terapéuticas, que contienen un compuesto según la invención, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable según el modo de administración elegido. La composición farmacéutica puede presentarse en forma sólida, líquida o de liposomas.

Entre las composiciones sólidas se pueden citar los polvos, las cápsulas de gelatina, los comprimidos. Entre las formas orales se pueden incluir, también las formas sólidas protegidas frente al medio ácido del estómago. Los soportes utilizados para las formas sólidas están constituidos, principalmente, por soportes minerales

como los fosfatos, los carbonatos o soportes orgánicos como la lactosa, las celulosas, el almidón o los polímeros. Las formas líquidas están constituidas por soluciones, suspensiones o dispersiones. Estas contienen, a modo de soporte dispersante, bien agua, bien un disolvente orgánico (etanol, NMP, u otros) o mezclas de agentes
5 tensioactivos y de disolventes o de agentes formadores de complejos y de disolventes.

Las formas líquidas serán preferentemente inyectables y, por este motivo, tendrán una formulación aceptable para una utilización de este tipo.

Las vías de administración por inyección, aceptables, incluyen las vías
10 intravenosa, intra-peritoneal, intramuscular y subcutánea, siendo preferida la vía intravenosa.

La dosis administrada de los compuestos de la invención estará adaptada por el médico en función de la vía de administración del paciente y del estado de este último.

15 Los compuestos de la presente invención pondrán ser administrados solos o en mezcla con otros anticancerosos. Entre las asociaciones posibles se pueden citar:

- Los agentes alquilantes y, principalmente, la ciclofosfamida, el melfalano, la ifosfamida, el clorambucil, el busulfan, la tiotepa, la prednimustina, la carmustina, la lomustina, la semustina, la streptozotocina, la decarbazina, la temozolomida, la procarbazina y la hexametilmelamina,
20
- los derivados del platino tales como, principalmente, el cisplatino, el carboplatino o el oxaliplatino,
- los agentes antibióticos tales como, principalmente, la bleomicina, la mitomicina, la dactinomicina,
- 25 • los agentes antimicrotúbulos tales como, principalmente, la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, los taxoides (paclitaxel y docetaxel),
- las antraciclinas tales como, principalmente, la doxorubicina, la daunorubicina, la idarrubicina, la epirubicina, la mitoxantrona, la losoxantrona,
- 30 • las topoisomerasas de los grupos I y II tales como el etopósido, el tenipósido, la ansacrina, el irinotecano, el topotecano y el tomudex.

- las flúorpirimidinas tales como el 5-flúoruracilo, el UFT, la floxuridina,
- los análogos de citidina tales como la 5-azacitidina, la citarabina, la gencitabina, las 6-mercaptopurina, la 6-tioguanina,
- los análogos de adenosina tales como la pentostatina, la citarabina o el fosfato de fludarrabina,
- el metotrexato y el ácido fólico
- los enzimas y compuestos diversos tales como la L-asparaginasa, la hidroxiurea, el ácido trans-retinoico, la suramina, el dexrazoxano, la amifostina, el herceptin, así como las hormonas estrogénicas, androgénicas,
- Los agentes antivascuales tales como los derivados de la combretastatina o de la colchicina y sus prodrogas.

Igualmente es posible asociar con los compuestos de la presente invención un tratamiento por radiaciones. Este tratamiento puede administrarse simultáneamente, separadamente, secuencialmente. El tratamiento se adaptará por el médico en función de la enfermedad a ser tratada.

Un producto según la invención podrá favorecer la desagregación de acumulaciones de células procedentes de un tejido vascular. De una manera mas particular, los productos de la presente invención serán utilizados en su primera aplicación terapéutica para inhibir el crecimiento de las células cancerosas y, al mismo tiempo, para la destrucción de los vasos existentes. La inhibición del vascularizado está determinada por un ensayo de desprendimiento celular tal como el que se describe a continuación.

Ensayo que permite determinar la inhibición del vascularizado.

Se ha establecido un ensayo para la determinación del desprendimiento de las células endoteliales con el fin de seleccionar los productos sobre la base de su actividad "in vitro". Este ensayo de determinación del desprendimiento de las células endoteliales se caracteriza porque las células endoteliales, sembradas en placas, cuyo fondo está recubierto con un agente aglutinante elegido, preferentemente, entre la gelatina, la fibronectina o la vitronectina, se combinan, tras cultivo, con un medio que contiene el compuesto a ser ensayado, seguidamente las células son marcadas con una sustancia fluorescente, las células que se han desprendido son eliminadas

por lavado y se cuenta con el fluorímetro la fluorescencia de las células restantes.

Este ensayo consiste en medir el desprendimiento de las células endoteliales cultivadas sobre sustratos a base de un agente aglutinante elegido, preferentemente, entre la fibronectina, la vitronectina o la gelatina. Preferentemente, un día después de la siembra de las células en placas, que contienen por ejemplo 96 pocillos, el medio de cultivo es reemplazado por un medio que contenga el compuesto a ser ensayado en ausencia de suero. Se prepara seis veces la misma preparación con tres concentraciones diferentes (0,1, 0,3 y 0,6 μM) y seis veces el control sin adición de producto antivascular. Al cabo de dos horas de tratamiento con la sustancia a ser ensayada, las células son marcadas con la calceína-AM (1,6 $\mu\text{g/ml}$) en medio de cultivo suplementado con 0,1 % de BSA. Las células que se han desprendido son eliminadas por lavado con el medio de cultivo que contiene 0,1 % de suero albúmina bovina; se añaden 100 μl de medio en cada pocillo. Se cuenta la fluorescencia de las células restantes por fluorimetría. Los datos obtenidos están expresados con relación al testigo (células no tratadas).

La evaluación del desprendimiento de las células endoteliales *in vitro* se determina de la manera siguiente. Las células HDMEC (Human Dermal Microvascular Endothelial Cells, Promocell, c-122102) son cultivadas en un medio ECGM-MV, que contiene 5 % de suero de ternera fetal, factores de crecimiento (EGF 10 ng/ml, hidrocortisona 1 $\mu\text{g/ml}$, 0,4 % de suplemento de crecimiento con heparina) y antibióticos (anfotericina 50 ng/ml, gentamina 50 $\mu\text{g/ml}$). Para el ensayo de desprendimiento, las HDMEC son sembradas a razón de 5.000 células en placas de 96 pocillos de fondo claro (Costar) pre-revestidas con la fibronectina (10 $\mu\text{g/ml}$) o con la vitronectina (1 $\mu\text{g/ml}$) o con la gelatina. Al cabo de veinticuatro horas se reemplaza el medio de cultivo por el medio ECGM-MV 0,1 % BSA, que contiene los productos indicados. Las concentraciones ensayadas son 0,1-0,3 y 1 μM para cada producto. Al cabo de dos horas de tratamiento, se marcan las células durante una hora con la calceína (1,6 $\mu\text{g/ml}$, Molecular Probes) en el medio ECGM-MV 0,1 % BSA. Las células desprendidas se eliminan a continuación por lavado con el medio ECGM-MV 0,1 % BSA; 100 μl de medio se añaden a cada pocillo. Se cuenta la fluorescencia de las células, que restan unidas con el sustrato del pocillo, por medio

de un fluorímetro, Spectrafluor Plus (Tecan, excitación 485 nm, y emisión 535 nm). Los datos son la media de seis muestras diferentes y se han expresado en porcentaje del control (células no tratadas).

Se considera significativo un efecto de desprendimiento celular mayor o igual que el 15 %.

Un producto según la invención podrá ser útil para inhibir la polimerización de la tubulina in vitro.

Evaluación de la inhibición de polimerización de tubulina.

La tubulina se purifica a partir de cerebros de chancho según métodos publicados (Shelanski et al., 1973, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70, 765-768. Weingarten et al., 1975, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, 1858-1862). Brevemente, los cerebros son triturados y centrifugados en un tampón de extracción. La tubulina, contenida en el sobrenadante del extracto sufre dos ciclos, sucesivos, de polimerización a 37°C y de despolimerización a 4°C, antes de separarse de las MAPs (Microtubule Associated Proteins) por cromatografía sobre columna de fosfocelulosa P11 (Whatman). La tubulina, aislada de este modo, es pura en una proporción mayor que el 95 %. Esta se conserva en un tampón normalizado RB/2 30 % de glicerol, cuya composición es MES-NaOH [ácido 2-(N-morfolino)-etanosulfónico] 50 mM, pH 6,8; MgCl₂ 0,25 mM; EGTA 0,5 mM; glicerol 30 % (v/v), GTP (guanosina-5'-tri-fosfato) 0,2 mM.

La polimerización de la tubulina en microtúbulos se sigue mediante turbidimetría como sigue: la tubulina se ajusta a una concentración de 10 µM (1 mg/ml) en el tampón RB/2 30 % de glicerol al que se añaden 1 mM GTP y 6 mM MgCl₂. La polimerización se inicia mediante un aumento de la temperatura de 6° hasta 37°C en una cuba de 1 cm de trayecto óptico, colocada en un espectrofotómetro UVIKON 931 (Kontron) equipado con un portacuba termostatado. El aumento de la turbidez de la solución se sigue a 350 nm.

Los productos se disuelven en 10 mM en DMSO y se añaden a concentraciones variables (0,5 hasta 10 µM) a la solución de tubulina antes de la polimerización. La CI₅₀ se define como la concentración de producto que inhibe al 50 % de la velocidad de polimerización. Se considera que un producto es muy activo

cuando la CI_{50} sea menor o igual que 3 μM .

Evaluación de la inhibición de la proliferación de las células HeLa.

Se evalúa la proliferación de las células HeLa por medida de la incorporación de la [^{14}C]-timidina de la manera siguiente. Las células HeLa (células epiteliales tumorales de origen humano) son cultivadas en un medio DMEM (Gibco), que
5 contiene un 10 % de suero de ternera fetal y antibióticos (penicilina 1 %, streptomycin 1 %). Para efectuar el ensayo de proliferación, se siembran las células en microplacas cytostar de 96 pocillos (Amersham), a razón de 5.000 células por pocillo. A continuación se añade [^{14}C]-timidina (0,1 μCi /pocillo) y los productos a
10 ser evaluados. Se utilizan concentraciones variables de productos hasta 10 μM ; el DMSO (disolvente utilizado para solubilizar los productos) no debe exceder del 0,5 % en el medio. Al cabo de 48 horas de incubación a 37°C, se mide la radioactividad incorporada en las células por conteo de la placa en un contador TRI-LUX (Wallac). La CI_{50} se define como la concentración de producto que disminuye en un 50 % la
15 radioactividad con relación a un control no tratado. Se considera que un producto es citotóxico cuando su CI_{50} sea menor que 1 μM .

Evaluación del efecto de desprendimiento de las células endoteliales HDMEC.

La evaluación del desprendimiento de las células endoteliales *in vitro* se
20 determina de la manera siguiente: se cultivan células HDMEC (Human Dermal Microvascular Endothelial Cells, Promocell, c-122102) en un medio ECGM-MV, que contiene un 5 % de suero de ternera fetal, factores de crecimiento (EGF 10 ng/ml, hidrocortisona 1 $\mu g/ml$, 0,4 % de suplemento de crecimiento con heparina) y antibióticos (anfotericina 50 ng/ml, gentamicina 50 $\mu g/ml$). Para el ensayo de
25 desprendimiento, las HDMEC se siembran a razón de 5.000 células en placas de 96 pocillos de fondo claro (Costar) prerrevestidas con fibronectina (10 $\mu g/ml$) o con vitronectina (1 $\mu g/ml$) o con gelatina. Veinticuatro horas mas tarde se reemplaza el medio de cultivo por medio de ECGM-MV 0,1 % BSA que contiene los productos indicados. Las concentraciones ensayadas son 0,1 -0,3 y 1 μM para cada producto.
30 Al cabo de dos horas de tratamiento, las células se marcan durante una hora con calceína (1,6 $\mu g/ml$, Molecular Probes), en el medio ECGM-MV 0,1 % BSA. Las

células desprendidas se retiran a continuación por lavado con medio ECGM-MV 0,1 % BSA; se añaden 100 µl de medio a cada pocillo. Se cuenta la fluorescencia de las células que permanecen unidas con el sustrato del pocillo por medio de un fluorímetro, Spectafluor Plus (Tecan, excitación 485 nm, y emisión 535 nm). Los
5 datos son la media de seis muestras diferentes y se expresan en porcentaje del control (células no tratadas).

Un efecto de desprendimiento celular mayor o igual que 15 % se considera como significativo.

Evaluación de la necrosis tumoral *in vivo*.

10 Se crían ratones bien por IFFA-CREDO (Domaine des Oncins, 69210 L'Arbresle, Francia) a partir de una raza obtenida por Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME, USA, o bien por Charles River Francia (76410 St Aubin lès Elbeuf, Francia), a partir de una raza obtenida por Charles River, USA. Los ratones pesan, inicialmente, mas de 18 g al inicio del ensayo. Estos tienen un libre acceso a la
15 comida (UAR referencia 113, Villemoisson 91160 Epinay sur Orge Francia) y al agua.

Los tumores utilizados son actualmente transplantados en nuestros laboratorios. Todos estos tumores se encuentran en Frederick Cancer Research Facility (Frederick, MD, USA) en el depósito de tumores congelados del National
20 Cancer Institute (NCI), o en la American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD, USA).

Las técnicas de transplante de tumor, la quimioterapia y el análisis de datos, han sido presentados en detalle (Corbett et al., 1982a; Corbett et al., 1982b).

En resumen, los animales necesarios para una experiencia se reúnen y se
25 implantan bilateralmente el día 0 (cero).

El crecimiento de los tumores sólidos se desarrolla libremente hasta el tamaño deseado. Los ratones se tratan entonces mediante inyección intravenosa de un compuesto de ensayo en solución.

El muestreo de los tumores se efectúa habitualmente (pero no
30 necesariamente) 24 horas después del tratamiento.

Los ratones son sacrificados por dislocación cerebral. Los tumores implantados, así como la piel que los recubre y los tejidos próximos son recogidos y

conservados en formaldehído al 10 % (v/v) Carlo Erba, Val de Reuil, Francia).

Las muestras se tratan a continuación, se secan, se colorean con hematoxilina, con eosina y con amarillo azafrán, a continuación se examinan macroscópicamente.

La necrosis tumoral (necrosis ± degeneración) se evalúa por microscopía utilizando

5 una escala de importancia de 0 a 5:

0 = ausencia de necrosis;

1 = mínimo, <5 %;

2 = pequeña, 5-25 %;

3 = moderada, 25-50 %,

10 4 = pronunciada, 50-75 %,

5 = importante, >75 %.

Los valores asignados a la necrosis tumoral al cabo de 24 horas desde la administración del compuesto ensayado corresponden únicamente a una necrosis que depende del producto que puede ser diferenciado con certeza de cualquier necrosis

15 existente procedente de la experiencia.

La necrosis, debido a la experiencia, se ha evaluado sobre un control no tratado.

El modelo de tumor es un adenocarcinoma murino C51. Este tumor del colon es un adenoma cólico mucoso de grado III. Este se mantiene por pasajes subcutáneos en serie cada 18 días en ratones hembra BALB/c. Las experiencias han conducido a

20

ratones hembra BALB/c.

Resultados.

En las condiciones, tal como las que se han descrito, se han obtenido los resultados siguientes para los ejemplos descritos a continuación:

25

- Ejemplo 1: dosis seleccionada 24,5 mg/kg/inyección - necrosis de grado 5
- Ejemplo 2: dosis seleccionada 50 mg/kg/inyección - necrosis de grado 5.

Referencias.

CORBETT, T.H., LEOPOLD, W.R., DYKES, D.J., ROBERTS, B.J., GRISWOLD, D.P., Jr. and SCHABEL, F.M., Jr., Toxicity and anticancer activity of a new triazine antifolate (NSC 127755). Cancer Res., 1982a, 42, 1707-1715.

30

CORBETT, T.H., ROBERTS, B.J., TRADER, M.W., LASTER, W.R., Jr. GRISWOLD, D.P., Jr. and SCHABEL F.M., Jr., Reponse of transplantable tumors of

mice to anthracenedione derivatives alone and in combination with clinically useful agents. Cancer Treat. Rep., 1982b, 66, 1187-1200.

Definiciones.

"Halógeno" es un elemento elegido entre F, Cl, Br e I.

- 5 "Alquilo lineal con 1 a 7 átomos de carbono" es un sustituyente elegido entre metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo.

- "Alquilo ramificado con 1 a 7 átomos de carbono" es un sustituyente elegido entre 1-metiltio, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil, 1-metilpropilo, 1-etil,2-metilpropilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,1-dimetilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,4-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 1,1,3-trimetilbutilo, 1,2,2-trimetilbutilo, 1,2,3-trimetilbutilo, 1,3,3-trimetilbutilo, 2,2,3-trimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutilo, 1,1,2,2-tetrametilpropilo, 1-etilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 1-etil,1-metilbutilo, 1-etil,2-metilbutilo, 1-etil,3-metilbutilo, 2-etil,1-metilbutilo, 2-etil,2-metilbutilo, 2-etil,3-metilbutilo, 1-propilbutilo, 1-(1-metiletil)butilo, 1-(1-metiletil), 2-metilpropilo.
- 10
15
20

"Cicloalquilo" puede ser un sustituyente elegido entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo.

- "Arilo" puede ser un sustituyente elegido entre fenilo, naftilo, piridilo, quinoleilo, isoquinoleilo, pirimidilo, piperazinilo, triazinilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzotriazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo.
- 25

- "Aralquilo" es un sustituyente alquilo, substituido a su vez por un agrupamiento arilo tal como se ha definido anteriormente. Un agrupamiento bencilo es un ejemplo de sustituyente aralquilo.
- 30

El término "substituido" principalmente presente en las expresiones "alquilo

26
95

lineal con 1 a 7 átomos de carbono sustituido", "alquilo ramificado con 1 a 7 átomos de carbono sustituido", "cicloalquilo sustituido", "aralquilo sustituido", se refiere, necesariamente, a una sustitución diferente de H, que puede elegirse entre alquilo, F, Cl, Br, I, N(R7, R8), N(O)(R7, R8), NO, NO₂, O(R7), S(R7), SO(R7), SO₂(R7), OSO₂(R7), PO₃(R7), OPO₃(R7), CO(R7), COO-(R7), CONH-(R7), CON(R7, R8), -CN, C=C-(R7), N=C-(R9), arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo; donde R7, R8, se seleccionan, independientemente, del grupo constituido por H, alquilo, alquileno, arilo, heteroarilo, aralquilo, C(CO)-(R7), C(S)-(R7), alquilo-O(R7), alquilo-S(R7), alquilo-N(R7, R8), donde, cuando R7, R8 estén presentes simultáneamente, éstos pueden estar enlazados entre sí, para formar un ciclo, R9 se selecciona del grupo constituido por alquilo, alquileno, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilo-O(R7), alquilo-S(R7), alquilo-N(R7, R8); y con todos los demás sustituyentes aceptables conocidos por el técnico en la materia en la fecha de depósito de la invención.

15 "Ácido aminado" corresponde a los ácidos aminados naturales y artificiales, bajo forma enantioméricamente pura o en mezcla.

"Aminoácido" o "amino-ácido" son sinónimos de "ácido aminado".

"Sustituyente metabolizable" comprende todos los sustituyentes que presenten al menos un grupo funcional troceable por el metabolismo de un ser vivo. Ejemplos de grupos funcionales troceables incluyen amidas, imidas, iminas, ésteres, lactonas, lactamas, acetales, hemiacetales, carbonatos, carbamatos, ureas.

25 "Ácido orgánico" comprende moléculas orgánicas que tienen al menos un grupo funcional donador de protones, por ejemplo COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, y eventualmente OH, cuando este último grupo funcional esté enlazado directamente con un núcleo aromático o heteroaromático.

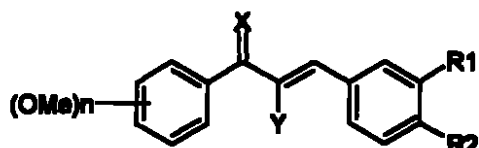
30 "Ácido mineral" comprende productos minerales donadores de protones (H⁺), por ejemplo HCl, HBr, HI, HIO₄, H₂S, H₂SO₄, H₃PO₂, H₃PO₄, NHO₃; o especies susceptibles de dar ácidos minerales por reacción, por ejemplo AlCl₃, AlBr₃, SnCl₄, SiCl₄, TiCl₄, FeCl₃, RuCl₃, que pueden reaccionar en un disolvente prótico del agua según



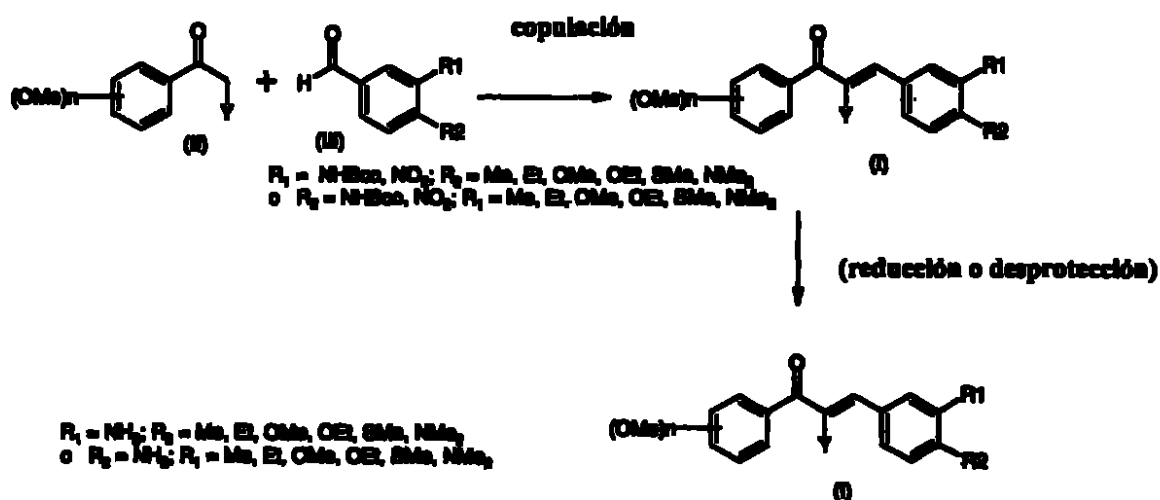
siendo a, b, n coeficientes estequiométricos enteros o reales, eligiéndose M entre los metales dados en el ejemplo anterior, y Z es halógeno.

5 A continuación los productos que responden a la fórmula I, se representarán por una forma general (I) en la que Ar se ha reemplazado por un fenilo sustituido por n agrupamientos metoxi, entendiéndose que n toma el valor 2, 3 o 4 y que la posición de los agrupamientos metoxi sobre el fenilo es tal como se ha definido anteriormente.

10 Las chalconas de fórmula general (I),



en la que X representa un átomo de oxígeno, Y es diferente de un átomo de halógeno y n, R₁ y R₂ se definen tal como anteriormente, representando R₁ o R₂ un radical amino, pueden prepararse por copulación entre una cetona aromática de fórmula general (II), en la que Y es diferente de un átomo de halógeno y de un aldehído aromático de fórmula general (III), en las condiciones descritas en J. Med. Chem., 1990, 33, 1948. Esta copulación va seguida de la reducción del radical nitro en radical amino según el esquema (1):



Esquema (I)

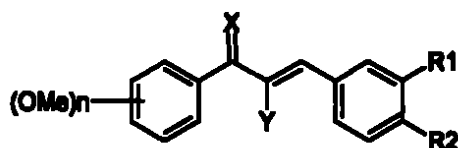
Generalmente se opera en un aparato de tipo Soxhlet a reflujo de un alcohol, tal como el etanol, en presencia de piperidina, de ácido acético y de tamiz molecular.

Se entiende que la copulación entre la cetona de fórmula general (II) y el aldehído de fórmula general (III), puede efectuarse igualmente, con un radical R_1 o R_2 en el cual esté reemplazado el radical nitro por un radical amino. Se entiende que la copulación puede efectuarse, igualmente, representando el radical R_1 o R_2 una forma protegida cualquiera de la función amina aromática, tal como, a título de ejemplo no limitativo, terc.-butiloxicarbonilamino (NHBoc). El fragmento del agrupamiento protector de la función amina aromática puede efectuarse en las condiciones descritas en Protective Groups in Organic Chemistry (Wiley editor). En el caso particular de la reducción del radical nitro en radical amino, es posible utilizar métodos de reducción catalítica, como el hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón al 3 %, o reducción química, como el hierro en presencia de ácido clorhídrico o el cloruro estannoso.

Los aldehídos aromáticos de fórmula general (III) bien se encuentran en el comercio o bien se han descrito precedentemente en la literatura.

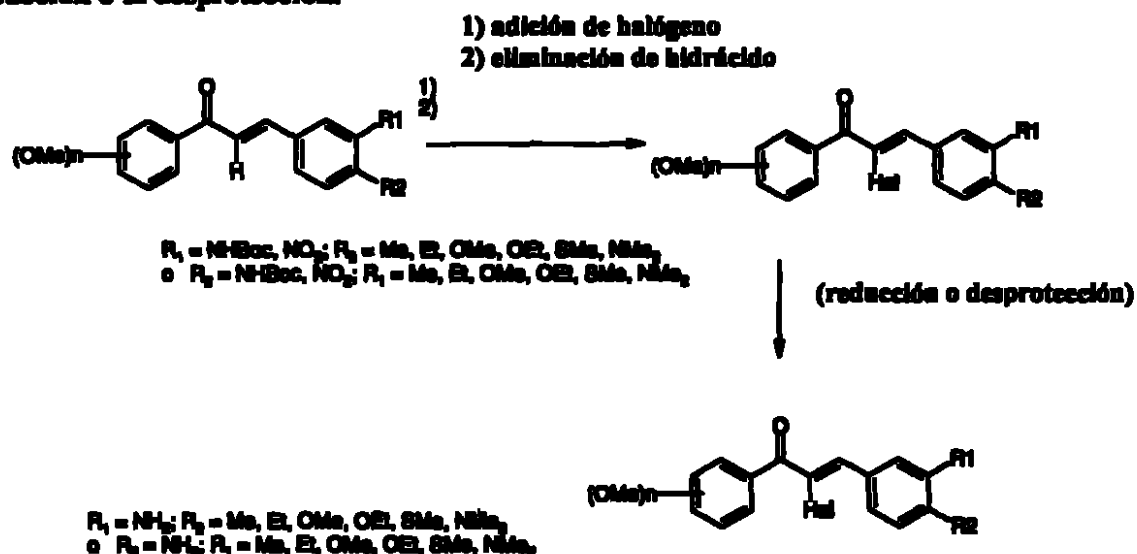
Las cetonas aromáticas de fórmula general (II) están descritas en la literatura y se preparan, generalmente, a partir de los aldehídos aromáticos correspondientes que se encuentran en el comercio. Cuando Y represente un radical alquilo o aralquilo, eventualmente substituido, se opera ventajosamente haciendo reaccionar el aldehído con un reactivo organometálico convenientemente elegido y a continuación oxidándose el alcohol bencílico, obtenido de este modo, en las condiciones descritas en J. Med. Chem., 1990, 33, 1948. Cuando Y represente un radical carboxi, carboxilato o carboxamida, es ventajoso hacer reaccionar el citado aldehído con un diazoacetato en las condiciones descritas en Synlett, 1996, 369.

Las chalconas de fórmula general (I),



en la que X representa un átomo de oxígeno, Y representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo o de cloro, y n, R_1 y R_2 se definen como

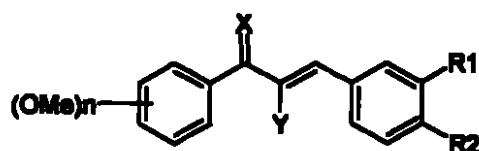
precedentemente representando R_1 o R_2 un amino, pueden prepararse por adición de halógeno y a continuación deshidrohalogenación de una chalcona en la que Y represente un átomo de hidrógeno según el esquema (II). Es particularmente ventajoso operar esta secuencia de adición-eliminación sobre una forma protegida del radical amino, tal como el radical nitro o NHBoc, y a continuación efectuar la reducción o la desprotección.



Esquema (II)

La adición de halógeno, preferentemente bromo o cloro, se efectúa, generalmente, en un disolvente, tal como el cloroformo o el tetracloruro de carbono a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C. La deshidrohalogenación se efectúa, generalmente, en un disolvente tal como el diclorometano, en presencia de una base orgánica o mineral, como la trietilamina o la sosa o el carbonato de potasio a una temperatura comprendida entre 0°C y el reflujo del medio de la reacción.

Las chalconas de fórmula general (I),

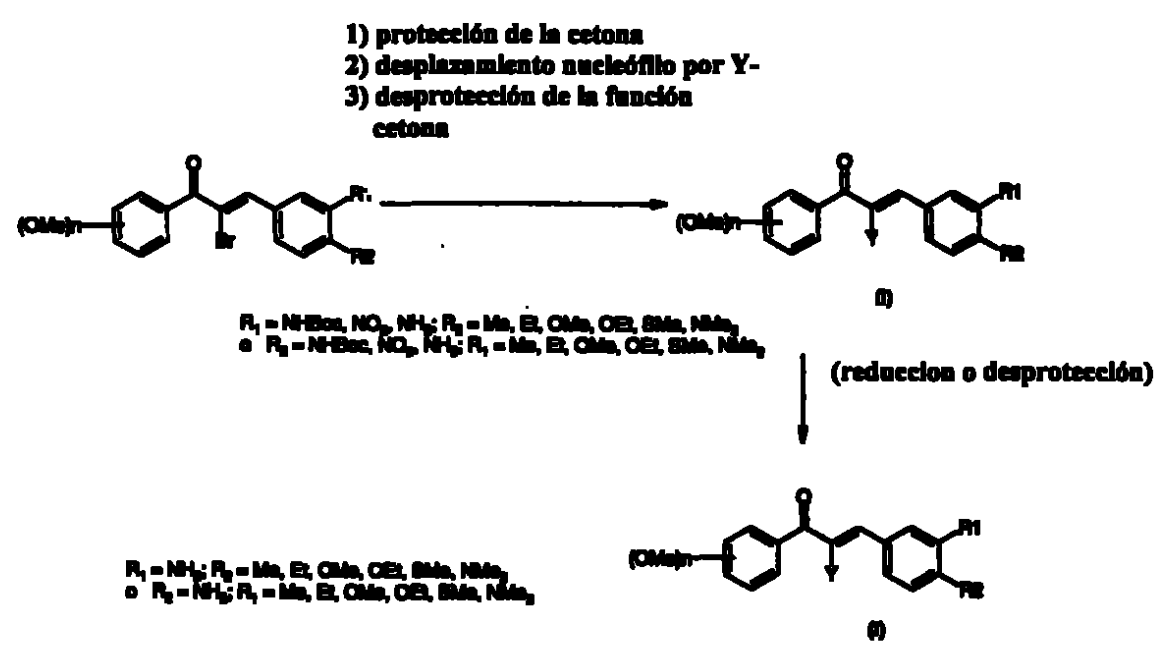


en la que X representa un átomo de oxígeno, Y es diferente de un átomo de halógeno y n, R_1 y R_2 se definen tal como precedentemente, representando R_1 o R_2 un radical amino, pueden prepararse, igualmente, por desplazamiento nucleófilo de un producto

28
97

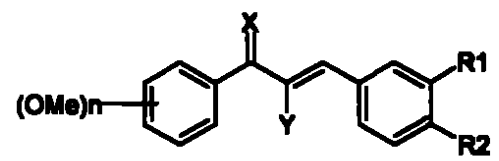
de fórmula general (I), en la que Y represente un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo. En este caso es ventajoso proteger previamente la función cetona según el esquema general (III):

5



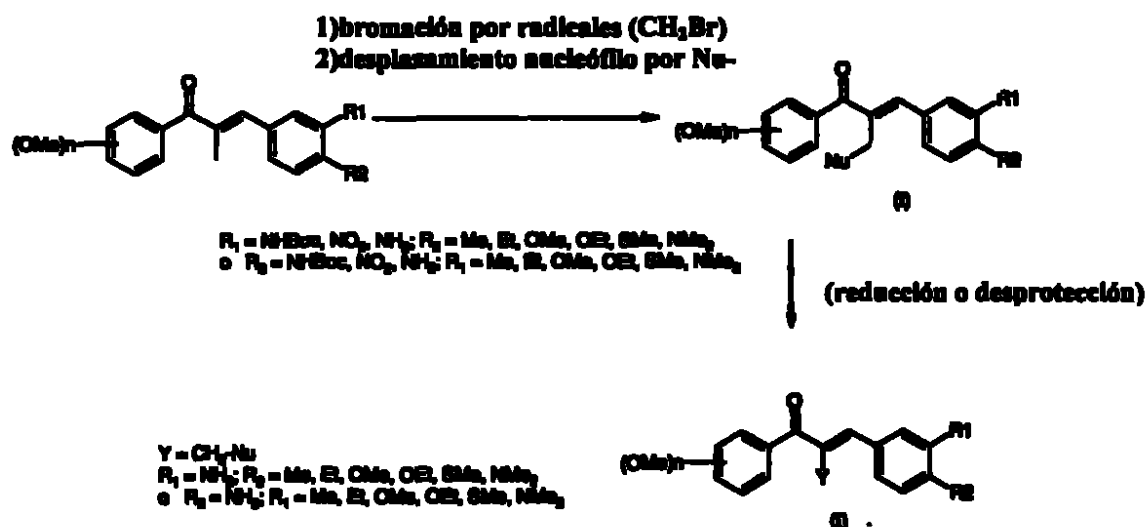
Esquema (III)

Las chalconas de fórmula general (I),



en la que X representa un átomo de oxígeno, Y representa un radical metileno sustituido y n, R₁ y R₂ se definen como precedentemente, representando R₁ o R₂ un radical amino, pueden prepararse, igualmente, por desplazamiento nucleófilo de un producto de fórmula general (I), en el que Y represente un radical bromometilo, en las condiciones descritas en J. Org. Chem., 1967, 3830, según el esquema general (IV).

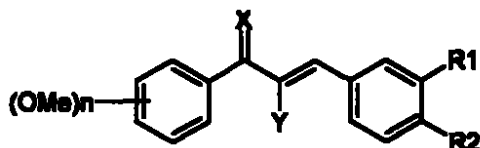
15



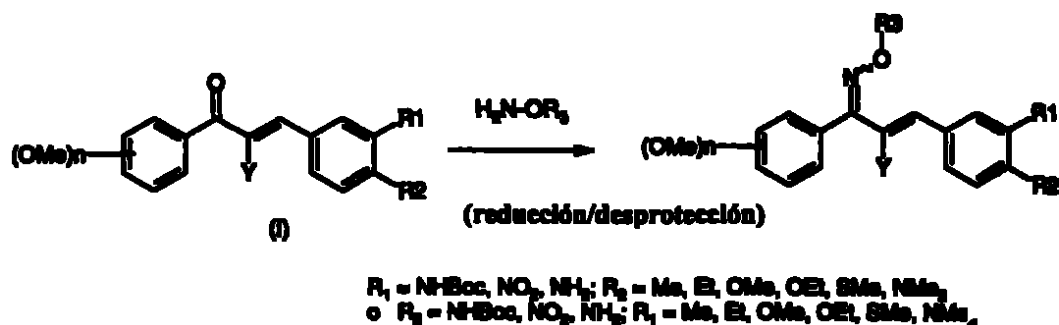
Esquema IV

Los esquemas (III) y (IV) ilustran, de manera limitativa, métodos para la modificación del sustituyente Y sobre una chalcona ya formada, pudiéndose utilizar cualquier método conocido por el técnico en la materia para modificar el citado sustituyente Y.

Las chalconas de fórmula general (I),

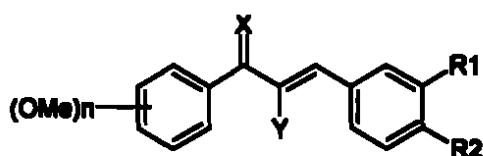


en la que X representa un radical N-OR₃ e Y, n, R₁ y R₂ se definen como precedentemente, representando R₁ o R₂ un amino, pueden prepararse por acción de una hidroxilamina sobre un producto de fórmula general (I), en la que X represente un átomo de oxígeno, según el esquema (V):



Esquema (V)

Se entiende que la presente invención se refiere, igualmente, a las prodrogas, en particular las prodrogas hidrosolubles, de las chalconas de fórmula general (I),



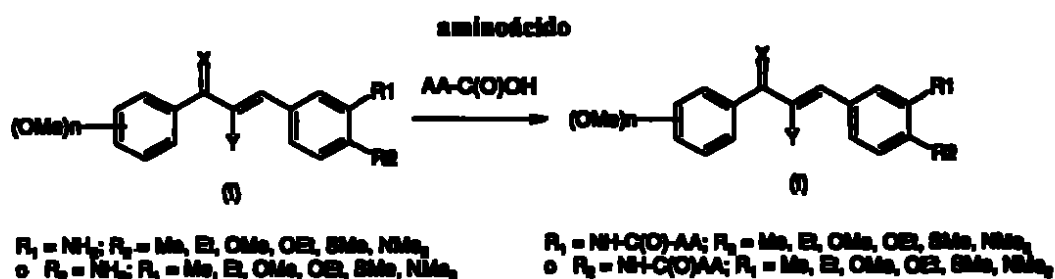
en las que X representa un átomo de oxígeno o un radical N-OR₃, e Y, n, R₁ y R₂ se definen como precedentemente, representando R₁ o R₂ un derivado segmentable del radical amino. Entre los derivados segmentables del radical amino, se entienden, de una manera mas particular, los derivados de aminoácidos que pueden prepararse por

10 copulación de tipo peptídico entre

(i) un producto de fórmula general (I), en la que X representa un átomo de oxígeno o un radical N-OR₃, en la que Y, n, R₁ y R₂ se definen como precedentemente, representando R₁ o R₂ un radical amino, y

(ii) un aminoácido, natural o modificado, eventualmente en forma protegida, con excepción de su función carboxídica, según el esquema (VI), entendiéndose que cuando el aminoácido esté parcialmente protegido, la

15 copulación va seguida de una etapa de desprotección:

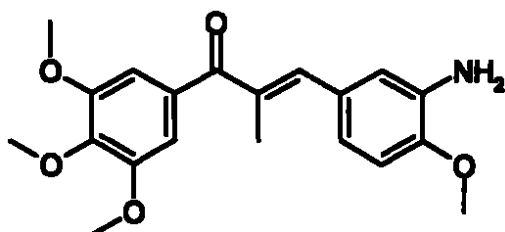


Esquema (VI)

La copulación de tipo peptídico se efectúa en condiciones clásica, en un disolvente orgánico, tal como el diclorometano, en presencia de un agente de copulación y/o de activación como, a título de ejemplo no limitativo, la mezcla EDCI/HOBT.

Los ejemplos siguientes son dados a título de ilustración de la invención.

Ejemplo 1: E-3-(Amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona.



10

Etapas 1: Se añaden, sucesivamente, a un matraz de tres cuellos, de 25 ml, coronado por un Soxhlet, relleno con tamiz molecular 3Å, 2,24 g de 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona, que puede prepararse según Biorg. Med. Chem. 1998, 8(9), 1051, 1,85 g de 3-nitro-4-metoxi-benzaldehído, 2 ml de piperidina y 1 ml de ácido acético en 20 ml de etanol. El medio se lleva a reflujo durante 48 horas. Tras refrigeración, el medio de la reacción se concentra bajo presión reducida y a continuación se recoge con 100 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (80/20 en volúmenes). De este modo se obtienen 2 g de E-3-(3-nitro-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona, que contiene aproximadamente un 5 % de isómero Z, en forma de un sólido amarillo, cuyo punto de fusión está comprendido entre 45 y

15

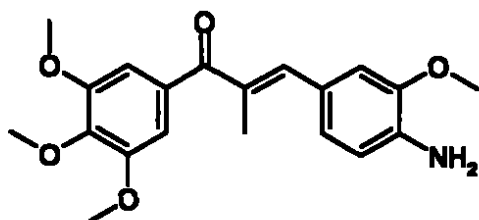
20

50°C.

Etapla 2: Se suspenden, en un matraz de tres cuellos de 50 ml, 485 mg de 3-(3-nitro-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona, obtenida en la etapa anterior, en 20 ml de etanol y 2,5 ml de agua. Se lleva a reflujo y a continuación se añaden 0,25 ml de ácido clorhídrico al 37 % y, en porciones, 2,09 g de limaduras de hierro. El reflujo se mantiene durante 30 minutos, a continuación la mezcla se refrigera. Tras adición de 2 g de carbonato de potasio, las partes insolubles se filtran y se lavan con tres veces 25 ml de etanol. Tras concentración de los filtrados bajo presión reducida, el residuo se recoge con 50 ml de agua y se extrae con tres veces 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida. El residuo anaranjado, obtenido de este modo, se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (70/30 en volúmenes). De este modo se obtienen 0,35 g de E-3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona pura en forma de un polvo amarillo pálido, cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión (Kofler) = 142°C.
- análisis elemental: % C = 67,26; % H = 6,80; % N = 3,97.

Ejemplo 2: E-3-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona.



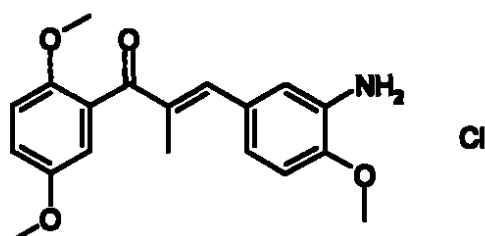
Etapla 1: Operando como en la etapa 1 del ejemplo 1, pero a partir de 2,24 g de 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona y de 1,81 g de 4-nitro-3-metoxi-benzaldehído en 75 ml de etanol, que contienen 2 ml de piperidina y 1 ml de ácido acético, se calienta a reflujo durante 96 horas, se obtienen, tras purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (80/20 en volúmenes), 0,7 g de E-3-(4-nitro-3-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona exenta de isómero Z, en forma de un aceite

muy viscoso amarillo.

Etapla 2: Operando como en la etapa 2 del ejemplo 1, pero a partir de 700 mg de 3-(4-nitro-3-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona, y de 3,09 g de hierro, se obtienen, tras purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (70/30 en volúmenes), 0,55 g de E-3-(4-amino-3-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona pura, en forma de un polvo amarillo pálido, cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión (Kofler) = 140°C.
- análisis elemental: % C = 67,27; % H = 6,68; % N = 3,93.

Ejemplo 3: Clorhidrato de la E-3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona.



Etapla 1: Operando como en la etapa 1 del ejemplo 1, pero a partir de 3,8 g de 1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona y de 3,7 g de 3-nitro-4-metoxi-benzaldehído en 75 ml de etanol, que contienen 4 ml de piperidina y 2 ml de ácido acético, se calienta a reflujo durante 96 horas, obteniéndose, tras purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (80/20 en volúmenes), y a continuación recristalización en acetato de isopropilo, 0,3 g de E-3-(3-nitro-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona exenta de isómero Z, en forma de cristales amarillos, que funden a 104°C.

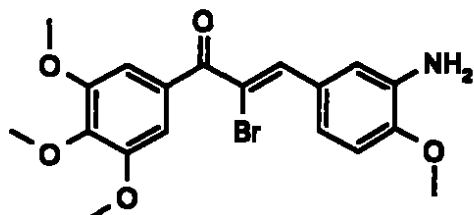
Etapla 2: Operando como en la etapa 2 del ejemplo 1, pero a partir de 280 mg de 3-(3-nitro-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona, y de 1,03 g de hierro, se obtienen, tras purificación en forma de clorhidrato recristalizado en una mezcla de etanol y de óxido de dietilo, 0,25 g de clorhidrato de E-3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona pura en forma de cristales amarillo pálido, cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión (Kofler) = 178°C.

107
100

- análisis elemental: % C = 62,47; % H = 6,01; % N = 3,77; % Cl = 9,14.

Ejemplo 4: E-3-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona.



5 **Etapas 1:** Operando como en la etapa 1 del ejemplo 1, pero a partir de 3,8 g de 3,4,5-trimetoxi-acetofenona y de 3,44 g de 3-nitro-4-metoxi-benzaldehído en 95 ml de metanol, que contienen 2,37 ml de hidróxido de sodio, durante una noche, a temperatura ambiente, se obtienen, tras purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (80/20 en volúmenes), 6,27 g de E-3-(3-nitro-4-metoxi-fenil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona exenta de isómero Z, en forma de un aceite amarillo viscoso.

Etapas 2: Se disuelven en un matraz de tres cuellos, de 50 ml, 500 mg de E-3-(3-nitro-4-metoxi-fenil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona, en 8 ml de cloroformo.

15 A continuación se añaden, gota a gota, 40 µl de bromo en solución en 3 ml de cloroformo. Al cabo de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, se añaden de nuevo, gota a gota, 40 µl de bromo en solución en 3 ml de cloroformo y se agita durante 3 horas mas a temperatura ambiente. Tras concentración bajo presión reducida, el residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de diclorometano y de ciclohexano (50/50 en volúmenes). De este modo se obtienen 554 mg de 2,3-dibromo-3-(3-nitro-4-metoxi-fenil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propanona, cuya característica es la siguiente:

- espectro de masas (EI/DCI) M^+ = 533.

Etapas 3: Se disuelven, en un matraz de tres cuellos, de 10 ml, 153 mg de 2,3-dibromo-3-(3-nitro-4-metoxi-fenil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propanona en 6 ml de diclorometano seco sobre tamiz molecular 4Å, a continuación se añaden 81 µl de trietilamina anhidra y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añaden entonces 40 µl suplementarios de trietilamina anhidra y se agita de nuevo durante 72

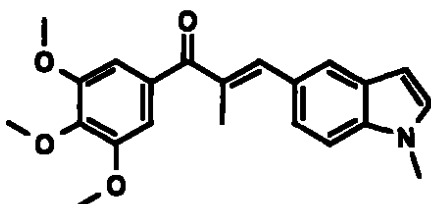
horas a temperatura ambiente. Tras adición de 5 ml de agua destilada, se decanta la fase orgánica, se lava con dos veces 5 ml de agua y se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. De este modo se obtienen 116 mg de E-2-bromo-3-(3-nitro-4-metoxi-fenil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona, que contiene aproximadamente un 10 % de su isómero Z, utilizada tal cual en la prosecución de la síntesis.

Etapas 4: Se suspenden 67,2 mg de E-2-bromo-3-(3-nitro-4-metoxi-fenil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona en 2 ml de etanol, a continuación se añaden 167,5 mg de cloruro estannoso, en forma de dihidrato, y se calienta a 80°C durante 1 hora.

Tras refrigeración y dilución con 2 ml de agua, se lleva el pH a 8 mediante adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae tres veces con 5 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh) eluyéndose con diclorometano. De este modo se obtienen 34,4 mg de E-2-bromo-3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona, exenta de isómero Z, cuyas características son las siguientes:

- cromatografía sobre placa de sílice: $R_f = 0,16$ (disolvente diclorometano),
- espectro de masas (EI/DCI) $M^+ = 422$.

Example 5: E-2-Metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-Il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona

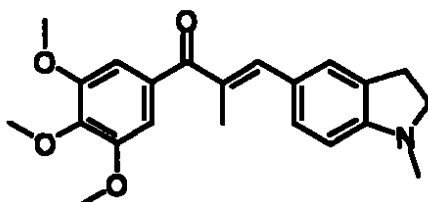


Se opera como en la etapa 1 del ejemplo 1, pero a partir de 4,49 g de 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propanona y de 3,18 g de 1-metil-indol-5-carboxaldehído -que puede prepararse según Terent'ew et coll., J. Gen. Chem. USSR (1962), 32, 1311- en 100 ml de etanol que contiene 4 ml de piperidina y 2 ml de ácido acético, calentándose a reflujo durante 48 horas. Tras purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo

(80/20 en volúmenes), y a continuación recristalización en etanol, se obtienen 2,5 g de E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona pura, en forma de cristales amarillos-pálidos, cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión (Kofler) = 136°C.
- 5 - análisis elemental: %C = 72,52; %H = 6,45; %N = 3,87.

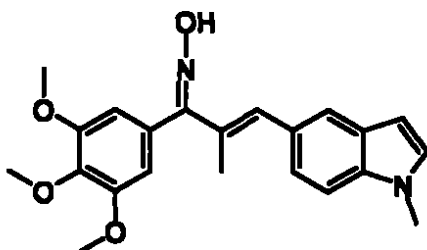
Ejemplo 6: E-2-Metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona.



Se opera como en la etapa 1 del ejemplo 1, pero a partir de 4,49 g de 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona y de 3,22 g de 1-metil-2,3-dihidro-indol-5-carboxaldehído -que puede prepararse según Gavinecki et coll., Org. Prep. Proced. Int. (1998), 30, 455-60- en 100 ml de etanol que contienen 4 ml de piperidina y 2 ml de ácido acético, calentándose a reflujo durante 48 horas. Tras purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (70/30 en volúmenes), y a continuación cristalización en óxido de isopropilo, se obtienen 1,2 g de E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona pura, en forma de cristales amarillo-pálidos, cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión (Kofler) = 85°C.
- 20 - análisis elemental: %C = 71,91; %H = 7,04; %N = 3,79.

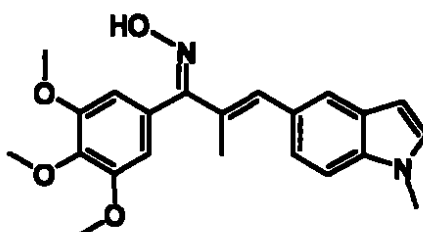
Ejemplo 7: E-2-Metil-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propeno-na oxima.



Se introducen, en un matraz de tres cuellos, de 25 ml, 100 mg de E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona, obtenida en el ejemplo 5, 29 mg de clorhidrato de hidroxilamina, 0,5 ml de piperidina y 5 ml de etanol. Se lleva a reflujo bajo agitación durante 5 horas, a continuación se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras concentración bajo presión reducida, se recoge el medio de la reacción con 20 ml de agua y 25 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se lava con agua y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Tras purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (80/20 en volúmenes), y a continuación recristalización en etanol, se obtienen 70 mg de la mezcla 60/40 de los isómeros Z y E de la E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona oxima, en forma de cristales blancos, cuyas características son las siguientes:

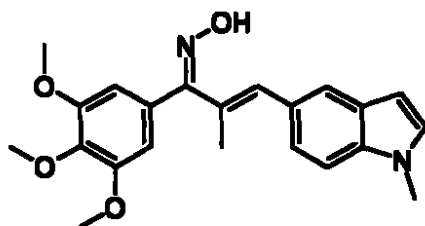
- punto de fusión (Kofler) = 150°C.
- análisis elemental: %C = 68,63; %H = 6,30; %N = 7,03.

Ejemplo 8: E-2-Metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona Z-oxima.



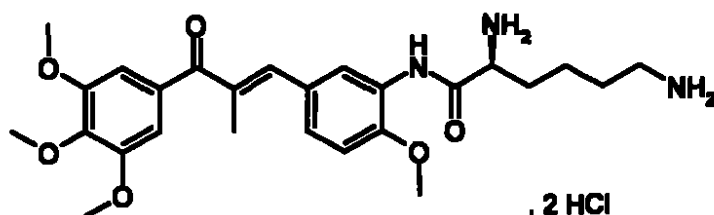
Pueden separarse 820 mg de la mezcla 60/40 de los isómeros citados Z y E de la E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona oxima, preparados como en el ejemplo 7, sobre una columna quiral de tipo WHELKO1 S,S 10 µM, que contienen 700 g de fase estacionaria quiral, eluyéndose con una mezcla de n-heptano/etanol/diclorometano (68/2/3000 en volúmenes) -que contiene 0,1 % de ácido trifluoracético, a un caudal de 100 ml/mn, por aislamiento de la primera fracción eluida, (tiempo de retención = 22 minutos), se obtienen 434 mg de la E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona Z-oxima.

Ejemplo 9: E-2-Metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona E-oxima.



Operando como en el ejemplo 8, pero por aislamiento de la segunda fracción eluida (tiempo de retención = 28 minutos), se obtienen 328 mg de la E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona E-oxima.

- 5 **Ejemplo 10:** Diclорhidrato del ácido (S)-2,6-diamino-hexanoico-(2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil)-amida.



- Etapas 1:** Se disuelve en un matraz, de 50 ml, 1 g de Boc-Lys(Boc)-OH, DCHA en 10 ml de acetato de etilo y a continuación se añaden 1,2 equivalentes de una solución acuosa de ácido sulfúrico 2N, (es decir 2,2 ml). Se obtienen dos fases lípidas. La fase orgánica se retira. Se añaden 5 ml de agua destilada fría a la fase acuosa y a continuación esta se extrae con 2 x 5 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con 2 x 10 ml de agua destilada, a continuación se secan sobre sulfato de magnesio y el efluente se evapora en el evaporador rotativo (temperatura del baño menor que 40°C). El aceite incoloro se seca bajo vacío, de este modo se obtienen 0,47 g de Boc-Lys(Boc)-OH.

- Etapas 2:** Se coloca la Boc-Lys(Boc)-OH (458 mg, 1,319 mmoles) en un matraz de tres cuellos de 50 ml, dotado con un termómetro y con un cuentagotas, preparada en la etapa 1, en solución en 7 ml de acetato de etilo. La solución incolora se refrigera a 6°C (baño de agua + hielo) y a continuación se añade la N-metilmorfolina (1,2 equivalentes, 146,5 µl), a continuación el cloruro de pivaloilo (1,2 equivalente, 163 µl). La suspensión blanca, obtenida, se mantiene a 5°C durante 2 horas 30, a continuación se añade la 3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona (392,9 mg, 1 equivalente) en suspensión en 10 ml de acetato de etilo. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. La

suspensión se filtra sobre vidrio fritado, a continuación el sólido se enjuaga con acetato de etilo. El filtrado se lava con 10 ml de agua destilada y a continuación con 5 ml de una solución acuosa de sosa 1N, 10 ml de agua destilada y 10 ml de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el

5 disolvente se evapora en el evaporador rotativo.

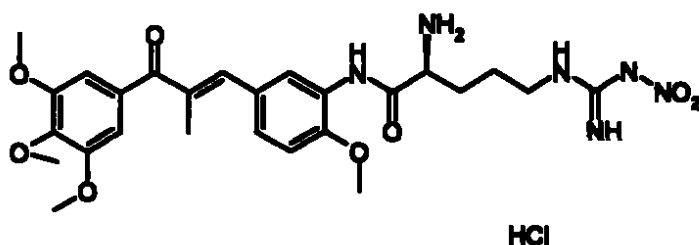
El producto bruto de la reacción, obtenido de este modo, se distribuye en 5 ml de acetato de etilo y 3 ml de etanol absoluto, a continuación se añaden 1 ml de etanol clorhídrico 4,8 N. El medio se calienta a 49°C, hasta la obtención del producto esperado, siguiéndose el avance de la reacción mediante LC/MS. Precipita un sólido

10 blanco por refrigeración. El sólido se filtra sobre vidrio fritado y se lava con acetato de etilo. Se obtienen 299,3 mg de un sólido blanco pulverulento, cuyas características son las siguientes:

- LC/MS (columna 50 x 4,6 mm de sílice Hypersil DBS C18 3 µm; gradiente de elución lineal desde el 5 hasta el 90 % de acetonitrilo, que contiene 0,05 % de ácido trifluoracético, en agua, que contiene igualmente 0,05 % de ácido trifluoracético, en 3,5 mm a un caudal de 1 ml/min); tiempo de re-
- 15 tención = 2,67 min; SM: 486,3 ([M+H]⁺).
- Análisis elemental: %C = 52,06; %H = 6,73; %N = 7,02; %Cl = 12,7.

Ejemplo 11: Clorhidrato del ácido 2-amino-5-[3-(1-nitro-guanidino)]-pentanolco-[2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil]-amida.

20



Etapas 1: Se disuelve la 3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propanona (1 g, 0,279 mmoles) en 150 ml de diclorometano y a continuación se añade la EEDQ (760,1 mg, 1,1 equivalentes) y la Nα-Boc-Nω-nitro-L-arginina (980,2 mg, 1,1 equivalentes). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante

25 20 horas. La solución obtenida se concentra bajo vacío en el evaporador rotativo. El producto bruto de la reacción se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice

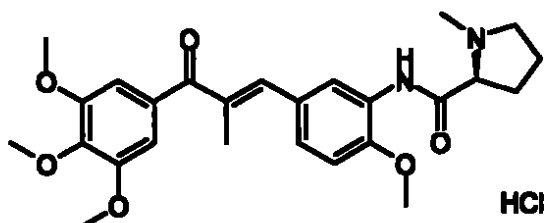
(sílice 60 AC.C 35-70 μm) eluyéndose con una mezcla de acetato de etilo y de ciclohexano (80/20 en volúmenes). Se obtienen 1,5 g del ácido 2-(1,1-dimetiletiloxycarbonilamino)-5-[3-(1-nitro-guanidino)]-pentanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenil]-fenil}-amida en forma de un aceite pardo.

Etapas 2: Este aceite se disuelve en 10 ml de acetato de etilo, a continuación se añaden 4 ml de etanol y 2 ml de una solución de etanol clorhídrico 4,8 N.

El medio se calienta a 60°C (temperatura del baño de aceite) durante 12 horas. El sólido blanco obtenido se filtra sobre vidrio fritado, a continuación se enjuaga con acetato de etilo y se seca bajo vacío. De este modo se obtienen 1,07 g de clorhidrato del ácido 2-amino-5-[3-(1-nitro-guanidino)]-pentanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida, en forma de un polvo blanco, cuyas características son las siguientes:

- espectro de masa (EI): $m/z = 558$
- Análisis elemental: %C = 52,84; %H = 6,22; %N = 14,14; %Cl = 6,12.

Ejemplo 12: Clorhidrato del ácido 1-metil-pirrolidina-2-carboxílico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida.

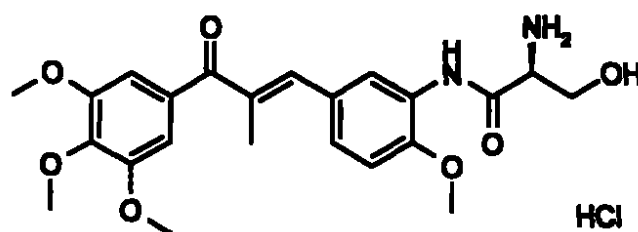


La 3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona (450 mg, 1,259 mmoles) se disuelve en 45 ml de DMF y a continuación se añade HOBT (578,3 mg, 3 equivalentes), HBTU (1,43 g, 3 equivalentes), la N-metil-L-prolina (487,9 mg, 3 equivalentes), y la N,N-diisopropiletilamina (1,31 ml, 6 equivalentes). El medio se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evapora bajo vacío ($P = 9$ mbares, T del baño = 44°C). El producto bruto se recoge con 30 ml de agua destilada, a continuación la fase acuosa se extrae con 5 x 60 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evapora bajo vacío. El producto bruto de la reacción se precipita por cromatografía flash

sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes). Los 197 mg, purificados de este modo, se disuelven en acetato de etilo (2 ml), a continuación se añade una solución de etanol clorhídrico 4,8 N (17 µl) y el medio se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras concentración del disolvente y después secado, se obtienen 205 mg del clorhidrato del ácido 1-metil-pirrolidona-2-carboxílico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida, cuyas características son las siguientes:

- LC/MS (columna 50 x 4,6 mm de sílice Hypersil BDS C18 3 µm; gradiente de elución lineal desde el 5 hasta el 90 % de acetonitrilo, que contiene 0,05 % de ácido trifluoracético, en agua, que contiene igualmente 0,05 % de ácido trifluoracético, en 3,5 mn a un caudal de 1 ml/mn); tiempo de retención = 3,03 min.
- espectro de masa: 486,32 ([M+H]⁺).

Ejemplo 13: Clorhidrato del ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida.



Etapas: Se disuelve la 3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propanona (700 mg, 1,96 mmoles) en 25 ml de diclorometano, y a continuación se añade HOBt (298 mg, 1,2 equivalentes), la EDCI (422 mg, 1,2 equivalentes) y la N-Boc-L-serina (452 mg, 1,2 equivalentes). El medio se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se añaden 50 ml de diclorometano y 25 ml de agua. La fase orgánica se decanta, se lava con una solución saturada de NaCl y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evapora bajo vacío. El producto bruto de la reacción se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyéndose con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (7/3 en volúmenes). De este modo se obtienen 800 mg del ácido (S)-2-Boc-amino-3-hidroxi-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida, en forma de un aceite anaranjado, utilizado tal cual en la etapa siguiente,

cuyas características son las siguientes:

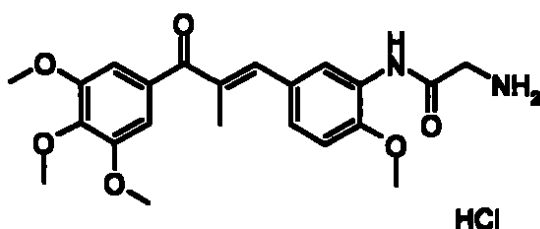
- Espectro de masa (EI): $m/z = 544$.

Etapas 2: Se disuelve el ácido (S)-2-Boc-amino-3-hidroxi-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida (800 mg) en 2,5 ml de dioxano, a continuación se añaden, gota a gota, 2,5 ml de una solución 4M de ácido clorhídrico en dioxano. El medio de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas; tras concentración del disolvente bajo presión reducida, se recoge el 50 ml de agua, se lleva a pH 8 por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, a continuación se extrae 3 veces con 25 ml de diclorometano. Las fases orgánica reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes). De este modo se obtienen 360 mg del ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida, en forma de un sólido beige amorfo.

Se disuelven 240 mg (0,54 mmoles) de la base anteriormente obtenida, en 5 ml de óxido de diisopropilo y 1 ml de metanol. Se añaden entonces, gota a gota, 0,54 ml de una solución 1M de ácido clorhídrico en óxido de diisopropilo y se deja recristalizar durante 3 horas. Tras filtración y después secado al aire, se obtienen 200 mg del clorhidrato del ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida, en forma de cristales blancos, cuyas características son las siguientes:

- espectro de masa (EI): $m/z = 494$
- análisis elemental: %C = 56,93; %H = 6,58; %N = 5,61; %Cl = 7,12.

Ejemplo 14: Clorhidrato del ácido amino-acético-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida.



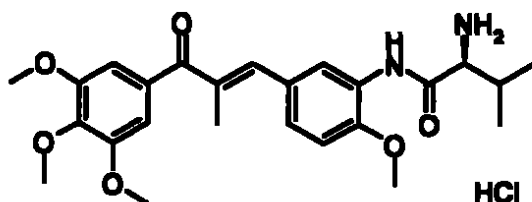
Etapas 1: Se disuelve la 3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-

- fenil)-propenona (175 mg, 0,5 mmoles), en 10 ml de diclorometano y a continuación se añaden la HOBt (75 mg, 1,1 equivalentes), la EDCI (106 mg, 1,1 equivalentes) y la N-Boc-glicina (96 mg, 1,1 equivalentes). El medio se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de agua. La fase orgánica se decanta, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, a continuación se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evapora bajo vacío. El producto bruto de la reacción se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (6/4 en volúmenes). De este modo se obtienen 250 mg del ácido Boc-amino-acético-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida, en forma de un merengue beige, utilizado tal cual en la etapa siguiente, cuyas características son las siguientes:
- espectro de masa (EI): $m/z = 514$.

Etapas 2:

- Se disuelven 250 mg del ácido Boc-amino-acético-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida en 2 ml de dioxano, y a continuación se añaden, gota a gota, 1,1 ml de una solución 4M de ácido clorhídrico en dioxano. El medio de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras concentración del disolvente bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 5 ml de óxido de diisopropilo y 1 ml de metanol, a continuación se deja cristalizar durante 2 horas. Tras filtración y después secado al aire, se obtienen 130 mg de clorhidrato del ácido amino-acético-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida, en forma de cristales blancos, cuyas características son las siguientes:
- espectro de masa (EI): $m/z = 450$
 - análisis elemental: %C = 58,03; %H = 6,17; %N = 6,11; %Cl = 8,29.

Ejemplo 15: Clorhidrato del ácido (S)-2-amino-3-metil-butanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida.



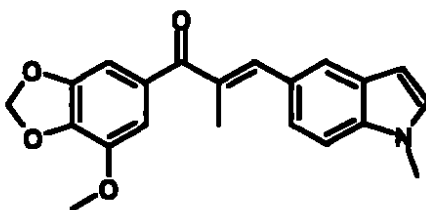
Etapa 1: Se disuelve la 3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona (176 mg, 0,5 mmoles), en 10 ml de diclorometano y a continuación se añaden HOBT (75 mg, 1,1 equivalentes), la EDCI (106 mg, 1,1 equivalentes) y la N-Boc-L-valina (120 mg, 1,1 equivalentes). El medio se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se añaden 15 ml de diclorometano y 10 ml de agua. La fase orgánica se decanta, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, a continuación se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evapora bajo vacío. El producto bruto de la reacción se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (8/2 en volúmenes). De este modo se obtienen 260 mg del ácido (S)-2-Boc-amino-3-metil-butanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida, en forma de un merengue beige utilizado tal cual en la etapa siguiente, cuyas características son las siguientes:

- espectro de masa (EI): $m/z = 556$.

Etapa 2: Se disuelve el ácido (S)-2-Boc-amino-3-metil-butanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida (260 mg) en 2 ml de dioxano, y a continuación se añaden, gota a gota, 1,05 ml de una solución 4M de ácido clorhídrico en dioxano. El medio de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras concentración del disolvente bajo presión reducida, el residuo se disuelve en 5 ml de óxido de diisopropilo y 0,5 ml de metanol, y a continuación se deja cristalizar durante 3 horas. Tras filtración y después secado al aire, se obtienen 170 mg del clorhidrato del ácido (S)-2-amino-3-metil-butanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida, en forma de cristales blancos, cuyas características son las siguientes:

- espectro de masa (EI) : $m/z = 493$
- análisis elemental: %C= 60,56; %H = 7,03; %N = 5,16; %Cl = 7,84.

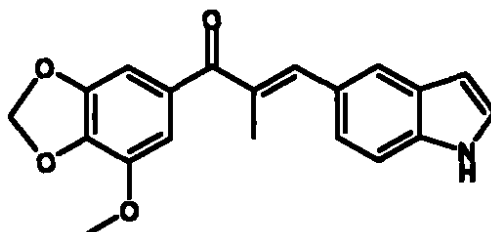
Ejemplo 16: E-2-Metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona.



Se opera como en la etapa 1 del ejemplo 1, pero a partir de 2,1 g de 1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propanona -que puede prepararse según J. Org. Chem. 1981, 46(14), 2969-71- y de 3,18 g de 1-metil-indol-5-carboxaldehído -que puede prepararse según Terent'ew et coll., J. Gen. Chem. USSR (1962), 32, 1311- en 100 ml de etanol que contienen 2 ml de piperidina y 1 ml de ácido acético, calentándose al reflujo durante 96 horas. Tras purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (80/20 en volúmenes), y a continuación recristalización en isopropanol, se obtienen 1,05 g de E-2-Metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona, en forma de cristales amarillo-pálidos, cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión (Kofler) = 129°C.
- análisis elemental: %C = 72,10; %H = 5,28; %N = 4,06.

Ejemplo 17: E-2-Metil-3-(1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona.



Etapas 1: Se disuelven en un matraz de tres cuellos, de 250 ml, bajo atmósfera de argón, 5 g de indol-5-carboxaldehído en 90 ml de DMF y 18 ml de DMSO, a continuación se refrigera a 0°C. Se añaden entonces, en porciones, 2,06 g de hidruro de sodio al 60 % en aceite. A continuación se agita dejándose retornar hasta la temperatura ambiente hasta que cese el desprendimiento gaseoso. A continuación se cuecen, gota a gota, 8,6 g de cloruro de (2-trimetilsilil-etil)oximetilo, y seguidamente

se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente. El medio de la reacción se cuele entonces sobre una mezcla de 300 ml de agua y 100 g de hielo picado, seguidamente se extrae 3 veces con 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El aceite pardo obtenido se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Se obtienen entonces 9 g de 1-(2-trimetilsilil-etil)oximetil-indol-5-carboxaldehído, en forma de un aceite anaranjado, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Etapa 2: Se opera como en la etapa 1 del ejemplo 1, pero a partir de 2,1 g de 1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propanona -que puede prepararse según J. Org. Chem. 1981, 46(14), 2969-71- y 2,76 g de 1-(2-trimetilsilil-etil)oximetil-indol-5-carboxaldehído en 100 ml de etanol, que contienen 2 ml de piperidina y 1 ml de ácido acético, calentándose al reflujo durante 96 horas. Tras purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (70/30 en volúmenes), y a continuación cristalización en óxido de isopropilo, se obtienen 2 g de E-2-metil-3-[1-(2-trimetilsilil-etil)oximetil-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metilen-dioxi-fenil)-propanona pura, en forma de cristales blancos, cuyas características son las siguientes:

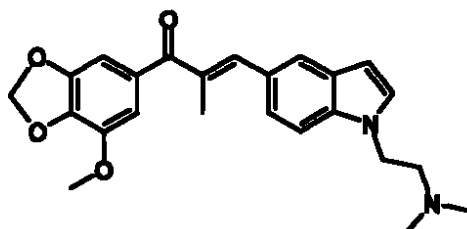
- punto de fusión (Kofler) = 90°C

Etapa 3: Se disuelven en un matraz de tres cuellos, de 250 ml, bajo atmósfera de argón, 2 g de E-2-metil-3-[1-(2-trimetilsilil-etil)oximetil-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propanona en 42 ml de THF, y a continuación se añaden 4,3 ml de una solución 1M de fluoruro de tetra N-butilamonio en THF y se lleva a reflujo durante 20 horas. Tras concentración bajo presión reducida, el medio de la reacción se recoge con 75 ml de acetato de etilo y 75 ml de agua. La fase orgánica se decanta, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El aceite rojo, obtenido, se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (70/30 en volúmenes), y a continuación por recrystalización en isopropanol, se obtienen entonces 420 mg de E-2-metil-3-(1-H-

indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona pura, en forma de un sólido beige, cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión (Kofler) = 140°C.

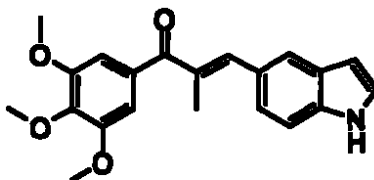
Ejemplo 18: E-2-Metil-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metilen-dioxi-fenil)-propenona.



Se disuelven en un matraz, de tres cuellos, de 250 ml, bajo atmósfera de argón, 336 mg de E-2-metil-3-(1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona, obtenida en el ejemplo 17, en 10,5 ml de piridina, y a continuación se refrigera a 0°C y se añaden 90 mg de hidruro de sodio al 60 % en aceite. Al cabo de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se refrigera de nuevo a 0°C y se añaden, gota a gota, 144 mg de clorhidrato de (2-cloroetil)dimetilamina. Se lleva entonces a 60°C durante 5 horas. Tras concentración bajo presión reducida, se recoge el medio de la reacción en 50 ml de acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El merengue pardo-amarillo, obtenido, se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de metanol y diclorometano (2/98 en volúmenes), y a continuación por cristalización en óxido de diisopropilo, se obtienen entonces 400 mg de E-2-metil-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metilen-dioxi-fenil)-propenona pura, en forma de un sólido beige, cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión (Kofler) = 118°C.

Ejemplo 19: E-2-Metil-3-(1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona.



Etapas 1: Se opera como en la etapa 1 del ejemplo 1, pero a partir de 2,24 g de

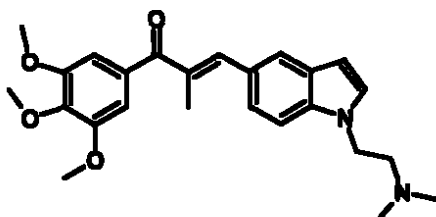
108
107

1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propanona y de 2,76 g de 1-terc.-butiloxicarbonil-indol-5-carboxaldehído -que puede prepararse según J. Org. Chem. 2002, 67(17), 6256-59- en 100 ml de etanol que contienen 2 ml de piperidina y 1 ml de ácido acético, calentándose el reflujo durante 48 horas. Tras purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (70/30 en volúmenes), se obtienen 2,2 g de E-2-metil-3-[1-(1-terc.-butiloxicarbonil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propanona pura, en forma de un aceite amarillo pálido, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Etapa 2: Se disuelven 0,7 g de E-2-metil-3-[1-(1-terc.-butiloxicarbonil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propanona en 15 ml de THF. Se añaden entonces, sucesivamente, 1,5 ml de metanol, 0,25 g de metilato de sodio, y a continuación se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Tras concentración bajo presión reducida, el medio de la reacción se recoge con 75 ml de acetato de etilo y 35 ml de agua. La fase orgánica se decanta, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Tras purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de diclorometano y de óxido de diisopropilo (50/50 en volúmenes), se obtienen 505 mg de E-2-Metil-3-(1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propanona pura, en forma de un aceite anaranjado, cuyas características son las siguientes:

- espectro de masa (EI): $m/z = 351$.
- análisis elemental: %C = 71,26; %H = 6,54; %N = 3,72.

Ejemplo 20: Clorhidrato de E-2-metil-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propanona.

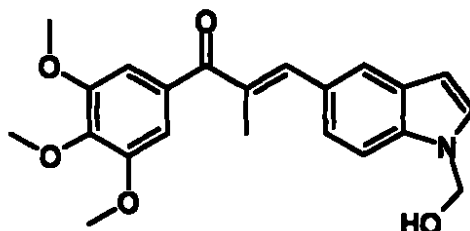


Se opera como en el ejemplo 18, pero a partir de 350 mg de E-2-metil-3-(1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propanona, obtenida en el ejemplo 19, de 90 mg de hidruro de sodio al 60 % en aceite y de 143 mg de clorhidrato de (2-cloroetil)dimetilamina en 10 ml de piridina. Tras purificación por cromatografía flash

sobre gel de sílice (70-230 Mesh), eluyéndose con una mezcla de etanol y de diclorometano (5/95 en volúmenes), se obtienen 150 mg de E-2-metil-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona, pura, en forma de un aceite amarillo. Este aceite se predisuelve en 2,5 ml de óxido de dietilo, y a continuación se añaden 0,4 ml de una solución 1M de ácido clorhídrico en óxido de dietilo y se deja cristalizar durante 20 horas. Tras filtración, lavado con óxido de dietilo y secado bajo presión reducida, en presencia de anhídrido fosfórico, se obtienen 120 mg de clorhidrato de E-2-metil-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona, en forma de cristales beige-rosáceos, cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión (Kofler) = 127°C
- análisis elemental: %C = 65,17; %H = 7,09; %N = 5,68; %Cl = 7,88.

Ejemplo 21: E-2-Metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona.



Se añaden, sucesivamente, a una solución de 176 mg de E-2-metil-3-(1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona, obtenida en el ejemplo 19, en 3 ml de etanol, 2,5 ml de una solución acuosa al 37 % de formaldehído y a continuación 0,55 ml de una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio. Al cabo de 20 horas de agitación a temperatura ambiente, se añaden 25 ml de agua a la suspensión obtenida, y se extrae tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida. Tras purificación por recristalización en acetato de etilo, se obtienen 35 mg de E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona pura, en forma de cristales beige, cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión (Kofler) = 185°C
- análisis elemental: %C = 69,13; %H = 6,14; %N = 3,36.

RESULTADOS BIOLÓGICOS

Ejemplo N°	Tubulina: inhibición de polimerización CI ₅₀ (μM)	Inhibición de proliferación celular CI ₅₀ (μM)		Percentage de desprendimiento de células HDMEC inducido por el compuesto citado en el ejemplo con una concentración de:			Colon C51 necrosis tumoral in vivo
		HDME C	HeLa	1 μM	0,3 μM	0,1 μM	
1	0,3	0,0025 – 0,0032	0,0036 – 0,0043	37 - 42	18 - 38	21 - 36	Grado 5 con 24,5 mg/kg
2	2,5	0,0019 – 0,0040	0,039 - 0,104	31 - 49	17 - 32	16 - 21	Grado 5 con 50 mg/kg
3	0,5	< 0,019	< 0,019	34	37	31	nd
4	0,6	nd	nd	nd	nd	nd	nd
5	0,7	0,03	0,005 – 0,01	32	nd	nd	Grado 5 con 25 mg/kg
6	0,8	0,017 – 0,02	nd	28	nd	nd	Grado 5 con 50 mg/kg
7	2.0	0,3 – 0,5	nd	nd	nd	nd	nd
8	0,8	nd	nd	nd	nd	nd	nd
9	3,5	nd	nd	nd	nd	nd	nd

10	np	0,207 – 0,225	nd	36	nd	nd	Grado 5 con 25 mg/kg
11	np	0,4	nd	nd	nd	nd	nd
12	nr	0,32	nd	nd	nd	nd	nd
13	10 (np)	0,03	0,1	31	nd	nd	Grado 5 con 12,5 mg/kg
14	25 (np)	0,01	nd	36	nd	nd	Grado 5 con 25 mg/kg
15	9 (np)	0,03 – 0,06	nd	nd	nd	nd	nd
16	0,5	nd	nd	nd	nd	nd	nd
17	0,8	nd	Nd	nd	nd	nd	nd
18	2,0	nd	Nd	nd	nd	nd	nd
19	0,8	nd	Nd	nd	nd	nd	nd
20	2,0	nd	Nd	nd	nd	nd	nd
21	0,5	nd	Nd	nd	nd	nd	nd

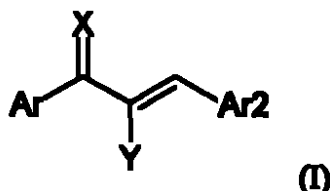
nd : no determinado

np: no pertinente

110
109

REVENDICACIONES

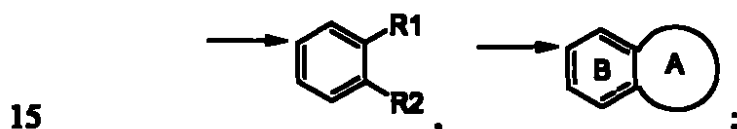
1.- Producto que responde a la formule (I) siguiente:



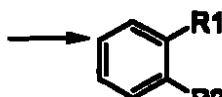
en la que:

- 5 a) Y se elige del grupo formado por halógeno, alquilo lineal con 1 a 7 átomos de carbono, alquilo ramificado con 1 a 7 átomos de carbono, alquilo lineal con 1 a 7 átomos de carbono sustituido, alquilo ramificado con 1 a 7 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, NH₂, NH(R₄), N(R₄)₂, aralquilo, aralquilo sustituido, COOH, COO(R₄), CONH₂,
10 CONH(R₄), CON(R₄)₂, CN, en el que R₄ representa un grupo alquilo o cicloalquilo con 1 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituido, y cuando estén presentes dos R₄, pueden estar enlazados entre sí para formar un ciclo;

- b) Ar₂ se elige del grupo formado por:



en el que :



- 1) cuando Ar₂ es , entonces uno de R₁, R₂ se elige del grupo formado por NH₂, NH₂.HZ, NHC(O)-ácido aminado, NH-(GP); N=(GP); en el que el ácido aminado es preferentemente la serina; en el que GP es un substituyente metabolizable que permita el cambio de grupo funcional:
- 20



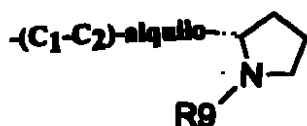
y en el que HZ es un ácido organico o mineral ; et

- el otro de R₁, R₂ se elige del grupo formado por CH₃, C₂H₅, OCH₃,
25 OC₂H₅, SCH₃, NH(R₅), N(R₅)₂, N(R₅)(GP), N(R₅)C(O)-ácido

aminado, en el que R5 representa un grupo alquilo con 1 a 2 átomos de carbono y cuando dos R5 estén presentes, pueden estar enlazados entre sí para formar un ciclo;



- 2) cuando Ar2 es , entonces A es un heterociclo con 5 o 6 eslabones, condensado sobre un ciclo bencénico B, siendo el citado heterociclo A aromático o no-aromático, que comprende 1 o dos heteroátomos, uno de los cuales, al menos, es un átomo de nitrógeno directamente enlazado con B y portador de una cadena lateral R8, en el que R8 se elige del grupo constituido por H, (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo, (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo-OH, (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo-O(con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo, (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo-NH₂, (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo-NH(R7), (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo-N(R7)₂,



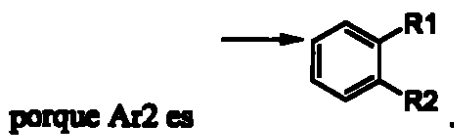
- , en el que R9 se elige entre H, (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo, en el que cada R7 representa independientemente un grupo (con 1 a 3 átomos de carbono)alquilo o (con 3 a 7 átomos de carbono) cicloalquilo, o bien, cuando dos R7 estén presentes, están enlazadas entre sí para formar un heterociclo con 5 eslabones;

- c) X se elige del grupo formado por O, NOH, NO(R3), en el que R3 se elige del grupo formado por H, alquilo lineal con 1 a 7 átomos de carbono, alquilo ramificado con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo, alquilo lineal con 1 a 7 átomos de carbono halogenado, alquilo ramificado con 1 a 7 átomos de carbono halogenado, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo halogenado, aralquilo, aralquilo sustituido; y
- d) Ar se elige del grupo formado por 2,5-dimetoxifenilo, 2,3,4-trimetoxifenilo,

3,4,5-trimetoxifenilo, 2,3,5-trimetoxifenilo, 2,4,5-trimetoxifenilo, 2,3,4,5-tétrametoxifenilo, 3-metoxi-4,5-metilendioxi, 3-metoxi-4,5-etilondioxi, 2-metoxi-4,5-metilendioxi, 2-metoxi-4,5-etilondioxi, 2-metoxi-3,4-metilendioxi, 2-metoxi-3,4-etilondioxi.

- 5 2.- Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es oxígeno.
- 3.- Producto según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque Ar es 3,4,5-trimetoxifenilo o 3-metoxi-4,5-metilendioxi.
- 4.- Producto según las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado porque Y se elige del grupo formado por Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃.

- 10 5.- Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado

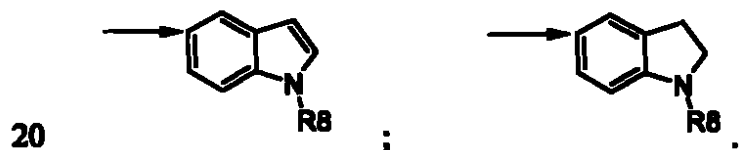


- 6.- Producto según la reivindicación 5, caracterizado porque R1 y R2 se eligen del grupo de combinaciones (R1, R2) constituidas por, respectivamente, (NH₂, OCH₃), (NH₂, OC₂H₅), (NH₂, N(R5)₂), (N(R5)₂, OCH₃), (N(R5)₂, OC₂H₅), (N(R5)₂, NH₂), (OCH₃, NH₂), (OC₂H₅, NH₂).
- 15

- 7.- Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 con 4,



- 8.- Producto según la reivindicación 7, caracterizado porque Ar2 se elige del grupo formado por



- 9.- Producto según la reivindicación 8, caracterizado porque R8 es seleccionado entre los grupos metilo, hidroximetilo o 2-dimetilamino-etilo

- 10.- Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque se se elige del grupo constituido por

- 25 E-3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
E-3-(4-amino-3-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;

- Clorhidrato de E-3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-propenona;
- E-3-(3-amino-4-metoxi-fenil)-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
- E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
- 5 E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
- E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona oxima;
- clorhidrato de E-2-metil-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
- E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
- 10 E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-fenil)-propenona;
- E-2-metil-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metilen-dioxi-fenil)-propenona;
- diclorhidrato del ácido (S)-2,6-diamino-hexanoico {2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida;
- 15 3-(3-[N ω -nitro-L-argininaamido]-4-metoxi-fenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenona;
- clorhidrato del ácido amino-acético-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida,
- clorhidrato del ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-propanoico-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-
- 20 3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida,
- clorhidrato del ácido 1-metil-pirrolidina-2-carboxílico {2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida.

11.- Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque un de R1, R2 es NHC(O)-ácido aminado, y porque el ácido

25 aminado es seleccionado entre los ácidos aminados naturales y los ácidos aminados no-naturales.

12.- Producto según la reivindicación 11, caracterizado porque el ácido aminado se elige entre glicina, lisina, N-metil-prolina, serina, N ω -nitro-arginina, y porque el ácido aminado está en forma énantioméricamente pura, racémica, o

30 enriquecida en un enantiómero.

13.- Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

112
111

caracterizado porque se presente en forma libre o salificada.

14.- Producto según la reivindicación 13, caracterizado porque se presenta en forma salificada.

5 15.- Producto según la reivindicación 14, caracterizado porque la forma salificada es un clorhidrato.

16.- Producto según la reivindicación 12, caracterizado porque se trata del clorhidrato del ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-propanoico {2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propenil]-fenil}-amida.

10 17.- Composición farmacéutica que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18.- Composición farmacéutica según la reivindicación 17, caracterizada porque comprende el producto según la reivindicación 15.

15 19.- Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 con 15, como agente que inhibe la polimerización de la tubulina.

20.- Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para favorecer el desprendimiento de células endoteliales que forman la pared de los vasos que alimentan a un tumor.

20 21.- Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para favorecer una necrosis tumoral.

22.- Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 con 16, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico.

23.- Utilización según la reivindicación 22, en la que el estado patológico es el cancer.

55833
113
112

REQUETE PCT

ST 01035

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 02.12.2002 08:13:40 AM

0	Réserve à l'office récepteur	
0-1	Demande internationale No.	
0-2	Date du dépôt international	
0-3	Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"	
0-4	Formulaire - PCT/RO/101 Requête PCT	
0-4-1	Préparé avec	PCT-EASY Version 2.92 (mis à jour 01.10.2002)
0-5	Pétition Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets	
0-6	Office récepteur (choisi par le déposant)	Institut national de la propriété industrielle (France) (RO/FR)
0-7	Référence du dossier du déposant ou du mandataire	ST 01035
I	Titre de l'invention	1,3-DIARYLPROP-2-EN-1-ONES, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION
II	Déposant	
II-1	Cette personne est :	Déposant seulement
II-2	Déposant pour	Tous les Etats désignés
II-4	Nom	AVENTIS PHARMA S.A.
II-5	Adresse:	20 avenue Raymond Aron F-92160 ANTONY France
II-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
II-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
II-8	No. de téléphone	01 55 71 71 71
II-9	No de télécopieur:	01 47 02 50 14
II-10	Courrier électronique:	www.aventis.com
III-1	Déposant et/ou Inventeur	
III-1-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-1-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	MAILLIET, Patrick
III-1-5	Adresse:	87 rue Dalayrac F-94120 FONTENAY SOUS BOIS France

REQUETE PCT

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 02.12.2002 08:13:40 AM

III-2	Déposant et/ou Inventeur	
III-2-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-2-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	COMBEAU, Cécile
III-2-5	Adresse:	98 rue Boucicaut F-92260 FONTENAY AUX ROSES France
III-3	Déposant et/ou Inventeur	
III-3-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-3-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	BISSERY, Marie-Christine
III-3-5	Adresse:	5 rue Henri Poincaré F-94400 VITRY SUR SEINE France
III-4	Déposant et/ou Inventeur	
III-4-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-4-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	CERRIER, Marie-Pierre
III-4-5	Adresse:	75 avenue Georges Gosnat F-94200 IVRY SUR SEINE France
III-5	Déposant et/ou Inventeur	
III-5-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-5-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	CAULFIELD, Thomas
III-5-5	Adresse:	7 rue Raffet F-75016 PARIS France
III-6	Déposant et/ou Inventeur	
III-6-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-6-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	TIRABOSCHI, Gilles
III-6-5	Adresse:	17 rue Armand Cachat F-91230 MONTGERON France
IV-1	Mandataire ; Représentant commun ou adresse pour la correspondance. La personne nommée ci-dessous est/à été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme	mandataire
IV-1-1	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	LE PENNEC, Magali
IV-1-2	Adresse:	AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets 20 avenue Raymond Aron F-92165 ANTONY CEDEX France
IV-1-3	No. de téléphone	01 55 71 71 57
IV-1-4	No de télécopieur:	01 55 71 72 91
IV-1-5	Courrier électronique:	magali.le-pennec@aventis.com

175
114

V	Désignation d'Etats	
V-1	Brevet régional (d'autres formes de protection ou de traitement, le cas échéant, sont spécifiées entre parenthèses pour les Etats désignés concernés)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW et tout autre Etat qui est un Etat contractant du Protocole de Harare et du PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet eurasién et du PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG et tout autre Etat qui est un Etat membre de l'OAPI et un Etat contractant du PCT
V-2	Brevet national (d'autres formes de protection ou de traitement, le cas échéant, sont spécifiées entre parenthèses pour les Etats désignés concernés)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BE BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Déclaration concernant les désignations de précaution Outre les désignations faites sous les rubriques V-1, V-2 et V-3, le déposant fait aussi, conformément à la règle 4.9.b), toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation(s) indiquée(s) dans la rubrique V-3 ci-dessous. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité sera considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai.	
V-6	Exclusion(s) des désignations de précaution	NEANT
VI-1	Revendication de priorité d'une demande nationale antérieure	
VI-1-1	Date de dépôt	05 décembre 2001 (05.12.2001)
VI-1-2	Numéro	01 15739
VI-1-3	Pays	FR

46
115

VI-2	Réclamation de priorité d'une demande nationale antérieure		
VI-2-1	Date de dépôt	14 novembre 2002 (14.11.2002)	
VI-2-2	Numéro	02 14217	
VI-2-3	Pays	FR	
VII-1	Administration chargée de la recherche internationale choisie	Office européen des brevets (OEB) (ISA/EP)	
VII-2	Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche		
VII-2-1	Date	17 septembre 2002 (17.09.2002)	
VII-2-2	Numéro	FA 612386	
VII-2-3	Pays (ou office régional)	EP	
VIII	Déclarations	Nombre de déclarations	
VIII-1	Déclaration relative à l'identité de l'inventeur	-	
VIII-2	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet	-	
VIII-3	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité de la demande antérieure	-	
VIII-4	Déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)	-	
VIII-5	Déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté	-	
IX	Bordereau	Nombre de feuilles	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-1	Requête (y compris les feuilles pour déclaration)	5	-
IX-2	Description	92	-
IX-3	Revendications	6	-
IX-4	Abrégé	1	EZABST00.TXT
IX-5	Dessins	0	-
IX-7	TOTAL	104	
	Éléments joints	Document(s) papier joint(s)	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-8	Feuille de calcul des taxes	✓	-
IX-11	Copie du pouvoir général	référence n° PG 8849	-
IX-13	Document(s) de priorité	Élément(s) VI-1	-
IX-17	Disquette PCT-EASY	-	Disquette
IX-19	Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé		
IX-20	Langue de dépôt de la demande internationale	français	

11/16

REQUETE PCT

ST 01035

Original (pour PRESENTATION) - imprimé le 02.12.2002 08:13:40 AM

X-1	Signature du déposant, du mandataire ou du représentant commun	
X-1-1	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	LE PENNEC, Magali

RESERVE A L'OFFICE RECEPTEUR

10-1	Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale	
10-2	Dessins:	
10-2-1	Reçus	
10-2-2	non reçus	
10-3	Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale:	
10-4	Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT	
10-5	Administration chargée de la recherche internationale	ISA/EP
10-6	Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche	

RESERVE AU BUREAU INTERNATIONAL

11-1	Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau International	
------	--	--

118
117

PCT (ANNEXE - FEUILLE DE CALCUL DES TAXES)

ST 01035

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 02.12.2002 08:13:40 AM

(Cette feuille ne fait pas partie de la demande internationale ni ne compte comme une feuille de celle-ci)

0	Réservé à l'office récepteur	
0-1	Demande internationale No.	
0-2	Timbre à date de l'office récepteur	
0-4	Formulaire - PCT/RO/101 (Annexe)	
0-4-1	Feuille de calcul des taxes PCT Préparé avec	PCT-EASY Version 2.92 (mis à jour 01.10.2002)
0-8	Référence du dossier du déposant ou du mandataire	ST 01035
2	Déposant	AVENTIS PHARMA S.A.
12	Calcul des taxes prescrites	Montant total des taxes/multiplicateur
12-1	Taxe de transmission T	⇒ 60
12-2-1	Taxe de recherche S	⇒ 945
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	Taxe internationale	
	Taxe de base (30 premières feuilles) b1	444
12-4	Feuilles suivantes	74
12-5	Montant additionnel (X)	10
12-6	Montant total additionnel b2	740
12-7	b1 + b2 = B	1 184
12-8	Taxes de désignation	
	Nombre de désignations indiquées dans la demande internationale	94
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5
12-10	Montant de la taxe de désignation (X)	96
12-11	Montant total des taxes de désignation D	480
12-12	Réduction de taxe PCT-EASY R	-137
12-13	Montant total de la taxe internationale (B+D-R) I	⇒ 1 527
12-17	TOTAL DES TAXES DUES (T+S+I+P)	⇒ 2 532
12-18	Mode de paiement	autorisation de débiter un compte de dépôt
12-20	Instructions concernant le compte de dépôt L'office récepteur:	Institut national de la propriété industrielle (France) (RO/FR)
12-20-1	Autorisation de débiter le total des taxes indiqué ci-dessus..	✓
12-20-2	Autorisation de débiter tout montant manquant - ou de créditer de tout excédent - dans le paiement du total des taxes indiqué ci-dessus..	✓

118

PCT (ANNEXE - FEUILLE DE CALCUL DES TAXES)

ST 01035

Original (pour PRESENTATION) - imprimé le 02.12.2002 08:13:40 AM

12-20-3	Autorisation de débiter le montant de la taxe afférente à l'établissement du document de priorité.	✓
12-21	Compte de dépôt No.	126
12-22	Date	02 décembre 2002 (02.12.2002)
12-23	Nom et signature	LE PENNEC, Magali 

MESSAGES DE VALIDATION ET REMARQUES

13-1-1	Remarques du déposant	DEPOT INDE : BLACK BOX
13-2-2	Messages de validation Etats	Vert? Il est possible d'effectuer davantage de désignations. Les Etats suivants n'ont pas été désignés: US. Prière de vérifier.
13-2-7	Messages de validation Bordereau	Vert? La demande internationale ne contient pas de dessins. Prière de vérifier.
		Vert? Priorité 2: Le document de priorité n'est pas joint. (Le déposant doit le fournir dans un délai de 16 mois à compter de la date de priorité la plus ancienne revendiquée)
13-2-9	Messages de validation Paiement	Vert? Prière de vérifier que vous avez bien un compte de dépôt auprès de l'office récepteur.
13-2-10	Messages de validation Annoter	Vert? Toutes les indications qui peuvent être faites dans le formulaire de requête sont expressément prévues par le logiciel. Prière de confirmer la validité d'indications supplémentaires.

120
119

FEUILLE D'INFORMATION PCT-EASY

(Réservé au déposant, NE PAS présenter cette feuille avec la demande internationale)

MESSAGES DE VALIDATION

Vert?	Etats Il est possible d'effectuer davantage de désignations. Les Etats suivants n'ont pas été désignés: US. Prière de vérifier.
Vert? Vert?	Bordereau La demande internationale ne contient pas de dessins. Prière de vérifier. Priorité 2: Le document de priorité n'est pas joint. (Le déposant doit le fournir dans un délai de 18 mois à compter de la date de priorité la plus ancienne revendiquée)
Vert?	Paiement Prière de vérifier que vous avez bien un compte de dépôt auprès de l'office récepteur.
Vert?	Annoter Toutes les indications qui peuvent être faites dans le formulaire de requête sont expressément prévues par le logiciel. Prière de confirmer la validité d'indications supplémentaires.

Avant de présenter la demande internationale, prière de soigneusement vérifier que :

- toutes les informations contenues dans l'imprimé du formulaire de requête sont exactes
- Le cadre n° X de la requête et point 12-23 de l'Annexe ont été signés.
- tous les éléments de la demande internationale indiqués dans les Cadres N°VIII et IX de la requête sont joints; et,
- La disquette contenant le fichier zip PCT-EASY de la demande internationale est incluse et est clairement étiquetée "PCT-EASY", mentionnant la référence du dossier du déposant ou du mandataire, ainsi que le nom du premier déposant.

ATTENTION

Veillez NE PAS modifier les indications sur le formulaire de requête imprimé. La demande internationale PCT-EASY correspondante a été sécurisée. Si vous constatez une erreur ou omission à ce stade de l'opération, ouvrez à nouveau le formulaire précédemment sauvegardé, effectuez les modifications et préparez pour soumettre à nouveau. Finalement, vous devez enregistrer à nouveau le formulaire ainsi sauvegardé et modifié sur une NOUVELLE disquette vierge. Le formulaire imprimé ainsi que la disquette précédemment créés doivent être détruits afin d'éviter qu'ils ne soient réexpédiés par erreur à l'Office récepteur.

1,3-Diarylprop-2-èn-1-ones et dérivés, compositions les contenant, procédé de fabrication et utilisation.
La présente invention concerne notamment de nouvelles 1,3-diarylprop-2-èn-1-ones substituées ayant
une activité thérapeutique, utilisables en particulier en oncologie.

1/2
120

122
121

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

**(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI**

**(43) Fecha de Publicación Internacional
12 Junio 2003 (12.06.2003)**

PCT

**(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/048106 A2**

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 225/22
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/FR02/04143
(22) Fecha de Presentación Internacional: 3 Diciembre 2002 (03.12.2002)
(25) Idioma de Presentación: Francés
(26) Idioma de Publicación: Francés
(30) Datos de Prioridad:
01/15739 5 Diciembre 2001 (05.12.2001) FR
02/14217 14 Noviembre 2002 (14.11.2002) FR

**(71) Solicitante: AVENTIS PHARMA S.A. (FR/FR); 20 avenida Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).**

**(72) Inventores: MAILLIET, Patrick; 87, rue Dalayrac, F-94120, Fontenay-sous-
Bois (FR); COMBEAU, Cécile, 98, rue Boucicaut, F-92260, Fontenay-aux-
Roses (FR); BISSERY, Marie-Christine; 5, rue Henri Poincaré, F-94400
Vitry-sur-Seine (FR); CHERRIER, Marie-Pierre, 75, avenida Georges Gosnat,
F-94200 Ivry-sur-Seine (FR); CAULFIELD, Thomas; 7, rue Raffet, F-75016
Paris (FR); TIRABOSCHI, Gilles; 17, rue Armand Cachat, F-91230
Montgeron (FR).**

**(74) Agente: LE PENNEC, Magali, Aventis Pharma S.A., Dirección de Patentes ,
20 avenida Raymond Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).**

**(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW**

**(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)**

Publicada:

- sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicada ante el recibo de este reporte.
-

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: 1,3-DIARILPROP-2-EN-1-ONAS, COMPOSICIONES QUE LAS CONTIENEN Y SU UTILIZACIÓN

(57) Extracto: La invención concierne con 1,3-diarilprop-2-en-onas y derivados, composiciones que las contienen y su utilización. La invención concierne en particular con novedosos 1,3-diarilprop-2-1-Onas que tienen actividad terapéutica para el uso particular en oncología.

124
123

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 44,327
FECHA : JUNIO 3 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04052091 00000000 Folios: 124
Fecha (RRB): 2004-06-03 16:57:06
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21112277	03/06/2004	1,688,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref.: 55833

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

570
123
124

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04052091 00000000 Folios: 124
Fecha (AMD): 2004-06-03 16:57:06
Trámite : 011 OCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. - Descripción de la invención. - Dibujos de ser estos pertinentes. - Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. - Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. - Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. - Representación gráfica del esquema de trazado - Comprobante de pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()

Firma Responsable.

Clara M. Nueva

Fecha:

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA S.A.

Oficio N° C-387

ASUNTO:

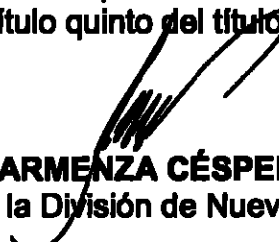
Radicación N°	04-52091
Solicitud internacional	PCT/FR02/04143
Fecha inicio fase nacional	05/07/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
06 AGO. 2004
202044