

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 006 988**

51 Int. Cl.:

C07D 307/32 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2021** **PCT/EP2021/075104**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2022** **WO22053679**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2021** **E 21777302 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2024** **EP 4211123**

54 Título: **Ésteres de ácido ascórbico antitumorales**

30 Prioridad:

14.09.2020 EP 20382804

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2025

73 Titular/es:

SUIGENERIS FARMACOSMETICS, S.L. (100.00%)
C. Tuset, 34
08006 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

ROYO BARGUÉS, TERESA;
FALL DIOP, YAGAMARE;
GÓMEZ PACIOS, MARÍA GENEROSA DE LOS
ÁNGELES;
SANTALLA GARCIA, HUGO;
GARRIDO FERNANDEZ, FATIMA;
KURZ, GUIDO y
RÚBIES ROYO, MARÍA

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 3 006 988 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ésteres de ácido ascórbico antitumorales

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere al campo de los compuestos antineoplásicos, en particular a ésteres de ácido ascórbico antitumorales y a composiciones antitumorales que comprenden dichos ésteres. La invención también se refiere al uso de dichos ésteres y dichas composiciones para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

10

Estado de la técnica

El cáncer es un grupo de enfermedades que implican un crecimiento celular anormal con el potencial de invadir o extenderse a otras partes del cuerpo. En la actualidad, hay pocas opciones eficaces para el tratamiento de muchos tipos de cáncer comunes. El transcurso del tratamiento para un individuo determinado depende del diagnóstico, la etapa de desarrollo de la enfermedad y factores tales como la edad, el sexo y el estado de salud general del paciente. Las opciones más convencionales de tratamiento del cáncer son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Cada una de estas terapias tiene diversos grados de eficacia y va acompañada de múltiples efectos secundarios. Estos efectos secundarios, junto con la resistencia a múltiples fármacos ya descubierta para la quimioterapia tradicional, han generado la necesidad urgente de nuevos enfoques terapéuticos o fármacos contra el cáncer.

Un tipo de cáncer particularmente mortal es el cáncer de páncreas. Este tipo de cáncer es un crecimiento maligno del páncreas que ocurre principalmente en las células de los conductos pancreáticos. Esta enfermedad es la novena forma más común de cáncer, sin embargo, es la cuarta y quinta causa principal de muerte por cáncer en hombres y mujeres, respectivamente. El cáncer de páncreas casi siempre es mortal, con una tasa de supervivencia a cinco años inferior al 3 %.

Los procedimientos de tratamiento actuales disponibles para el cáncer de páncreas no han llevado a una cura, ni a una mejora sustancial del tiempo de supervivencia. La resección quirúrgica ha sido la única modalidad que ofrece una posibilidad de supervivencia. Sin embargo, debido a la gran carga tumoral, solo del 10 % al 25 % de los pacientes son candidatos a la "resección curativa". Para aquellos pacientes que se someten a un tratamiento quirúrgico, la tasa de supervivencia a cinco años sigue siendo baja, con un promedio de tan solo aproximadamente un 10 %. Por lo tanto, el cáncer de páncreas es uno de los tipos de cáncer en donde existe una mayor necesidad de desarrollo de terapias eficaces.

35

Una molécula que ha sido reconocida desde hace tiempo como potencial agente contra el cáncer es el ácido ascórbico, también conocido como vitamina C. Sin embargo, el ácido ascórbico presenta una biodisponibilidad muy limitada y se ha demostrado que induce en algunas condiciones nefropatía aguda por oxalato.

Para superar las limitaciones del uso del ácido ascórbico como molécula contra el cáncer, en los últimos años se han desarrollado una serie de nuevos derivados del ácido ascórbico mediante la modificación de sus grupos hidroxilo. Entre ellos, ésteres de ácidos grasos del ácido ascórbico, el palmitato de ascorbilo y el estearato de ascorbilo, han atraído un interés considerable como compuestos contra el cáncer debido a su naturaleza lipófila y su fácil paso a través de las membranas celulares y la barrera hematoencefálica.

45

Sin embargo, los ésteres de ácidos grasos de ascorbilo presentan varios inconvenientes como resultado de su alta hidrofobicidad. En particular, son muy difíciles de manejar y disolver para obtener composiciones líquidas homogéneas que puedan administrarse fácilmente a los pacientes.

Por lo tanto, a pesar de los esfuerzos realizados hasta el momento, sigue existiendo la necesidad de compuestos con alta actividad antitumoral que sean fáciles de manejar y administrar a los pacientes.

Resumen de la invención

Los presentes inventores han desarrollado varios ésteres de ácido ascórbico capaces de inhibir el crecimiento de células cancerosas.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que la esterificación del ácido ascórbico con un grupo que comprende un cicloalquilo unido a una cadena de carbono alquílica da como resultado compuestos con un grado moderado de hidrofobicidad que presentan una potente actividad inhibidora del cáncer.

60

Tal como se muestra en los ejemplos que siguen a continuación, los compuestos proporcionados en el presente documento son eficaces para inhibir el crecimiento de células cancerosas de varios orígenes, tales como células de

cáncer de páncreas, células de melanoma, células de cáncer de colon o células de cáncer gástrico. De manera destacable, los compuestos de la invención también son eficaces cuando se aplican a líneas celulares metastásicas, lo que es indicativo de su capacidad para tratar cánceres en estadios avanzados.

- 5 Los compuestos de la invención son altamente específicos, y son capaces de dirigirse específicamente a las células cancerosas. Esto es, los compuestos son capaces de discriminar entre células normales y células cancerosas. Esto significa un gran avance en el campo del tratamiento del cáncer, ya que la mayoría de los efectos secundarios de las terapias actuales contra el cáncer se deben a la falta de especificidad de los compuestos antitumorales. Esta especificidad hacia las células cancerosas también explica los datos experimentales proporcionados a continuación, que respaldan la no toxicidad de dichos compuestos cuando se administran a células primarias humanas (véase la figura 13).

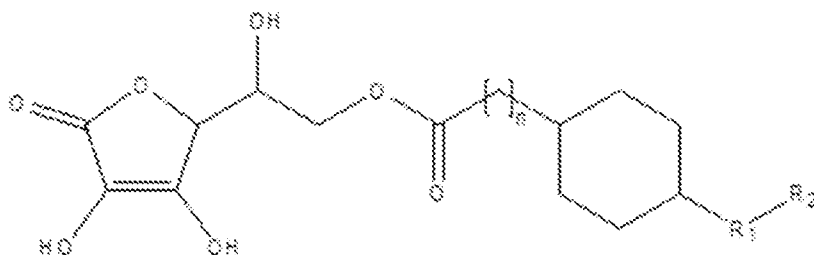
Estas propiedades hacen que los compuestos de fórmula (I) de la invención sean adecuados para el tratamiento del cáncer.

- 15 Es importante destacar que los compuestos proporcionados en el presente documento, a pesar de comprender cadenas de carbono alquílicas, muestran una hidrofobicidad moderada que facilita su solubilidad y estabilidad en solución, lo que facilita enormemente su formulación y uso en la clínica.

- 20 La combinación de propiedades fisicoquímicas y actividad biológica de los compuestos de la invención los convierte en una importante alternativa farmacológica en el tratamiento de tumores aún prácticamente incurables, como los tumores pancreáticos.

- Así pues, en un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este o una mezcla de estereoisómeros:

(I)



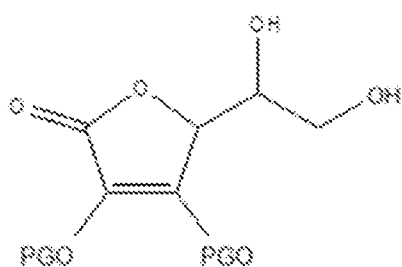
en donde n es un número entero de 0 a 10; R₁ es un birradical seleccionado entre el grupo que consiste en CH₂, O, NH y S; y R₂ es un radical alquilo (C₃-C₁₅).

- 35 En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto definido en el primer aspecto con al menos un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

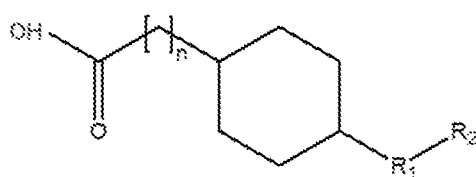
- En un tercer aspecto, la invención proporciona el compuesto definido en el primer aspecto, o la composición farmacéutica definida en el segundo aspecto, para su uso como medicamento.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona el compuesto definido en el primer aspecto, o la composición farmacéutica definida en el segundo aspecto, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neoplásica.

- 45 En un quinto aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) definido en el primer aspecto, que comprende a) someter un compuesto de fórmula (II) a una reacción de esterificación con un compuesto de fórmula (III), y b) desproteger el compuesto resultante de (a), en donde n es un número entero de 0 a 10; R₁ es un birradical seleccionado entre el grupo que consiste en CH₂, O, NH y S; R₂ es un radical alquilo (C₃-C₁₅); y PG es un grupo protector de hidroxilo.



(II)



(III)

Breve descripción de los dibujos

25 La figura 1 es un diagrama de barras que muestra el efecto inhibitor de varios compuestos de la invención a cuatro concentraciones diferentes (primera columna desde la izquierda: 0,1 mM; segunda columna desde la izquierda: 0,2 mM; tercera columna desde la izquierda: 0,25 mM; y cuarta columna desde la izquierda: 0,3 mM) sobre el crecimiento de células de melanoma primario humano IGR39 en comparación con células tratadas de forma simulada. El eje y representa el número de células después de 72 h de tratamiento como porcentaje del número de células tratadas de forma simulada, al que se le otorga un valor del 100 %. La estructura de los compuestos Ia, Ib e Ic se proporciona a continuación.

La figura 2 es un diagrama de barras que muestra el efecto inhibitor de varios compuestos de la invención sobre el crecimiento de células de melanoma metastásico humano IGR37 en comparación con células tratadas de forma simulada. La descripción anterior de la figura 1 con respecto a las columnas, los compuestos y el eje y se aplica igualmente a esta figura.

La figura 3 es un diagrama de barras que muestra el efecto inhibitor de varios compuestos de la invención sobre el crecimiento de células de melanoma primario humano MW115 en comparación con células tratadas de forma simulada. La descripción anterior de la figura 1 con respecto a las columnas, los compuestos y el eje y se aplica igualmente a esta figura.

La figura 4 es un diagrama de barras que muestra el efecto inhibitor de varios compuestos de la invención sobre el crecimiento de células de melanoma metastásico humano MW266.4 en comparación con células tratadas de forma simulada. La descripción anterior de la figura 1 con respecto a las columnas, los compuestos y el eje y se aplica igualmente a esta figura.

La figura 5 es un diagrama de barras que muestra el efecto inhibitor de varios compuestos de la invención sobre el crecimiento de células de cáncer de colon humano DLD1 en comparación con células tratadas de forma simulada. La descripción anterior de la figura 1 con respecto a las columnas, los compuestos y el eje y se aplica igualmente a esta figura.

La figura 6 es un diagrama de barras que muestra el efecto inhibitor de varios compuestos de la invención sobre el crecimiento de células de cáncer de colon humano SW480 en comparación con células tratadas de forma simulada. La descripción anterior de la figura 1 con respecto a las columnas, los compuestos y el eje y se aplica igualmente a esta figura.

La figura 7 es un diagrama de barras que muestra el efecto inhibitor de varios compuestos de la invención sobre el crecimiento de células de cáncer de colon humano HCT116 en comparación con células tratadas de forma simulada. La descripción anterior de la figura 1 con respecto a las columnas, los compuestos y el eje y se aplica igualmente a esta figura.

La figura 8 es un diagrama de barras que muestra el efecto inhibitor de varios compuestos de la invención sobre el crecimiento de células de cáncer gástrico humano NUG-C4 en comparación con células tratadas de forma simulada. La descripción anterior de la figura 1 con respecto a las columnas, los compuestos y el eje y se aplica igualmente a esta figura.

5

La figura 9 es un diagrama de barras que muestra el efecto inhibitor de varios compuestos de la invención sobre el crecimiento de células de cáncer de pulmón humano COLO668 en comparación con células tratadas de forma simulada. La descripción anterior de la figura 1 con respecto a las columnas, los compuestos y el eje y se aplica igualmente a esta figura.

10

La figura 10 es un diagrama de barras que muestra el efecto inhibitor de varios compuestos de la invención sobre el crecimiento de células de cáncer de páncreas humano BXPC3 en comparación con células tratadas de forma simulada. La descripción anterior de la figura 1 con respecto a las columnas, los compuestos y el eje y se aplica igualmente a esta figura.

15

La figura 11 es un diagrama de barras que muestra el efecto inhibitor de varios compuestos de la invención sobre el crecimiento de células de cáncer de páncreas humano CAPAN2 en comparación con células tratadas de forma simulada. La descripción anterior de la figura 1 con respecto a las columnas, los compuestos y el eje y se aplica igualmente a esta figura.

20

La figura 12 es un diagrama de barras que muestra el efecto inhibitor de varios compuestos de la invención sobre el crecimiento de células de cáncer de páncreas humano RWP1 en comparación con células tratadas de forma simulada. La descripción anterior de la figura 1 con respecto a las columnas, los compuestos y el eje y se aplica igualmente a esta figura.

25

La figura 13 es un diagrama de barras que muestra el efecto inhibitor de varios compuestos de la invención sobre el crecimiento de células endoteliales vasculares primarias humanas en comparación con células tratadas de forma simulada. La descripción anterior de la figura 1 con respecto a las columnas, los compuestos y el eje y se aplica igualmente a esta figura.

30

Descripción detallada de la invención

Todos los términos y expresiones usados en la presente solicitud, a menos que se indique de otro modo, se entenderán en su significado habitual como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas para determinados

35

Tal como se usa en el presente documento, los artículos indefinidos "un", "uno" y "una" son sinónimos de "al menos un", "al menos uno", "al menos una", "uno o más" o "una o más". A menos que se indique otra cosa, los artículos definidos usados en el presente documento, tales como "el" o "la" incluyen también el plural del nombre.

40

Tal como se ha descrito anteriormente, la presente invención proporciona ésteres de ácido ascórbico de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o un estereoisómero de estos o una mezcla de estereoisómeros, con

45

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable", cuando se refiere al compuesto de la invención, se refiere a aquellas sales que, dentro del ámbito del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales no humanos sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas son las sales con el grupo amino o tiol formado con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos utilizados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

60

Los compuestos mencionados tienen centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros individuales de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento, y mezclas de estos, se consideran dentro del alcance de la presente invención. Así pues, cualquier compuesto dado al que se hace referencia en el presente documento pretende representar uno cualquiera de un racemato, una o más formas estereoisoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de estos.

En la presente invención, el término "alquilo" abarca cadenas hidrocarbonadas tanto lineales como ramificadas. En una realización particular, opcionalmente, junto con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, "alquilo" se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales.

Ejemplos ilustrativos no limitantes de "alquilo" son: metilo (C_1), etilo (C_2), propilo (C_3), isopropilo (C_3), isobutilo (C_4), sec-butilo (C_4), *tert*-butilo (C_4), pentilo (C_5), hexilo (C_6), heptilo (C_7), octilo (C_8), nonilo (C_9), y decilo (C_{10}), entre otros.

En una realización particular del primer aspecto, opcionalmente junto con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, n es de 0 a 10, de 1 a 5, o de 2 a 3. En otra realización aún más particular, n es 1 o, alternativamente, n es 2.

En otra realización particular del primer aspecto, opcionalmente junto con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, R_1 es CH_2 u O. Tal como se muestra en los ejemplos que siguen a continuación, los compuestos en donde R_1 es CH_2 son particularmente ventajosos en el tratamiento del cáncer.

En otra realización particular del primer aspecto, opcionalmente junto con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_4 - C_{12}), alquilo (C_4 - C_9), alquilo (C_5 - C_8) o alquilo (C_5 - C_7). En otra realización aún más particular, R_2 es alquilo (C_5).

En otra realización particular del primer aspecto, opcionalmente junto con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, n es 2; R_1 se selecciona de entre el grupo que consiste en CH_2 , O, NH y S; y R_2 es alquilo (C_3 - C_{15}).

En otra realización particular del primer aspecto, opcionalmente junto con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, n es 2, R_1 es CH_2 , y R_2 es alquilo (C_5). En otra realización particular, n es 2, R_1 es O, y R_2 es alquilo (C_5). En otra realización particular más, n es 2, R_1 es O, y R_2 es alquilo (C_8). En otra realización particular más, n es 0, R_1 es O, y R_2 es alquilo (C_5).

Los compuestos más preferentes son los seleccionados en la tabla 1:

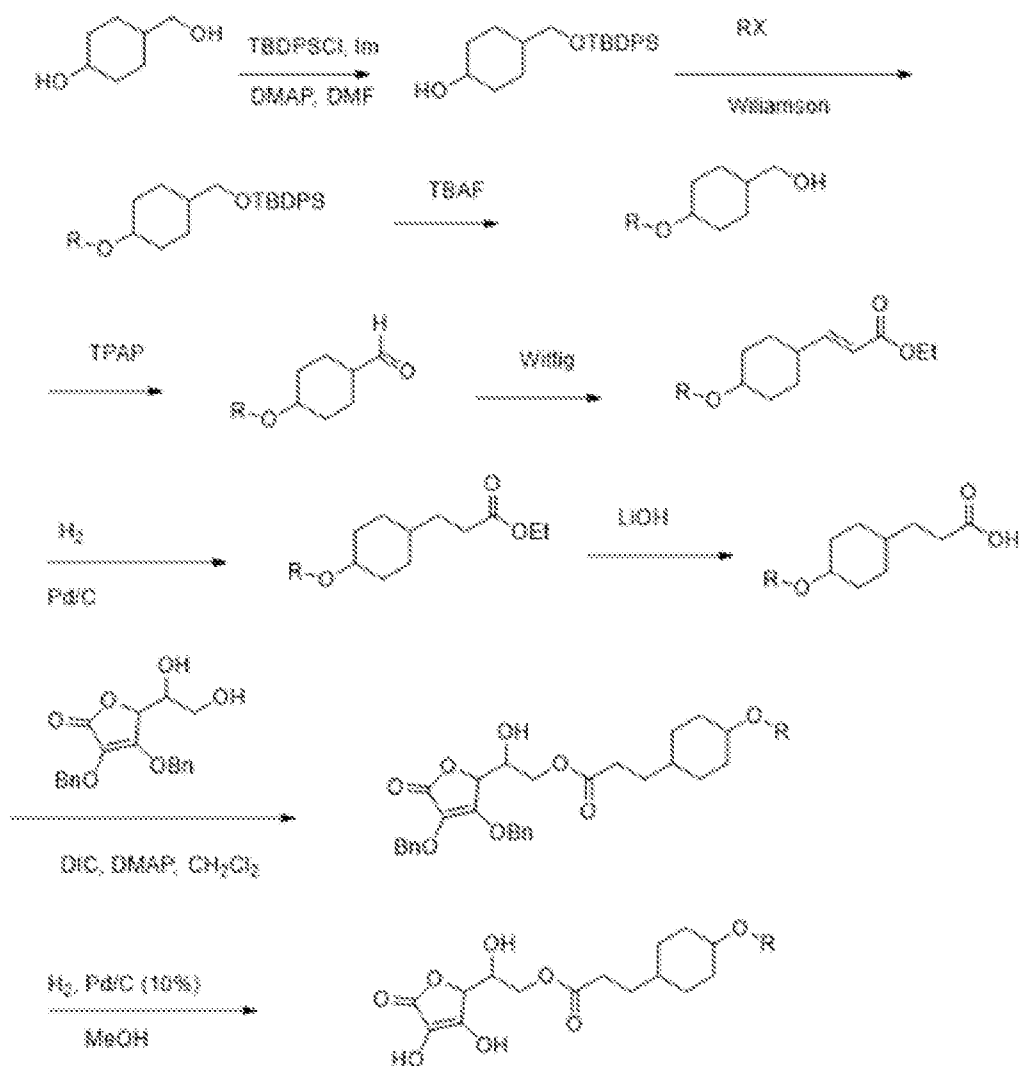
Tabla 1

Compuesto (I)	R_1	R_2	n
I _a	O	alquilo (C_5)	2
I _b	CH_2	alquilo (C_5)	2
I _c	O	alquilo (C_8)	2
I _d	O	alquilo (C_5)	0
I _e	O	alquilo (C_5)	1
I _f	CH_2	alquilo (C_5)	1

Los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente de manera flexible a partir de reactivos comerciales mediante una variedad de métodos.

El Esquema I ilustra una realización particular del procedimiento para la preparación de compuestos simétricos de fórmula (I):

Esquema I:



En el esquema anterior, R es un radical alquilo (C₃-C₁₅).

La preparación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar a partir del compuesto original, que contiene un resto básico (NH, SH, OH), mediante métodos químicos convencionales. Por lo general, dichas sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido farmacéuticamente aceptable apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ellos.

Tal como se divulgado anteriormente, la invención también proporciona, en un segundo aspecto, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención con al menos un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "composición farmacéutica" engloba tanto las composiciones destinadas a humanos como las composiciones para otros mamíferos no humanos (es decir, composiciones veterinarias).

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad del compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo, o para el alivio en cierta medida, de uno o más de los síntomas de la enfermedad que se está tratando (es decir, el cáncer). La dosis particular del compuesto administrado de acuerdo con la presente invención se determinará, por supuesto, según las circunstancias particulares que rodean el caso, incluido el compuesto administrado, la vía de administración, la afección particular que se está tratando y consideraciones similares.

La expresión "excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a materiales, composiciones o vehículos farmacéuticamente aceptables. Cada componente debe ser farmacéuticamente aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica. También debe ser adecuado para su uso en contacto con tejidos u órganos de seres humanos y animales no humanos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados son disolventes, medios de dispersión, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares. Excepto en la medida en que cualquier medio excipiente convencional sea incompatible con una sustancia o sus derivados, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseable o la interacción de otro modo de forma perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéutica, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención.

Las cantidades relativas del principio activo, el excipiente farmacéuticamente aceptable y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica de la invención variarán dependiendo de la identidad, el tamaño y/o el estado del sujeto tratado y, adicionalmente, dependiendo de la vía por la que ha de administrarse la composición.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la fabricación de composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, diluyentes inertes, agentes de dispersión y/o granulación, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes lubricantes y/o aceites. Excipientes tales como agentes colorantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes y aromatizantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la invención pueden presentarse en cualquier forma farmacéutica, por ejemplo, sólida o líquida, y pueden administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo, oral, parenteral, rectal, tópica, intranasal o sublingual, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma farmacéutica deseada, por ejemplo, formulaciones tópicas (pomada, cremas, lipogel, hidrogel, etc.), colirios, pulverizadores en aerosol, soluciones inyectables, bombas osmóticas, etc.

Diluyentes ilustrativos incluyen, pero sin limitación, carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, lactosa fosfato de sodio, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo y combinaciones de estos.

Agentes de dispersión y/o granulación ilustrativos incluyen, pero sin limitación, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de tapioca, glicolato sódico de almidón, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, agar, bentonita, celulosa y productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilalmidón sódico (glicolato sódico de almidón), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa de calcio, silicato de aluminio y magnesio (Veegum), laurilsulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario y combinaciones de estos.

Agentes aglutinantes ilustrativos incluyen, pero sin limitación, almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón); gelatina; azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol); gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, goma arábica, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscara de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona), silicato de aluminio y magnesio (Veegum) y arabogalactano de alerce); alginatos; óxido de polietileno; polietilenglicol; sales de calcio inorgánicas; ácido silícico; polimetacrilatos; ceras; agua; alcohol; y combinaciones de estos.

Conservantes ilustrativos pueden incluir antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes alcohólicos, conservantes ácidos y otros conservantes. Antioxidantes ilustrativos incluyen, pero sin limitación, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, oleato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sulfito de sodio. Agentes quelantes ilustrativos incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), monohidrato de ácido cítrico, edetato disódico, edetato dipotásico, ácido edético, ácido fumárico, ácido málico, ácido fosfórico, edetato de sodio, ácido tartárico y edetato trisódico.

- Agentes tamponantes ilustrativos incluyen, pero sin limitación, soluciones de tampón citrato, soluciones de tampón acetato, soluciones de tampón fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glucobionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato cálcico, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio tribásico, fosfato de hidróxido de calcio, acetato de potasio, cloruro potásico, gluconato de potasio, mezclas potásicas, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido alginico, agua apirógena, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico o combinaciones de estos.
- Agentes lubricantes ilustrativos incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, laurilsulfato de magnesio, laurilsulfato de sodio y combinaciones de estos.
- Tal como se ha descrito anteriormente, un tercer aspecto de la invención proporciona el compuesto o la composición farmacéutica de la invención para su uso como medicamento.
- Tal como se ha descrito anteriormente, en un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el compuesto o la composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neoplásica.
- Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los compuestos de la invención se dirigen específicamente a las células cancerosas debido a los cambios metabólicos que se producen en estas células. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de cualquier tipo de cáncer, incluidos tumores no sólidos, tal como la leucemia.
- El término o la expresión "que trata", "para tratar" o "tratamiento", incluyen sin limitación restringir, ralentizar, detener, reducir, mejorar o revertir el avance o gravedad de un síntoma, manifestación clínica, trastorno, afección o enfermedad existente. Un tratamiento puede aplicarse o administrarse terapéuticamente.
- El término o la expresión "que previene", "para prevenir" o "prevención", incluye sin limitación disminuir, reducir o mejorar el riesgo de un síntoma, manifestación clínica, trastorno, afección o enfermedad y proteger a un sujeto de un síntoma, manifestación clínica, trastorno, afección o enfermedad existente. Una prevención puede aplicarse o administrarse profilácticamente.
- Este aspecto también puede formularse como el uso del compuesto o la composición farmacéutica de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad neoplásica. Este aspecto también puede formularse como un método para tratar o prevenir una enfermedad neoplásica, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención junto con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesite.
- Tal como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad neoplásica" se refiere a cánceres de cualquier tipo y origen y estadios precursores de estos. Ejemplos ilustrativos no limitantes de enfermedades neoplásicas que se pueden tratar con el compuesto, el conjugado y la composición farmacéutica de la invención incluyen, pero sin limitación, papilomas, adenomas, lipomas, osteomas, miomas, angiomas, nevus, teratomas maduros, carcinomas, sarcomas, teratomas inmaduros, melanoma, mieloma, leucemia, linfoma de Hodgkin, basalioma, espolioma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de pulmón, cáncer de bronquios, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de esófago, hepatocarcinoma, cáncer de cabeza y cuello, etc. La expresión "enfermedad neoplásica" pretende abarcar tanto tumores primarios como tumores metastásicos.
- En una realización particular del cuarto aspecto, opcionalmente, junto con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, la enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de colon, cáncer gástrico y cáncer de pulmón. De manera más particular, la enfermedad neoplásica es el cáncer de páncreas.
- Los compuestos de la presente invención se pueden usar de la misma manera que otros agentes quimioterapéuticos conocidos. Asimismo, estos se pueden usar solos o en combinación con otros agentes contra el cáncer adecuados. Ejemplos de agentes contra el cáncer incluyen, pero se limitan a estos, agentes quimioterapéuticos, agentes inhibidores del crecimiento, agentes citotóxicos, agentes utilizados en radioterapia, agentes antiangiogénicos, agentes antilinfangiogénicos, agentes apoptóticos, agentes antitubulina y otros agentes para tratar el cáncer, tales como anticuerpos anti HER-2, anticuerpos anti-CD20, un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo, un inhibidor de tirosina cinasa), Un inhibidor de HER1/EGFR (por ejemplo, erlotinib (Tarceva™), inhibidores de factores de crecimiento derivados de plaquetas (por ejemplo, Gleevec™ (mesilato de imatinib)), un inhibidor de COX-2 (por ejemplo, celecoxib), interferones, citocinas, antagonistas (por ejemplo, anticuerpos

neutralizantes) que se unen a una o más de las siguientes dianas, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR beta, BlyS, APRIL, BCMA VEGF, o receptores de VEGF, TRAIL/Apo2 y otros agentes químicos bioactivos y orgánicos, etc. Combinaciones de estos también se incluyen en la invención.

- 5 Tal como se ha descrito anteriormente, en un quinto aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) definido en el primer aspecto.

Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo se pueden encontrar en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", capítulo 2, "Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols", John Wiley & Sons, Inc., 1999, págs. 17-245. Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tales como los éteres de fenilmetilo y trietilo, así como los éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirano, éteres de trialkilo, tal como el *tert*-butildimetilsililo (TBS), *tert*-butildifenilo (TBDPS), éteres de alilo y ésteres de bencilo.

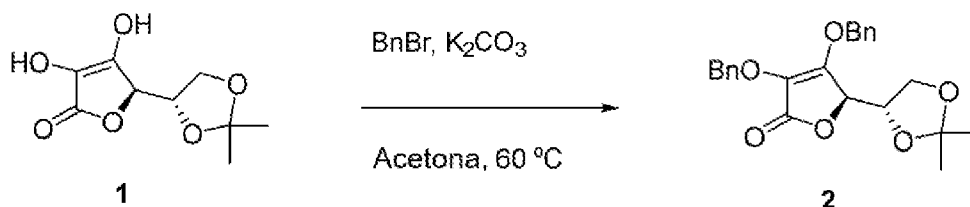
- 15 En una realización particular del quinto aspecto, opcionalmente, junto con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, el grupo protector (PG) es éster bencílico.

La introducción y eliminación del grupo protector se puede realizar mediante métodos conocidos en la técnica (véase T. W. Greene *et al.*) Las condiciones específicas dependen del grupo protector utilizado. En una aplicación particular, cuando se usa un grupo Bn, este se puede introducir mediante reacción con bromuro de bencilo en presencia de un disolvente adecuado. La desprotección puede tener lugar mediante reacción con Pd/C en metanol.

A lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprender", y variaciones de esta palabra, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Asimismo, la palabra "comprender" engloba el caso de "consistir en". Objetos adicionales, ventajas y características de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras examinar la descripción o pueden aprenderse poniendo en práctica la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración y estos no pretenden ser limitantes de la presente invención. Los signos de referencia relacionados con los dibujos y puestos entre paréntesis en una reivindicación, son únicamente para intentar aumentar la inteligibilidad de la reivindicación y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la reivindicación. Asimismo, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferentes descritas en el presente documento.

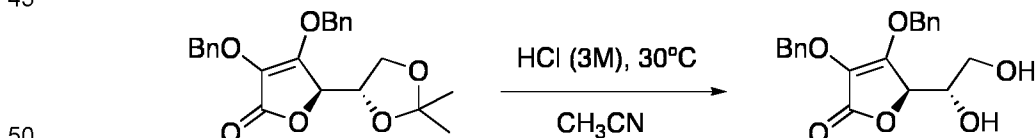
Ejemplos

- 35 Ejemplo 1: Preparación de (R)-3,4-bis(benciloxi)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)furan-2(5H)-ona (Compuesto 2)



El compuesto **1** (5,55 g, 25,6 mmol) y polvo de K_2CO_3 (10,6 g, 77 mmol) se suspendieron en acetona (80 ml). Después del reflujo (60 °C), se añadió bromuro de bencilo (mg, mmol) y la mezcla se dejó en reflujo durante otras 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (20 %), para dar el compuesto **2** (8,14 g, 80 %). Compuesto **2**: Aceite incoloro, Rf: 0,67 (70 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 1763, 1677, 1316, 1213, 1148, 1068. EM (ESI) [m/z , (%)]: 419,14 ($M^+ + Na$, 13), 397,16 ($M^+ + 1$, 100). EMAR (ESI): 397,1646 calculado para $C_{23}H_{25}O_6$ y hallado 397,1651.

- 45 Ejemplo 2: Preparación de (R)-3,4-bis(benciloxi)-5-((S)-1,2-dihidroxietil)furan-2(5H)-ona (Compuesto 3)



El compuesto **2** (5,9 g, 14,9 mmol) se disolvió en CH_3CN (240 ml), después se añadió la solución acuosa de HCl 3 M (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 30 °C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de

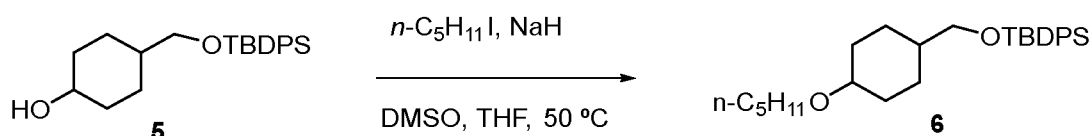
etilo-hexano (60 %), para dar el compuesto **(3)** (5,2 g, 98 %). Compuesto **3**: Aceite incoloro, Rf: 0,17 (70 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3391, 2925, 1748, 1666, 1317, 1152, 1067, 697. EM (ESI) [m/z , (%)]: 379,11 ($M^+ + \text{Na}$, 5), 357,13 ($M^+ + 1$, 100). EMAR (ESI): 357,1333 calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_6$ y hallado 357,1333.

5 Ejemplo 3. Preparación de 4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclohexan-1-ol (Compuesto 5)



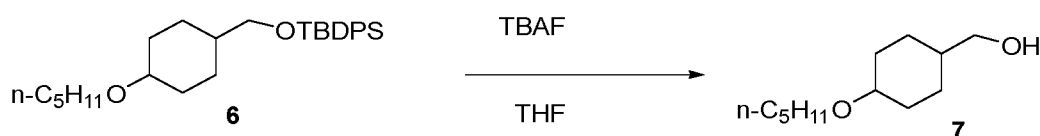
A una solución del diol **4** (910 mg, 6,99 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron imidazol (1,9 g, 28 mmol), una cantidad catalítica de DMAP y TBDPSCI (2 ml, 7,69 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, se añadió H_2O (10 ml) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (30 %), para dar el compuesto **5** (2,4 g, 93 %). Compuesto **5**: Aceite incoloro, Rf: 0,85 (50 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3350, 2927, 2859, 1427, 1110, 701. EM (ESI) [m/z , (%)]: 369,22 ($M^+ + 1$, 100), 351,21 ($M^+ - \text{OH}$, 21). EMAR (ESI): 369,2244 calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}$ y hallado 369,2241.

15 Ejemplo 4. Preparación de *tert*-butil((4-(pentiloxi)ciclohexil)metoxi)difenilsilano (Compuesto 6)



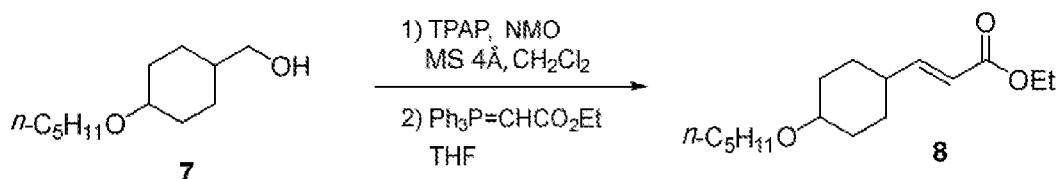
A una solución del compuesto **5** (9,3 g, 25,2 mmol) en THF (90 ml) y DMSO (12 ml) se añadió NaH (60 %) (3,02 g, 75,6 mmol) a 0 °C y la mezcla se enfrió a 50 °C. Al cabo de 30 min, se añadió yodopentano (11,5 ml, 88,2 mmol) y la mezcla se dejó a reflujo durante otras 21 h. La reacción se inactivó con H_2O (20 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (3 %) para dar el compuesto **6** (3,81 g, 35 %) y acetato de etilo-hexano (30 %) para dar el compuesto **5** (material de partida) (5,45 g, 50 %). Compuesto **6**: Aceite incoloro, Rf: 0,95 (20 % acetato de etilo-hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 2929, 2856, 1427, 1109, 701. EM (ESI) [m/z , (%)]: 439,30 ($M^+ + 1$, 7), 361,25 (100), 183,17 ($M^+ - \text{OTBDPS}$, 68). EMAR (ESI): 439,3026 calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_2\text{Si}$ y hallado 439,2694.

30 Ejemplo 5. Preparación de (4-(pentiloxi)ciclohexil)metanol (Compuesto 7)



A una solución de **6** (3,79 g, 8,63 mmol) en THF (20 ml) se añadió una solución 1,0 M de TBAF (17 ml, 17 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h en las mismas condiciones. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexano (30 %) como eluyente proporcionando el compuesto **7** (1,28 g, 75 %). Compuesto **7**: Aceite incoloro, Rf: 0,42 (30 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3371, 2928, 2857, 1451, 1090, 1036. EM (ESI) [m/z , (%)]: 201,18 ($M^+ + 1$, 45), 183,17 ($M^+ - \text{OH}$, 100). EMAR (ESI): 201,1849 calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_2$ y hallado 201,1847.

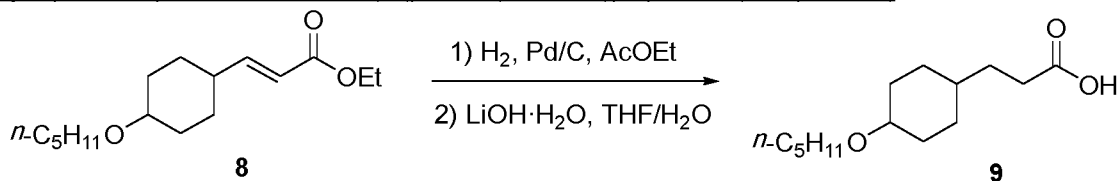
40 Ejemplo 6. Preparación de (E)-3-(4-(pentiloxi)ciclohexil)acrilato de etilo (Compuesto 8)



A una solución del compuesto **7** (1,13 g, 5,64 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadieron tamices moleculares (MS o molecular sieves) (850 mg), NMO (1,98 g, 16,9 mmol) y una cantidad catalítica de TPAP y se continuó agitando a

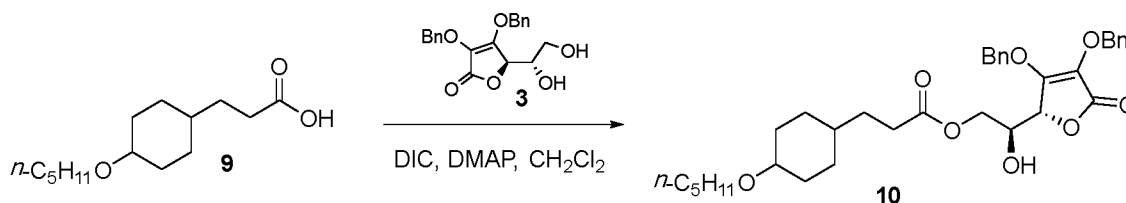
temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se filtró a través de Celite. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en THF (10 ml) y se añadió $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (3,94 g, 11,3 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 días. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexano (5 %) como eluyente proporcionando el compuesto **8** (787 mg, 52 %). Compuesto **8**: Aceite incoloro, Rf: 0,68 (10 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 2931, 2858, 1720, 1652, 1267, 1173, 1096. EM (ESI) [m/z , (%]): 269,21 ($M^+ + 1$, 52), 223,16 (33), 181,12 (100). EMAR (ESI): 269,2111 calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_3$ y hallado 269,2107.

Ejemplo 7. Preparación de ácido 3-(4-(pentiloxi)ciclohexil)propanoico (Compuesto 9)



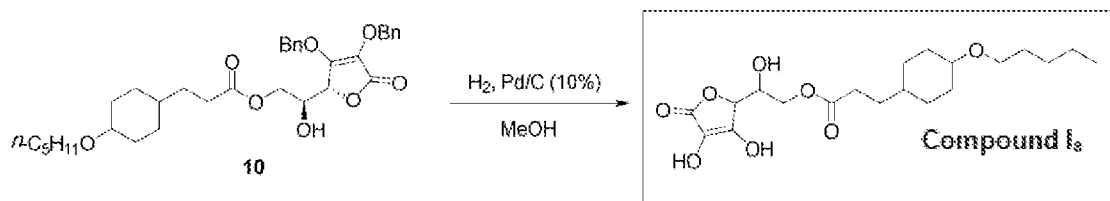
- 10 A una mezcla del compuesto **8** (450 mg, 1,67 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (10 %) y la suspensión se agitó durante 14 h a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 . La mezcla se filtró después a través de Celite y el filtrado se evaporó en un rotavapor. El residuo se disolvió en THF/ H_2O (1:1, 7 ml) y se añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, y la mezcla se agitó durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexano (30 %) como eluyente proporcionando el compuesto **9** (360 mg, 89 %).
- 15 Compuesto **9**: Aceite incoloro, Rf: 0,45 (20 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3031, 2927, 2856, 2782, 1707, 1453, 1089. EM (ESI) [m/z , (%]): 397,33 (100), 243,19 ($M^+ + 1$, 67). EMAR (ESI): 243,1954 calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_3$ y hallado 243,1951.

Ejemplo 8. Preparación de 3-(4-(pentiloxi)ciclohexil)propanoato de (S)-2-((R)-3,4-bis(benciloxi)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxi-etilo (Compuesto 10)



- A una solución agitada del compuesto **9** (172 mg, 0,70 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadieron DIC (120 μl , 0,77 mmol) y DMAP (72 mg, 0,70 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota vitamina C protegida **3** (379 mg, 1,06 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (12 %), para dar el compuesto **10** (193 mg, 48 %).
- 25 Compuesto **10**: Aceite incoloro, Rf: 0,43 (30 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3415, 2926, 2856, 1765, 1742, 1674, 1454, 1320, 1153. EM (ESI) [m/z , (%]): 581,30 ($M^+ + 1$, 100). EMAR (ESI): 581,3108 calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{O}_8$ y hallado 581,3083.

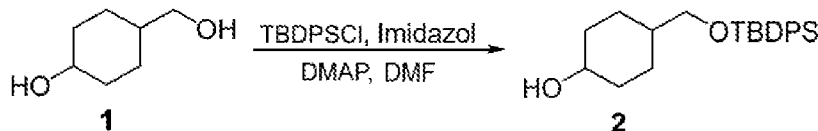
Ejemplo 9. Preparación de 3-(4-(pentiloxi)ciclohexil)propanoato de 2-(3,4-dihidroxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxi-etilo (Compuesto 1a)



- 35 A una mezcla del compuesto **10** (193 mg, 0,33 mmol) en metanol (10 ml) se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (10 %) y la suspensión se agitó durante 14 h a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 . La mezcla se filtró después a través de Celite y el filtrado se evaporó en un rotavapor, proporcionando el compuesto **1a** (131 mg, 98 %). Compuesto **1a**: Aceite incoloro, Rf: 0,10 (acetato de etilo). IR (ATR, cm^{-1}): 3367, 2925, 2854, 1740, 1668, 1346, 1116. RMN ^1H (MeOD- d_4 , δ): 4,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H-4), 4,25 (m, 2H, H-6), 4,11 (m, 2H, H-5), 3,49 (m, 1H, H-7'), 3,41 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, H-8'), 2,41 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-2'), 1,92 (m, 3H), 1,52 (m, 4H), 1,36 (m, 9H), 0,93 (m, 3H) ppm. RMN ^{13}C (MeOD- d_4 , δ): 174,0 (C-1'), 173,9 (C-1'), 171,7 (C-1), 152,6 (C-3), 118,7 (C-2), 78,3 (CH-7'), 75,8 (CH), 73,9 (CH-7'), 67,9 (CH₂-8), 67,5 (CH₂-8), 66,7 (CH), 64,5 (CH₂-6), 36,5 (CH-4), 35,9 (CH-4), 31,8 (CH₂), 31,4 (CH₂), 31,3 (CH₂), 31,2

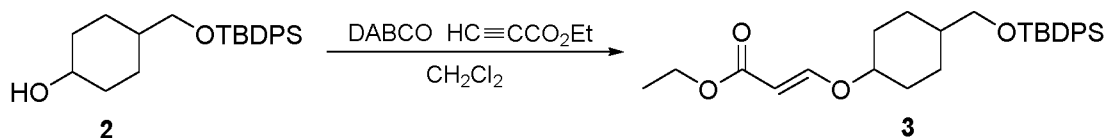
(CH₂), 31,1 (CH₂), 30,6 (CH₂), 29,5 (CH₂), 29,0 (CH₂), 28,3 (CH₂), 28,1 (CH₂), 26,8 (CH₂), 22,2 (CH₂), 22,2 (CH₂), 13,2 (CH₃-12'), 13,1 (CH₃-12') ppm. **EM (ESI) [m/z, (%)]**: 401,21 (M⁺+1, 100), 369,31 (35). **EMAR (ESI)**: 401,2169 calculado para C₂₀H₃₃O₈ y hallado 401,2155.

5 Ejemplo 10. Preparación de 4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclohexan-1-ol (Compuesto 2)



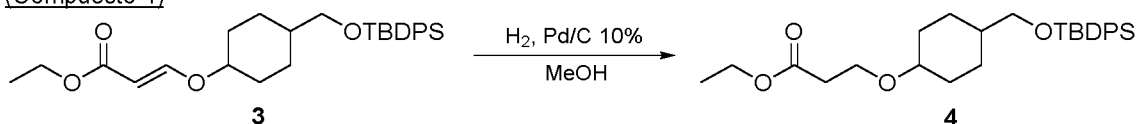
A una solución del compuesto **1** (5,0 g, 0,03 mol) en DMF (100 ml) se añadieron imidazol (10,5 g, 0,15 mol), una cantidad catalítica de DMAP y TBDPSCI (10,5 ml, 0,04 mol) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, se añadió acetato de etilo (20 ml) y el producto se extrajo con H₂O (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (15 %), para dar el compuesto **2** (13,9 g, 99 %). Compuesto **2**: Aceite incoloro, Rf: 0,60 (30 % acetato de etilo/hexano). **IR (ATR, cm⁻¹)**: 3350, 2927, 2859, 1427, 1110, 701. **EM (ESI) [m/z, (%)]**: 369 ([M⁺+1], 100), 351 ([M⁺-OH], 21). **EMAR (ESI)**: 369,2244 calculado para C₂₃H₃₃O₂Si y hallado 369,2241.

15 Ejemplo 11. Preparación de (E)-3-((4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclohexil)oxi)acrilato de etilo (Compuesto 3)



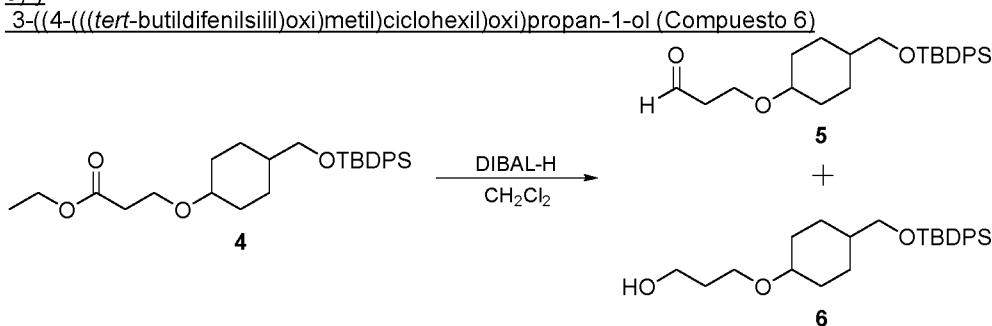
A una solución de **2** (372 mg, 1,01 mmol) y DABCO (23 mg, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se añadió HCCCO₂Et (154 µl, 1,50 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 h. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexano (5 %) como eluyente proporcionando el compuesto **3** (420 mg, 90 %). Compuesto **3**: Aceite incoloro, Rf: 0,67 (30 % acetato de etilo/hexano). **IR (ATR, cm⁻¹)**: 2931, 2899, 2857, 1706, 1640. **EM (ESI) [m/z, (%)]**: 467 ([M⁺+1], 100), 425 (26), 352 (23), 351 (76). **EMAR (ESI)**: 467,2612 calculado para C₂₈H₃₉O₄Si y hallado 467,2614.

25 Ejemplo 12. Preparación del compuesto 3-((4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclohexil)oxi)propanoato de etilo (Compuesto 4)



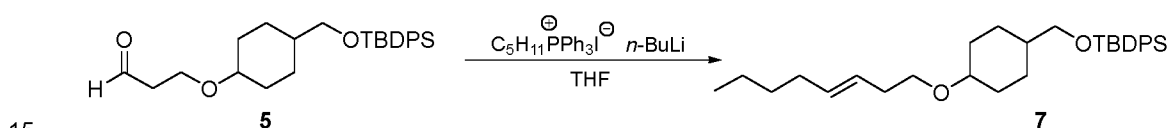
A una mezcla del compuesto **3** (295 mg, 0,63 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (10 %) y la suspensión se agitó durante 24 h. a temperatura ambiente en atmósfera de H₂. La mezcla se filtró después a través de Celite y el filtrado se evaporó en un rotavapor. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto **4** (292 mg, 99 %). Compuesto **4**: Aceite incoloro, Rf: 0,63 (30 % acetato de etilo/hexano). **IR (ATR, cm⁻¹)**: 2929, 2894, 2856, 1735. **EM (ESI) [m/z, (%)]**: 469 ([M⁺+1], 36), 467 (13), 391 (46), 351 (56), 349 (45), 144 (100). **EMAR (ESI)**: 469,2769 calculado para C₂₈H₄₁O₄Si y hallado 469,2775.

35 Ejemplo 13. Preparación de los compuestos 3-((4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclohexil)oxi)propanal (Compuesto 5) y 3-((4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (Compuesto 6)



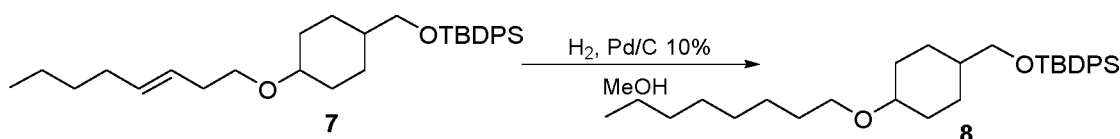
A una solución del compuesto **4** (352 mg, 0,75 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) a -78°C , se añadió una solución 1,0 M de DIBAL-H en hexano (1,1 ml, 1,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadieron $t\text{BuOMe}$ (10 ml) y H_2O (300 μl), y se mantuvo la agitación vigorosa hasta la formación de un gel blanquecino. A continuación, una solución de NaOH 4 N (300 μl), H_2O (300 μl) se añadió y la agitación se prolongó hasta la formación de un sólido blanco. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (5 %), para dar el compuesto **5** (285 mg, 90 %) y el compuesto **6** (28 mg, 9 %). Compuesto **5**: Aceite incoloro, Rf: 0,50 (20 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 2929, 2896, 2856, 1725. EM (ESI) [m/z , (%)]: 447 ($[\text{M}^+ + \text{Na}]$, 31), 426 ($[\text{M}^+ + 2]$, 31), 425 ($[\text{M}^+ + 1]$, 88), 351 (100), 347 (80). EMAR (ESI): 447,2326 calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NaO}_3\text{Si}$ y hallado 447,2324. Compuesto **6**: Aceite incoloro, Rf: 0,17 (20 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3411, 2927, 2889, 2855. EM (ESI) [m/z , (%)]: 449 ($[\text{M}^+ + \text{Na}]$, 4), 391 (12), 349 ($[\text{M}^+ - \text{Ph}]$, 100), 237 (29). EMAR (ESI): 449,2482 calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NaO}_3\text{Si}$ y hallado 449,2494.

Ejemplo 14. Preparación del compuesto (E)-*tert*-butil((4-(oct-3-en-1-iloxi)ciclohexil)metoxi)difenilsilano (Compuesto 7)



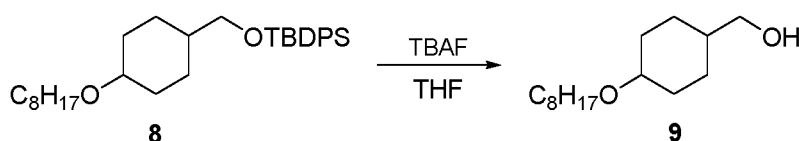
A la suspensión de $\text{IPh}_3\text{PC}_5\text{H}_{11}$ (842 mg, 1,83 mmol) en THF (10 ml) enfriada a 0°C se añadió una solución 2,5 M de $n\text{-BuLi}$ (731 μl , 1,83 mmol), la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió el compuesto **5** (195 mg, 0,46 mmol) en THF (3 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 7,5 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (2 %), para dar el compuesto **7** (170 mg, 78 %). Compuesto **7**: Aceite incoloro, Rf: 0,94 (20 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 2948, 2933, 2889, 2854. EM (ESI) [m/z , (%)]: 479 ($[\text{M}^+ + 1]$, 42), 351 (46), 280 (21), 279 (100). EMAR (ESI): 479,3340 calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{Si}$ y hallado 479,3328.

Ejemplo 15. Preparación de *tert*-butil((4-(octiloxi)ciclohexil)metoxi)difenilsilano (Compuesto 8)



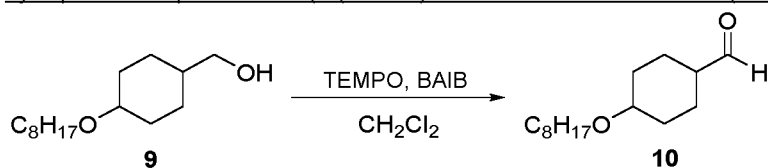
A una mezcla del compuesto **7** (90 mg, 0,19 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (10 %) y la suspensión se agitó durante 24 h a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 . La mezcla se filtró después a través de Celite y el filtrado se evaporó en un rotavapor. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto **8** (88 mg, 98 %). Compuesto **8**: Aceite incoloro, Rf: 0,93 (20 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 2952, 2928, 2897, 2856. EM (ESI) [m/z , (%)]: 479 ($[\text{M}^+ + 1]$, 42), 351 (46), 280 (21), 279 (100). EMAR (ESI): 479,3340 calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{Si}$ y hallado 479,3328.

Ejemplo 16. Preparación de (4-(octiloxi)ciclohexil)metanol (Compuesto 9)



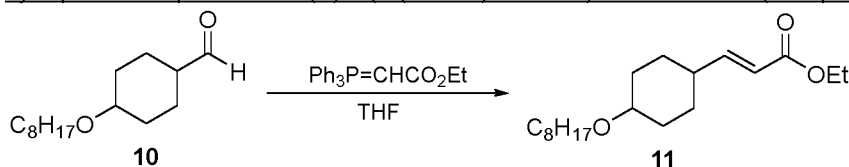
A una solución del compuesto **8** (420 mg, 0,87 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución 1,0 M de TBAF (1,3 ml, 1,31 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 24 h en las mismas condiciones. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexano (10 %) como eluyente proporcionando el compuesto **9** (194 mg, 93 %). Compuesto **9**: Aceite incoloro, Rf: 0,28 (20 % acetato de etilo-hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3314, 2925, 2855, 1443. EM (ESI) [m/z , (%)]: 279 (23), 265 ($[\text{M}^+ + \text{Na}]$, 100), 227 (26), 225 (49). EMAR (ESI): 265,2138 calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NaO}_2$ y hallado 265,2133.

Ejemplo 17. Preparación de (4-(octiloxi)ciclohexano-1-carbaldehído (Compuesto 10)



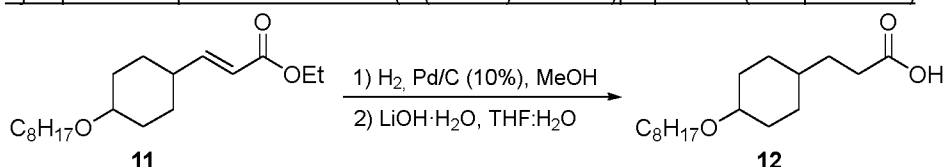
A una solución del compuesto **9** (194 mg, 0,80 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió una cantidad catalítica de TEMPO, BAIB (387 mg, 1,20 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, se añadió $t\text{BuOMe}$ (5 ml) y el producto se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 15 % (3 x 10 ml) y una solución saturada de NaHCO_3 (3 x 10 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (1 %), para dar el compuesto **10** (173 g, 90 %). Compuesto **10**: Aceite incoloro, Rf: 0,67 (20 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 2925, 2854, 1702, 1455, 1066. EM (ESI) [m/z , (%): 257 (100), 241 ($[M^++1]$, 4), 146 (22), 144 (46). EMAR (ESI): 241,2162 calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_2$ y hallado 241,2142.

Ejemplo 18. Preparación de (E)-3-(4-(octiloxi)ciclohexil)acrilato de etilo (Compuesto 11)



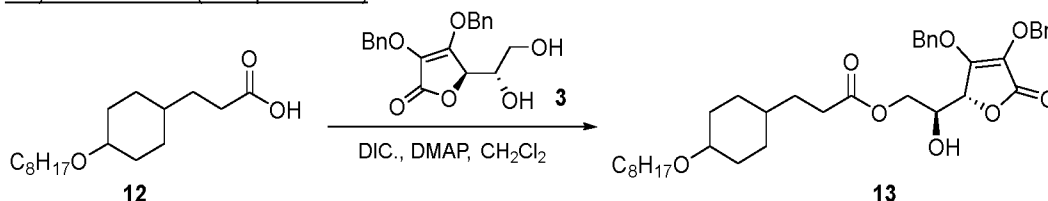
A una solución del compuesto **10** (165 mg, 0,68 mmol) en THF (5 ml), se añadió $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (479 mg, 1,37 mmol), y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H_2O (10 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (1 %), para dar el compuesto **11** (153 mg, 72 %). Compuesto **11**: Aceite incoloro, Rf: 0,72 (20 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 2927, 2855, 1721, 1652, 1465. EM (ESI) [m/z , (%): 312 (26), 311 ($[M^++1]$, 100), 181 (55), 146 (32), 144 (60), 131 (32). EMAR (ESI): 311,2581 calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_3$ y hallado 311,2573.

Ejemplo 19. Preparación de ácido 3-(4-(octiloxi)ciclohexil)propanoico (Compuesto 12)



A una mezcla del compuesto **11** (160 mg, 0,51 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (10 %) y la suspensión se agitó durante 24 h. a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 . La mezcla se filtró después a través de Celite y el filtrado se evaporó en un rotavapor. El residuo se disolvió en THF/ H_2O (1:1, 8 ml) y se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (32 mg, 0,80 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. Se añadió HCl al 10 % (4 ml) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (30 %), para dar el compuesto **12** (137 mg, 95 %). Compuesto **12**: Aceite incoloro, Rf: 0,80 (50 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3461, 3001, 2925, 2854, 1709, 1455, 1275. EM (ESI) [m/z , (%): 302 (11), 285 ($[M^++1]$, 100), 155 (31), 144 (34). EMAR (ESI): 285,2424 calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_3$ y hallado 285,2419.

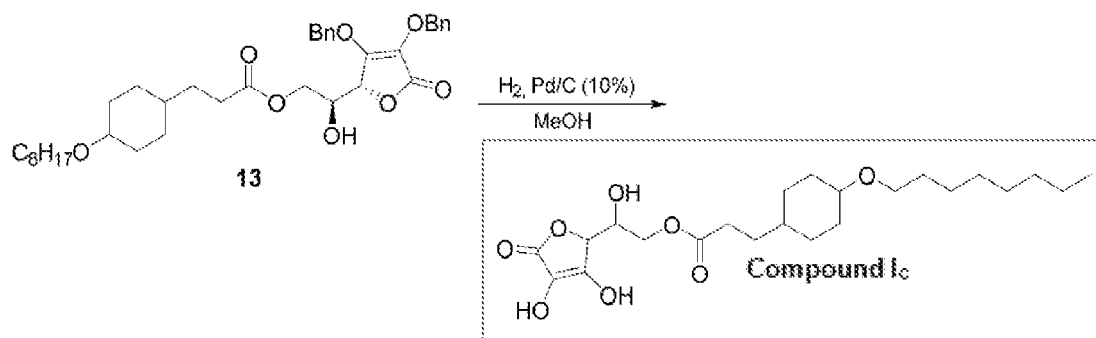
Ejemplo 20. Preparación de 3-(4-(octiloxi)ciclohexil)propanoato de (S)-2-((R)-3,4-bis(benciloxi)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxietilo (Compuesto 13)



A una solución agitada del compuesto **12** (90 mg, 0,32 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadieron DIC (44,0 μl , 0,35 mmol) y DMAP (33 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota vitamina C protegida **3** (171 mg, 0,48 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó 6 h a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (10 %), para dar el compuesto **13** (108 mg, 54 %). Compuesto **13**: Aceite incoloro, Rf: 0,53 (30 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3404, 2925, 2853, 1767, 1743, 1673, 1454, 1320. EM (ESI) [m/z , (%): 640 (19), 623 ($[M^++1]$, 100), 411 (15), 146 (38), 144 (93), 131 (35). EMAR (ESI): 623,3578 calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{O}_8$ y hallado 623,3584.

Ejemplo 21. Preparación de 3-(4-(octiloxi)ciclohexil)propanoato de 2-(3,4-dihidroxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxietilo (Compuesto 1c)

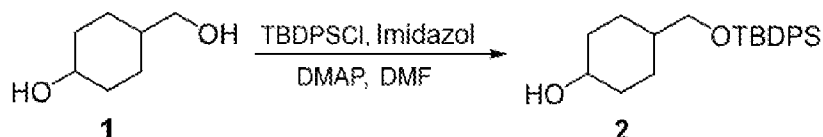
45



A una mezcla del compuesto **13** (104 mg, 0,17 mmol) en metanol (4 ml) se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (10 %) y la suspensión se agitó durante 5 h a temperatura ambiente en atmósfera de H₂. La mezcla se filtró después a través de Celite y el filtrado se evaporó en un rotavapor, proporcionando el compuesto **14** (63 mg, 84 %). Compuesto **14**: Aceite incoloro, Rf: 0,10 (acetato de etilo). IR (ATR, cm⁻¹): 3337, 2967, 2929, 2874, 1721, 1613, 1562, 1522.

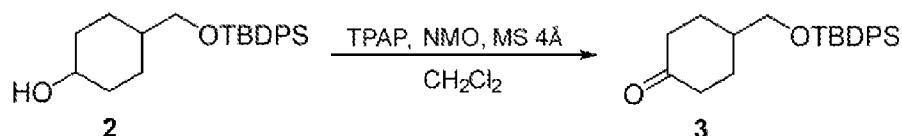
RMN ¹H (MeOD-d₄, δ): 4,75 (m, 1H, CH-2''/3''), 4,16 (m, 3H, CH-2''/3'', CH₂-1''), 3,49 (m, 1H, CH₂-1'/CH-7), 3,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH₂-1'/CH-7), 2,40 (m, 2H, CH₂-2), 1,86 (m, 2H), 1,45 (m, 21H), 0,92 (t, J = 6,6 Hz, 3H, CH₃-8') ppm. **RMN ¹³C (MeOD-d₄, δ):** 174,4 (CO), 170,2 (CO), 162,7 (C-7''), 137,0 (C-6''), 75,8 (CH-7/3''), 73,8 (CH-7/3''), 72,9 (CH₂-1'), 67,5 (CH₂-1''), 66,6 (CH-2''), 64,2 (CH₂), 35,9 (CH-4), 31,8 (CH₂), 31,6 (CH₂), 31,2 (CH₂), 31,1 (CH₂), 29,8 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,1 (CH₂), 28,9 (CH₂), 26,7 (CH₂), 26,1 (CH₂), 22,3 (CH₂), 13,6 (CH₃-8') ppm. **EM (ESI) [m/z, (%)]:** 533 (100), 443 ([M⁺+1], 40), 411 (23), 144 (31). **EMAR (ESI):** 443,2635 calculado para C₂₃H₃₈O₈ y hallado 443,2626.

Ejemplo 22. Preparación de 4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclohexan-1-ol (Compuesto 2)



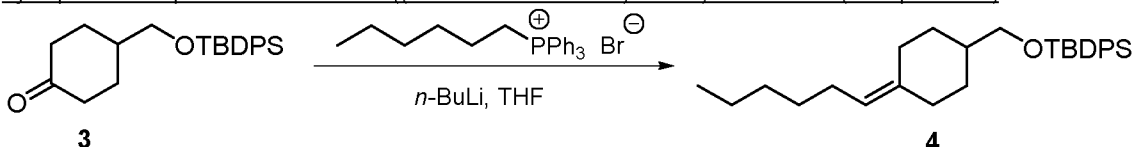
15 A una solución del diol **1** (5,0 g, 0,03 mol) en DMF (100 ml) se añadieron imidazol (10,5 g, 0,15 mol), una cantidad catalítica de DMAP y TBDPSCI (10,5 ml, 0,04 mol) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, se añadió acetato de etilo (20 ml) y el producto se extrajo con H₂O (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (15 %), para dar el compuesto **2** (13,9 g, 99 %). Compuesto **2**: Aceite incoloro, Rf: 0,60 (30 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm⁻¹): 3350, 2927, 2859, 1427, 1110, 701. **EM (ESI) [m/z, (%)]:** 369 ([M⁺+1], 100), 351 ([M⁺-OH], 21). **EMAR (ESI):** 369,2244 calculado para C₂₃H₃₃O₂Si y hallado 369,2241.

Ejemplo 23. Preparación de 4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclohexan-1-ona (Compuesto 3)



25 A una solución del compuesto **2** (1,4 g, 3,77 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadieron tamices moleculares (1,4 g), NMO (1,3 g, 11,30 mmol) y una cantidad catalítica de TPAP y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (10 %), para dar el compuesto **3** (1,0 g, 74 %). Compuesto **3**: Aceite incoloro, Rf: 0,70 (30 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm⁻¹): 2953, 2928, 2856, 1713. **EM (ESI) [m/z, (%)]:** 389 ([M⁺+Na], 3), 289 ([M⁺-Ph], 100). **EMAR (ESI):** 389,1907 calculado para C₂₃H₃₀NaO₂Si y hallado 389,1906.

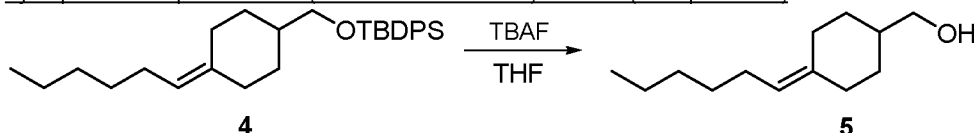
Ejemplo 24. Preparación de *tert*-butil((4-hexilidenciclohexil)metoxi)difenilsilano (Compuesto 4)



35 A la suspensión de [Ph₃PC₆H₁₃]Br (6,0 g, 13,95 mmol) en THF (10 ml) enfriada a 0 °C se añadió una solución 2,5 M de *n*-BuLi (5,1 ml, 12,70 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió el compuesto **3** (852 mg, 2,30 mmol) en

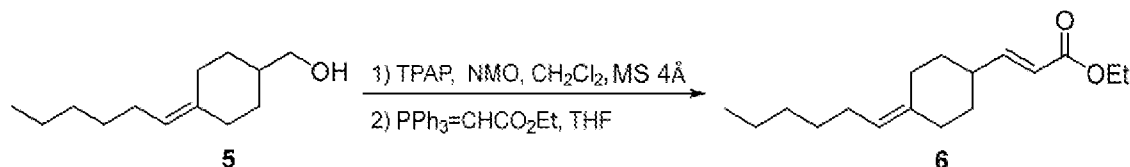
THF (5 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 (20 ml) y se extrajo con $t\text{BuOMe}$ (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (1 %), para dar el compuesto **4** (845 mg, 84 %). Compuesto **4**: Aceite incoloro, Rf: 0,82 (10 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 2954, 2926, 2855. EM (ESI) [m/z , (%)]: 435 ($[\text{M}^++1]$, 40), 265 (100). EMAR (ESI): 435,3077 calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{OSi}$ y hallado 435,3073.

Ejemplo 25. Preparación de (4-hexilidenciclohexil)metanol (Compuesto 5)



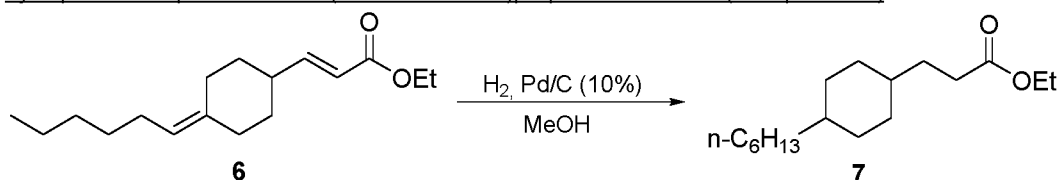
10 A una solución del compuesto **4** (2,4 g, 5,50 mmol) en THF (20 ml) se añadió una solución 1,0 M de TBAF (6,6 ml, 6,60 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 19 h en las mismas condiciones. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexano (5 %) como eluyente proporcionando el compuesto **5** (1,0 g, 99 %). Compuesto **5**: Aceite incoloro, Rf: 0,30 (10 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3338, 2953, 2917, 2852. EM (ESI) [m/z , (%)]: 198 (15), 197 ($[\text{M}^++1]$, 100), 179 (19). EMAR (ESI): 197,1899 calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}$ y hallado 197,1898.

Ejemplo 26. Preparación de (E)-3-(4-hexilidenciclohexil)acrilato de etilo (Compuesto 6)



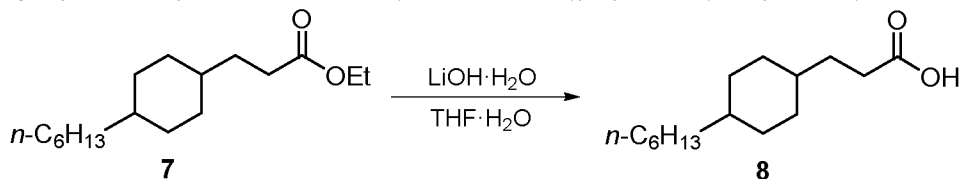
20 A una solución del compuesto **5** (213 mg, 1,17 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadieron tamices moleculares (200 mg), NMO (411 mg, 3,51 mmol) y una cantidad catalítica de TPAP y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se filtró a través de Celite. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en THF (5 ml) y se añadió $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (850 mg, 2,34 mmol), y la mezcla se agitó durante 23 h. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexano (1 %) como eluyente proporcionando el compuesto **6** (204 mg, 66 %). Compuesto **6**: Aceite incoloro, Rf: 0,42 (5 % acetato de etilo-hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3404, 2955, 2923, 2870, 2854, 1718, 1650. EM (ESI) [m/z , (%)]: 266 (18), 265 ($[\text{M}^++1]$, 100). EMAR (ESI): 265,2162 calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2$ y hallado 265,2159.

Ejemplo 27. Preparación de 3-(4-hexilciclohexil)propanoato de etilo (Compuesto 7)



30 A una mezcla del compuesto **6** (555 mg, 2,10 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (10 %) y la suspensión se agitó durante 24 h a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 . La mezcla se filtró después a través de Celite y el filtrado se evaporó en un rotavapor. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto **7** (550 mg, 99 %). Compuesto **7**: Aceite incoloro, Rf: 0,70 (20 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 2954, 2918, 2870, 2850, 1736. EM (ESI) [m/z , (%)]: 270 (19 %), 269 ($[\text{M}^++1]$, 100). EMAR (ESI): 269,2475 calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_2$ y hallado 269,2473.

Ejemplo 28. Preparación de ácido 3-(4-hexilciclohexil)propanoico (Compuesto 8)

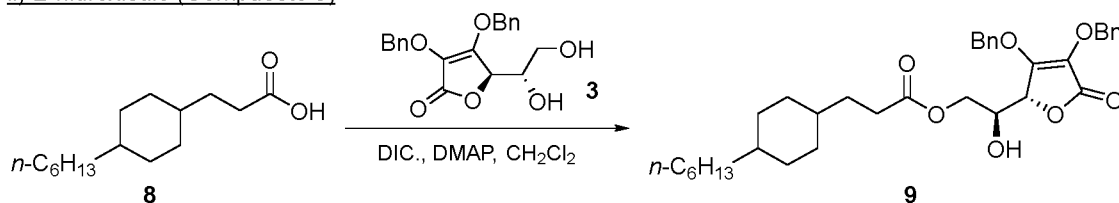


40 A una solución del compuesto **7** (169 mg, 0,63 mmol) en THF/ H_2O (1:1, 4 ml) y se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (79 mg, 1,89 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. Se añadió HCl al 10 % (2 ml) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (10 %), para dar el compuesto **8** (142 mg, 94 %). Compuesto **8**: Aceite incoloro, Rf: 0,40 (20 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3039, 2955, 2918, 2870, 2850, 1705. EM (ESI) [m/z, (%): 241 ($[\text{M}^++1]$, 100), 223 (44), 219 (63), 205 (65). EMAR (ESI): 241,2162 calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_2$ y hallado 241,2161.

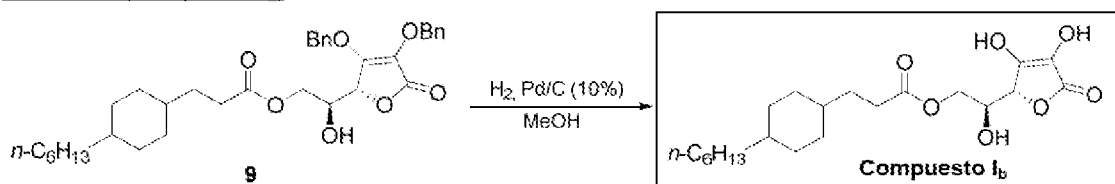
5

Ejemplo 29. Preparación de 3-(4-(hexilciclohexil)propanoato de (S)-2-((R)-3,4-bis(benciloxi)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxi-etilo (Compuesto 9)



A una solución agitada del compuesto **8** (187 mg, 0,78 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadieron DIC (132,0 μl , 0,86 mmol) y DMAP (79 mg, 0,78 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota vitamina C protegida **3** (418 mg, 1,17 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (15 %), para dar el compuesto **9** (290 mg, 64 %). Compuesto **9**: Aceite incoloro, Rf: 0,70 (20 % acetato de etilo/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3404, 2953, 2919, 2850, 1761, 1742, 1671. EM (ESI) [m/z, (%): 579 ($[\text{M}^++1]$, 100), 367 (34), 269 (84). EMAR (ESI): 579,3316 calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{O}_7$ y hallado 579,3303.

Ejemplo 30. Preparación de 3-(4-(hexilciclohexil)propanoato de (S)-2-((R)-3,4-dihidroxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxi-etilo (Compuesto Ib)



A una mezcla del compuesto **9** (44 mg, 0,07 mmol) en metanol (4 ml) se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (10 %) y la suspensión se agitó durante 4 h a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 . La mezcla se filtró después a través de Celite y el filtrado se evaporó en un rotavapor, proporcionando **Ib** (23 mg, 74 %). Compuesto **Ib**: Aceite incoloro, Rf: 0,09 (acetato de etilo). IR (ATR, cm^{-1}): 3378, 2889, 2837, 1757. RMN ^1H (MeOD- d_4 , δ): 4,78 (m, 8H), 4,22 (m, 3H, CH_2-1'' , CH_2-2''), 2,41 (m, 2H, CH_2-2), 1,78 (m, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,19 (m, 14H), 0,92 (m, 3H, CH_3-6') ppm. RMN ^{13}C (MeOD- d_4 , δ): 174,1 (CO), 171,8 (CO), 152,6 (C-7''), 118,7 (C-6''), 75,8 (CH-3''), 66,7 (CH-2''), 64,4 (CH $_2$ -1''), 37,7 (CH-4/7), 37,3 (CH-4/7), 37,3 (CH $_2$ -2), 32,9 (CH $_2$), 32,7 (CH $_2$), 32,0 (CH $_2$), 31,7 (CH $_2$), 31,2 (CH $_2$), 29,4 (CH $_2$), 28,5 (CH $_2$), 28,3 (CH $_2$), 26,7 (CH $_2$), 22,4 (CH $_2$), 13,1 (CH $_3$ -6') ppm. EM (ESI) [m/z, (%): 416 (100), 399 ($[\text{M}^++1]$, 49), 367 (72), 282 (29). EMAR (ESI): 399,2377 calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_7$ y hallado 399,2372.

Ejemplo 31: Cultivo celular y tratamiento de células con los compuestos de la invención

Cultivos celulares

Las líneas celulares BXPC3, CAPAN2, RWP1 de cáncer de páncreas humano fueron proporcionadas por el Instituto de Investigación Biomédica (IRB) de Barcelona; las líneas celulares MW115 e IGR39 de melanoma primario humano y MW 266.4 e IGR37 de melanoma metastásico humano fueron proporcionadas por el Dr. Manel Esteller del Instituto Catalán de Oncología (ICO) Barcelona (Vizoso M. *et al.*, "Epigenetic activation of a cryptic TBC1D16 transcript enhances melanoma progression by targeting EGFR" *Nat Med.*, 2015, vol. 21(7), págs. 741-50); Las líneas celulares DLDL1, SW480 y HCT116 de cáncer de colon humano fueron proporcionadas por la Dra. Neus Agell del Instituto de Investigación August Pi Sunyer (IDIBAPS) - Universidad de Barcelona (UB); las líneas celulares NUG-C4 y COLO668 de cáncer gástrico y de pulmón humano, respectivamente, fueron proporcionadas por el Centro de Regulación Genómica (CRG) de Barcelona. Las células endoteliales primarias humanas de cordón umbilical (HUVEC) y de aorta (HAEC) fueron obtenidas directamente por la investigadora Dra. Teresa Royo y se almacenaron en nitrógeno líquido en el laboratorio. Las líneas celulares BXPC3, CAPAN2 y DLD1 se mantuvieron en medio de cultivo RPMI-1640, SW480 y HCT116 en DMEM/HAM, RWP1 y todas las líneas celulares de melanoma se mantuvieron en DMEM y los medios de cultivo celular (Gibco) se complementaron con un 10 % de suero fetal bovino y antibióticos. Las células primarias HUVEC y HAEC se mantuvieron en medio de cultivo M199 (Gibco) complementado con suero fetal bovino al 20 %, suplemento de crecimiento celular endotelial (ECGS), heparina (Hep) y antibióticos. Los cultivos se mantuvieron en la incubadora de células en una atmósfera húmeda a 37 °C que contenía un 5 % de CO_2 .

50

Los diferentes compuestos que se iban a ensayar se disolvieron fácilmente en metanol al 100 % a una concentración de 0,5 M y posteriormente se preparó una dilución intermedia 0,1 M en etanol al 100 %. A partir de esta última dilución, se prepararon los diferentes tratamientos a las concentraciones establecidas en el medio complementado correspondiente. Los diferentes tratamientos se prepararon a doble concentración y se añadieron 100 µl de ellos al mismo volumen de medio de crecimiento celular en los pocillos para obtener las concentraciones finales (de 0,1 a 0,3 mM - 0,1, 0,2, 0,25 y 0,3 mM).

Tratamientos celulares

10 Los ensayos con los diferentes compuestos se realizaron en placas de 96 pocillos siguiendo el protocolo que se explica a continuación.

Las células se resuspendieron mediante digestión con tripsina/EDTA con un 0,5 % de tripsina-EDTA en el caso de diferentes líneas celulares de cáncer humano y un 0,25 % de tripsina-EDTA en el caso de células endoteliales primarias humanas. Una vez resuspendidas en el medio de cultivo, se contaron en una cámara de Newbauer después de una dilución 1:1 con azul tripano. Esta tinción permite conocer el número de células vivas en la suspensión. A partir del recuento, se preparó una dilución adecuada de las células (5000 o 10 000 células/100 µl/pocillo en placas de 96 pocillos en función de la tasa de crecimiento de los diferentes tipos de células). Las células se dejaron 48 horas en cultivo dentro de la incubadora de células. Después de 48 horas de incubación, se añadieron 100 µl/pocillo de una solución doblemente concentrada de los compuestos preparados tal como se ha explicado anteriormente. Después se mantuvieron los tratamientos durante 72 horas manteniendo las células en la incubadora de células.

Después de 72 horas, el medio de cultivo se eliminó mediante decantación, las células se lavaron dos veces con DPBS y después las células se fijaron con 100 µl de solución de paraformaldehído al 4 % durante 30 min. A continuación se realizaron dos lavados con 100 µl de H₂O mQ e inmediatamente se añadieron 50 µl de solución de cristal violeta al 0,25 %, preparada en agua destilada, y se mantuvo durante 30 min a TA. Al finalizar el tiempo de tinción, se realizaron varios lavados con agua destilada para eliminar completamente el exceso de cristal violeta, después las placas se secaron por completo en estufa a 37 °C.

30 Los valores de densidad óptica por pocillo se obtuvieron mediante un lector de microplacas multidetección Biotek Synergy™2, utilizando un filtro de 590 nm y mediante lectura por barrido, obteniendo los valores medios por pocillo.

Resultados

35 Como se puede observar en las figuras 1-12, cuando se trataron células cancerosas humanas, primarias o metastásicas, de varios orígenes con compuestos de la invención a concentraciones crecientes, el crecimiento de las células cancerosas se redujo significativamente.

Además, el compuesto I_b mostró una notable capacidad inhibidora incluso a concentraciones de tan solo 0,2 mM.

40 De manera destacable, la administración de los compuestos de la invención no afectó significativamente al crecimiento de células normales no transformadas. Esta falta de toxicidad significativa se mantuvo independientemente de la dosis del péptido aplicada (que va desde 0,1 mM hasta 0,3 mM, figura 13).

45 Estos resultados demuestran sin ambigüedades el alto potencial terapéutico de los compuestos de la invención como agentes contra el cáncer dada su baja toxicidad en células no transformadas y su alta actividad inhibidora del crecimiento en células cancerosas, tanto primarias como metastásicas.

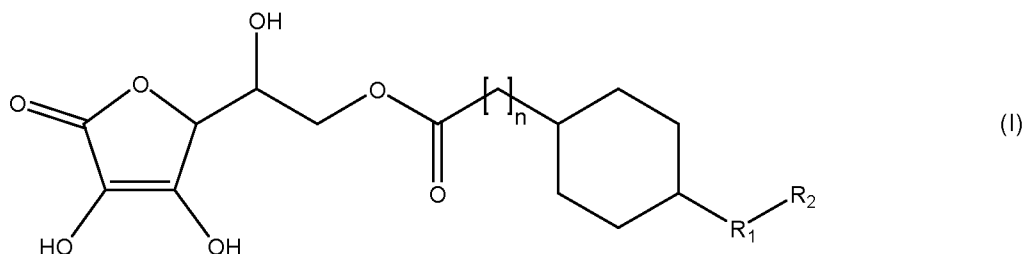
Listado de citas

50 T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", capítulo 2, "Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols", John Wiley & Sons, Inc., 1999, págs. 17-245.

Vizoso M. *et al.* "Epigenetic activation of a cryptic TBC1D16 transcript enhances melanoma progression by targeting EGFR" *Nat Med.*, 2015, vol. 21(7), págs. 741-50.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este o una mezcla de estereoisómeros,



20 en donde:

n es un número entero de 0 a 10;

R₁ es un birradical seleccionado entre el grupo que consiste en CH₂, O, NH y S; y

R₂ es un radical alquilo (C₃-C₁₅).

25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es de 1 a 5.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde n es 2.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R₁ es CH₂ u O.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R₂ es alquilo (C₄-C₉).

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R₂ es alquilo (C₅).

35 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde:

n es 2;

R₁ es CH₂; y

R₂ es alquilo (C₅).

40 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, con al menos un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. El compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o la composición farmacéutica definida en la reivindicación 8 para su uso como medicamento.

10. El compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o la composición farmacéutica definida en la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neoplásica.

11. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de colon, cáncer gástrico y cáncer de pulmón.

12. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad neoplásica es cáncer de páncreas.

13. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) definido en la reivindicación 1, que comprende:
a) someter un compuesto de fórmula (II) a una reacción de esterificación con un compuesto de fórmula (III), y
b) desproteger el compuesto resultante de (a);

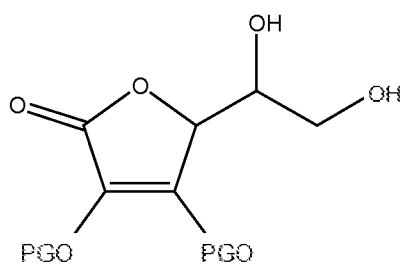
60 en donde:

n es un número entero de 0 a 10;

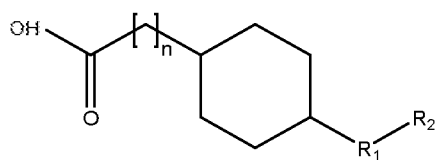
R₁ es un birradical seleccionado entre el grupo que consiste en CH₂, O, NH y S;

R₂ es un radical alquilo (C₃-C₁₅); y

PG es un grupo protector de hidroxilo.



(II)



(III)

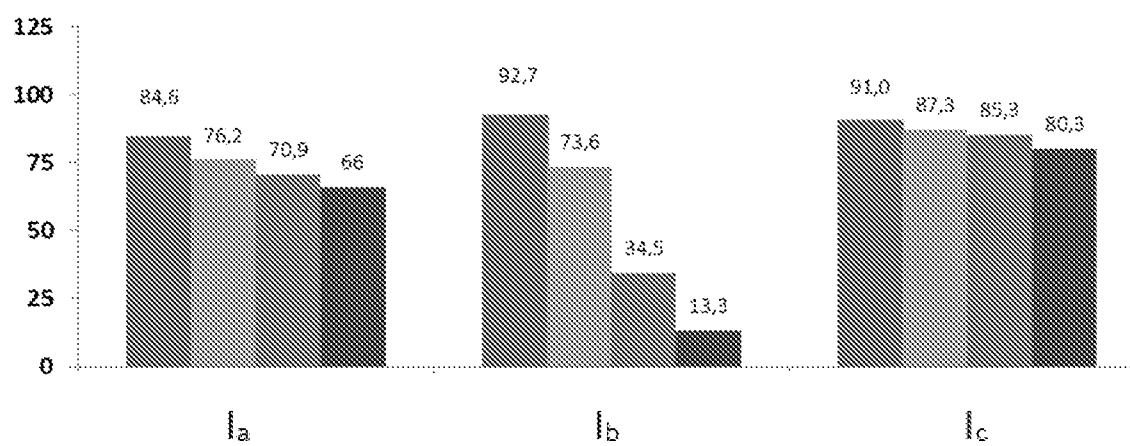


FIG. 1

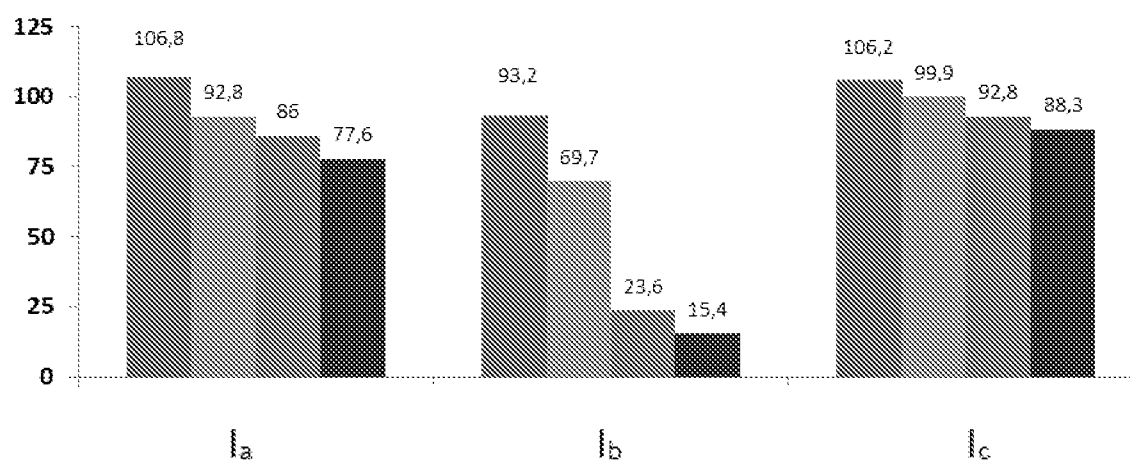


FIG. 2

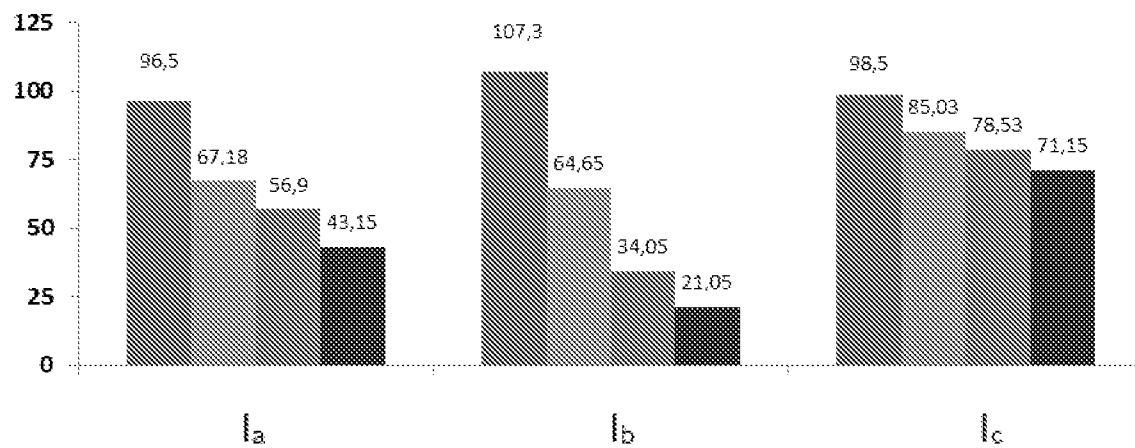


FIG. 3

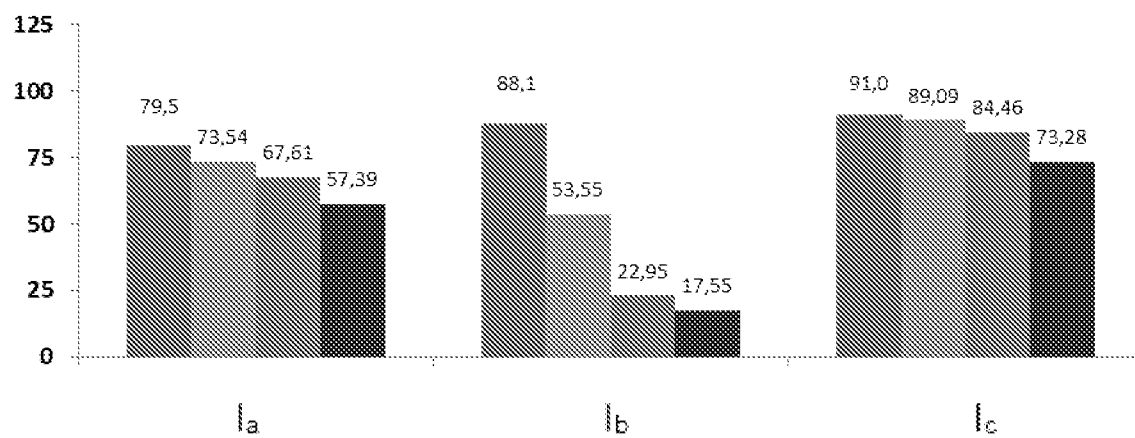


FIG. 4

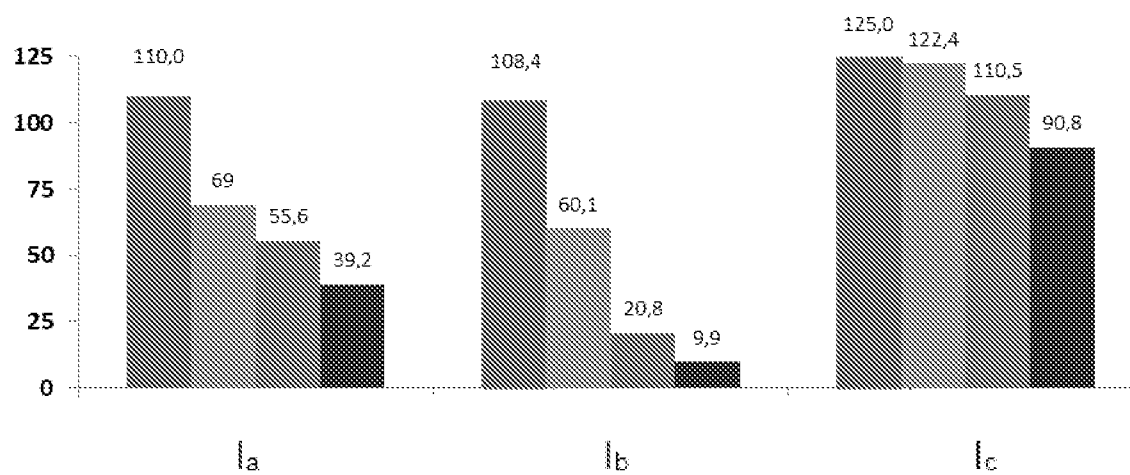


FIG. 5

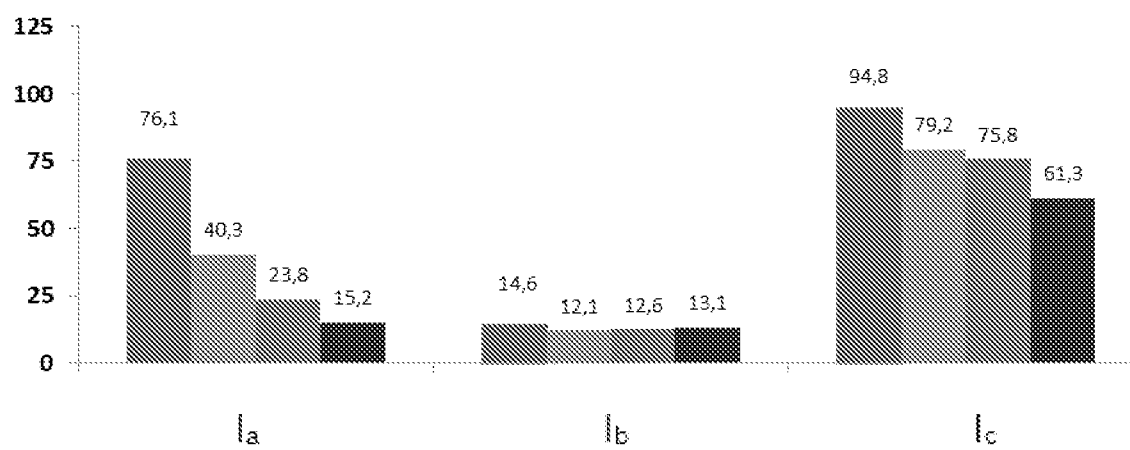


FIG. 6

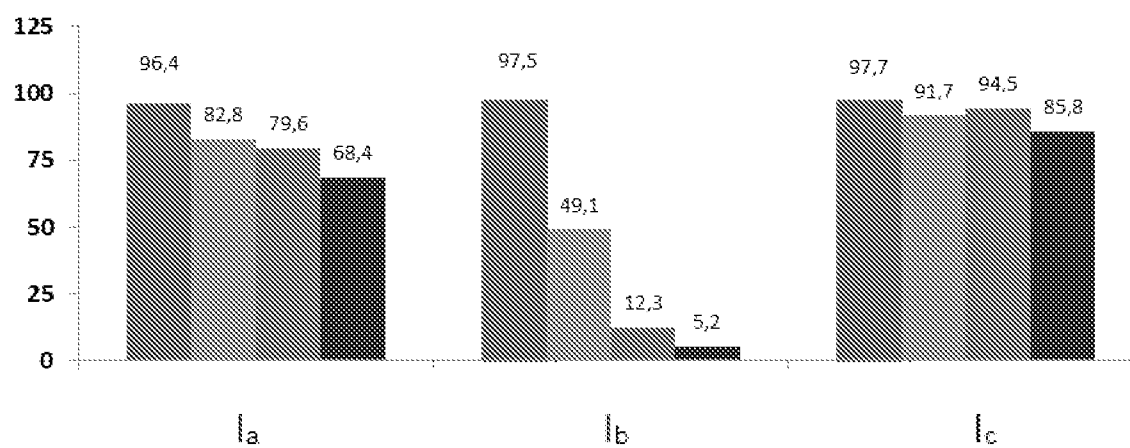


FIG. 7

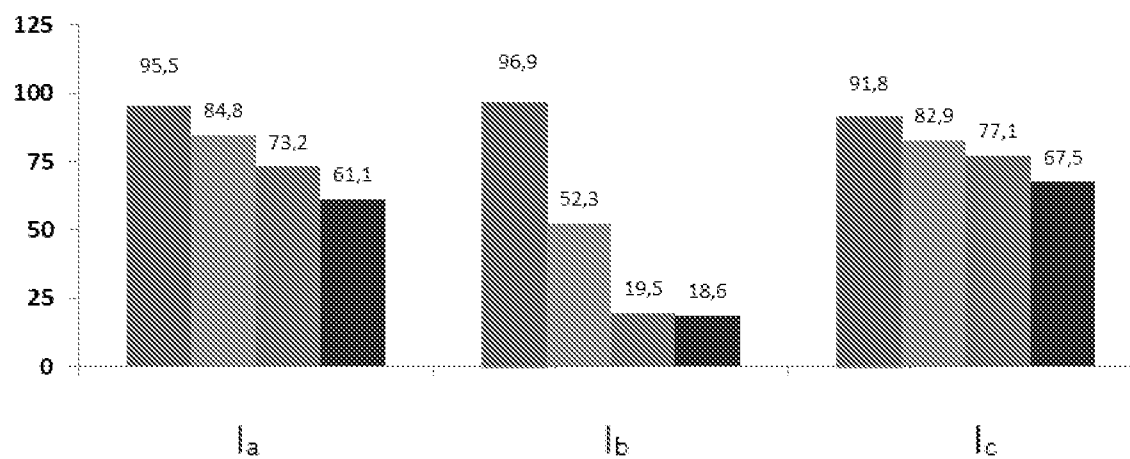


FIG. 8

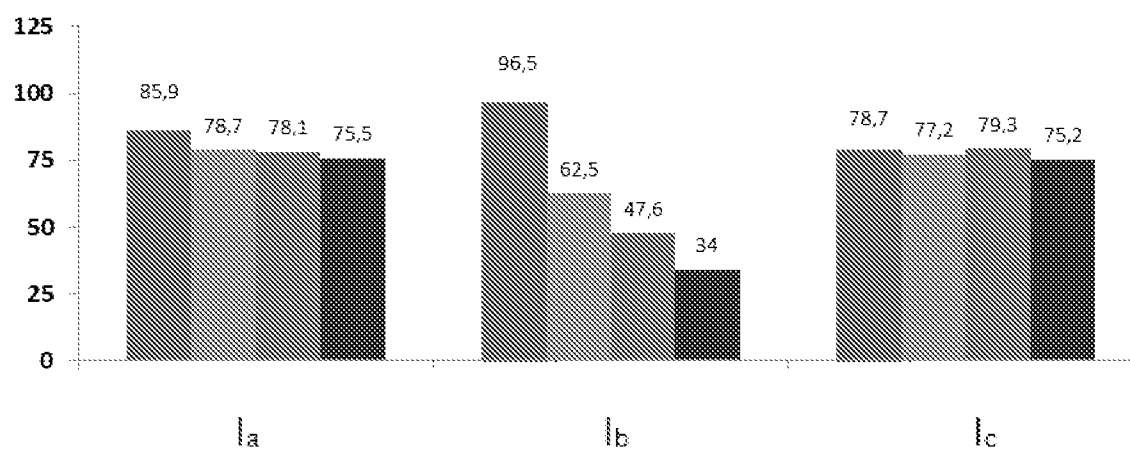


FIG. 9

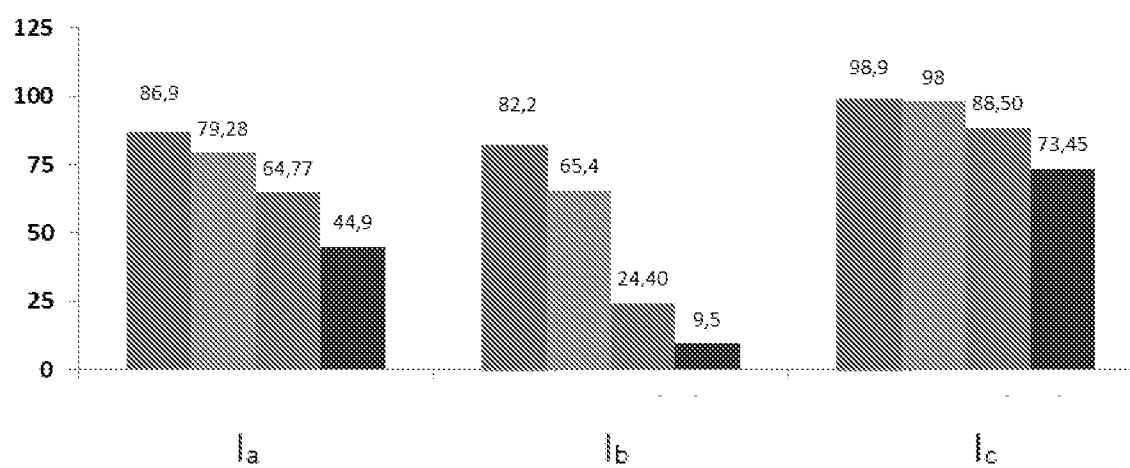


FIG. 10

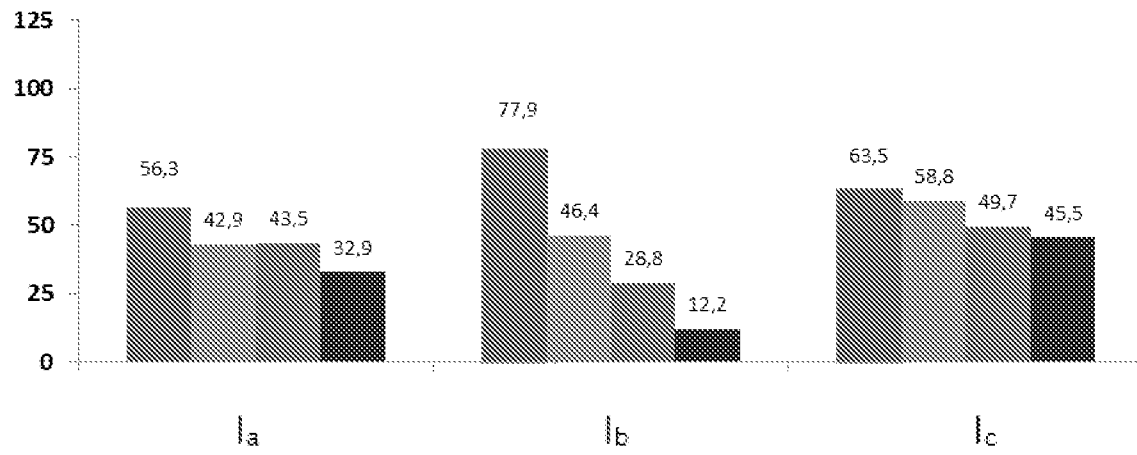


FIG. 11

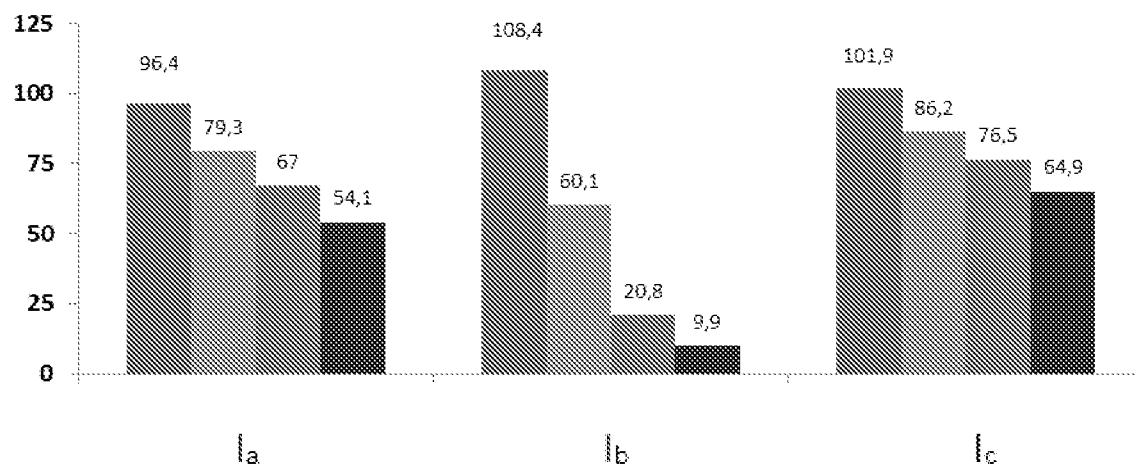


FIG. 12

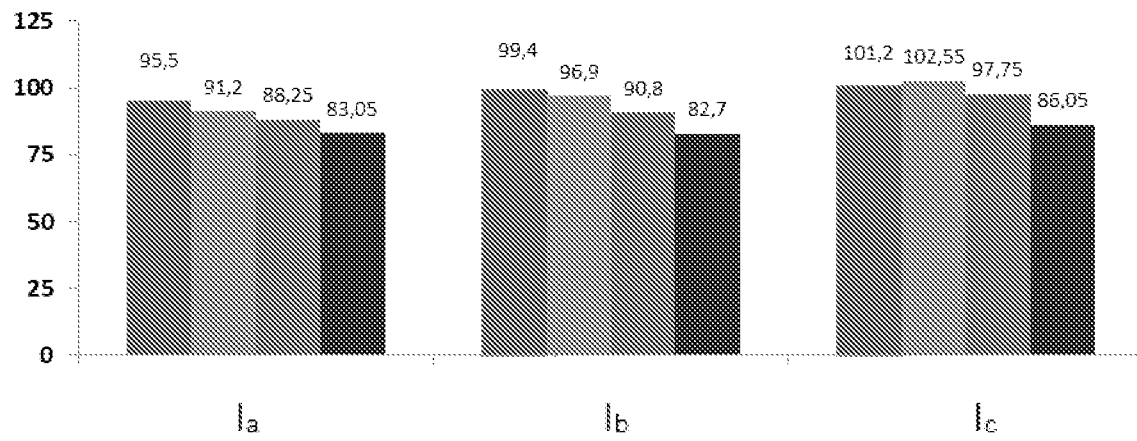


FIG. 13

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- EP 20382804 A

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2 - and 1,3 - Diols. T. W. GREENE ; P. G. M. WUTS. Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, Inc, 1999, 17-245
- VIZOSO M. et al. Epigenetic activation of a cryptic TBC1D16 transcript enhances melanoma progression by targeting EGFR. *Nat Med.*, 2015, vol. 21 (7), 741-50