

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 442**

21 Número de solicitud: 201530732

51 Int. Cl.:

C07D 309/10 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

27.05.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.12.2016

Fecha de concesión:

27.09.2017

45 Fecha de publicación de la concesión:

04.10.2017

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2016/070383

73 Titular/es:

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTIFICAS (CSIC) (55.0%)
Avda. María Luisa s/nº. PALACIO. Pabellón de
Perú
41013 SEVILLA (Sevilla) ES y
UNIVERSIDAD DE SEVILLA (45.0%)

72 Inventor/es:

KHIAR EL WAHABI, Nouredine;
FERNANDEZ FERNANDEZ, Inmaculada;
RECIO JIMENEZ, Rocio;
LOPEZ LAZARO, Miguel y
CALDERON MONTAÑO, Jose Manuel

74 Agente/Representante:

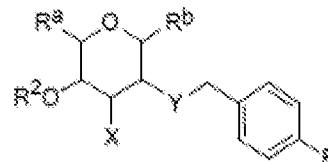
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

54 Título: **ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NK1 DERIVADOS DE HIDRATOS DE CARBONO, METODO DE OBTENCION Y USO MEDICO**

57 Resumen:

Antagonistas de los receptores NK1 derivados de hidratos de carbono, método de obtención y uso médico.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, y a su uso en medicina, o para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento de distintas enfermedades, preferentemente un cáncer como el melanoma, el carcinoma de pulmón o el cáncer de mama. Por ello, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto. Asimismo, otro objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para obtener el compuesto de fórmula general I.



Fórmula general I

ES 2 595 442 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

DESCRIPCIÓN

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NK1 DERIVADOS DE HIDRATOS DE CARBONO, MÉTODO DE OBTENCIÓN Y USO MÉDICO

5

Sector de la técnica

La presente invención va dirigida principalmente al sector farmacéutico con aplicaciones destinadas a la prevención y/o tratamiento de enfermedades y cualquier tipo de afección o
10 daño en los que se encuentre implicada la sustancia P (SP), o que aún no estando involucrada, transcurran a través del receptor NK-1, NK-2 y NK-3.

Estado de la técnica anterior

15 La SP (Figura 1), la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB) son taquicininas de mamíferos que actúan al mismo tiempo como neurotransmisores y neuromoduladores [Nakanishi, S. *Annu Rev Neurosci.* **1991**, *14*, 123]. Estos péptidos ejercen sus efectos biológicos en el sistema nervioso central (SNC) a través de la unión a sus receptores acoplados a proteínas G, NK1, NK2, y NK3 [Quatara, L.; Maggi, C. A. *Neuropeptides*, **1998**,
20 *32*, 1].

En particular, el receptor NK1 (NK1R), el receptor afín de la SP y el más abundante de la taquicinina en el SNC de los mamíferos, está presente en las áreas del cerebro implicadas en la regulación del comportamiento afectivo, y en la mediación de la ansiedad, el estrés y la
25 depresión [Leroy, V.; Mauser, P.; Gao, Z.; Peet., N. P. *Neurokinin Receptor Antagonists. Expert Opin. Invest. Drugs* **2000**, *9*, 735-746].

La observación de que la liberación de la SP se asocia con varios procesos psicopatológicos hace que el receptor NK1 sea considerado hoy en día una diana terapéutica de gran
30 relevancia [(a) Bremer, A.A. and Leeman, S.E. (January 2010) Substance P. In: *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI: 10.1002/9780470015902.a0000206.pub2 (b) Rupniak, N.M.J.; Kramer, M. S. Substance P and related tachykininins. *Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress*. **2002**. Lippincott, Williams, & Wilkins (Ed. Davis, K.L.; Charney, D.; Coyle, J.T.; Nemeroff, C.)].

35

En consecuencia, los antagonistas de los receptores NK1 son considerados actualmente agentes terapéuticos potenciales para un gran número de patologías tales como la migraña, [Moskowitz, M. A. *Trends Pharmacol. Sci.* **1992**, *13*, 307-311] la artritis reumatoide, [Lotz, M.; Carson, D. A.; Vaughan, J. H. *Science* **1987**, *235*, 893-895] el asma, la enfermedad inflamatoria del intestino, la emesis [Dando, T. M.; Perry, C. M. *DRUGS*, **2004**, *64*, 777-794], el cáncer [Folkers, K.; Feng, D. M.; Asano, N.; Hakanson, R.; Wiesenfeld-Hallin, Z.; Leander, S. Spantide II, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 4833-4835], así como los trastornos del sistema nervioso central tales como la ansiedad, el Parkinson o la depresión [Quartara, L.; Altamura, M. *Curr. Drug Targets* **2006**, *7*, 975-992].

10

Resultan de especial interés, los datos obtenidos recientemente que indican que los antagonistas de los receptores NK-1 ejercen una actividad anticancerosa importante [(a) Muñoz, M.; Rosso, M.; Pérez, A.; Coveñas, R.; Rosso, R.; Zamarrigo, C.; Piruat, J.I. *Neuropeptides*, **2005**, *39*, 427. (b) Muñoz, M.; Pérez, A.; Rosso, M.; Zamarrigo, C.; Rosso, R. *Melanoma Res.* **2004**, *14*, 183. (c) Esteban, F.; Muñoz, M.; Gonzalez-Moles, M.A.; Rosso, M. *Cancer Metastasis Rev.* **2006**, *25*, 137]. En este sentido, la actividad anticancerosa de los antagonistas de los receptores NK-1 resulta ser de muy amplio espectro, permitiendo el tratamiento del melanoma humano, el neuroblastoma, el linfoma de Hodgkin humano, la leucemia linfoblástica, el rhabdomyosarcoma humano, el linfoma de burkit humano, el carcinoma de pulmón humano, el sarcoma humano de Edwing, el glioma humano, el osteosarcoma humano, gangliomas humanos malignos, el melanoma humano maligno invasivo, células metastásicas de melanoma humano y el cáncer de mama humano entre otros [Muñoz, M. Utilización de antagonistas no peptídicos de receptores NK1 para la producción de apoptosis en células tumorales. N° de solicitud de patente: PCT/ES2005/000068]. En este sentido es importante destacar que, recientemente se ha demostrado que el receptor NK1 es altamente sobre-expresado en un gran número de tumores agresivos, [(a) Hennig, I. M.; Laissue, J. A.; Horisberger, U.; Reubi, J. C. *Int. J. Cancer* **1995**, *61*, 786. (b) Singh, D.; et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 388] en particular de glioma, astrocitomas y glioblastomas, [(a) Palma, C.; Maggi, C.A. *Life Sci.* **2000**, *67*, 985-1001. (b) Lai, J. P., Douglas, S. D., Wang, Y. J.; Ho, W. Z. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **2005**, *12*, 537-541], donde el nivel de expresión se correlaciona con el grado de malignidad [Yamaguchi, K.; Richardson, M. D.; Bigner, D. D.; Kwata, M. M. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2005**, *56*, 585].

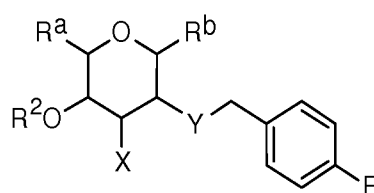
Los primeros diseños de los antagonistas de los receptores NK1 basados sobre la estructura de la SP, han dado lugar a compuestos con estructura peptídica cuyas afinidades eran muy

bajas y estabilidades metabólicas reducidas [(a) Enberg, G.; Svensson, T. H.; Rosell, S.; Folkers, K. *Nature* **1981**, *293*, 222. (b) Folkers, K., Hakanson, R.; Horig, J.; Jie-Cheng, X.; Leander, S.. *Br. J. Pharmacol.* **1984**, *83*, 449. (c) Folkers, K.; Feng, D. M.; Asano, N.; Hakanson, R.; Wiesenfeld-Hallin, Z.; Leander, S. Spantide II. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 4833]. El descubrimiento a principios de la década de los 90 del siglo pasado del primer antagonista no-peptídico de los receptores NK1, el CP-96345 [Snider, R. M.; Constantine, J. W.; John A. Lowe, J. A.; Kelly P. Longo, K. P.; Lebel, W. S.; Woody, H. A.; Drozda, S. E.; Desai, M. C.; Vinick, F. J. Robin W. Spencer, R. W.; Hess. H.-J. *Science* **1991**, *251*, 435] ha impulsado la investigación en esta área, no sólo en el ámbito académico, sino también a nivel industrial, con casi todas las importantes compañías farmacéuticas trabajando en este campo con el objetivo de identificar antagonistas de NK1R selectivos y potentes [(a) Giardina, G. A.; Gagliardi, S.; Martinelli, M. *IDrugs*, **2003**, *6*, 758. (b) Huang, S.-C.; Korlipara, V. L. *Exp. Pat. Opin. Ther. Pat.* **2010**, *20*, 1019-1045]. Más de dos décadas de amplios esfuerzos sintéticos y económicos han permitido el descubrimiento de un número considerable de antagonistas de los receptores NK1 estructuralmente diversos, aunque ninguno de ellos con el éxito terapéutico deseado.

Actualmente, tan sólo hay un antagonista del receptor NK1 en el mercado, el Aprepitant (Merck), recetado para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, [Sankhala, K.K.; Pandya, D.M.; Sarantopoulos, J.; Soefje, S.A.; Giles, F.J.; Chawla, S.P. *Exp. Opin. Drug Metbol. Toxicol.* **2009**, *5*, 1607]. La razón principal de este hecho es que la estructura exacta del receptor NK1, que pertenece a la estructuralmente compleja superfamilia de los receptores acoplados a proteína-G, [(a) Kobilka, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6380. (b) Lefkowitz, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6367] es aún desconocida. Por lo tanto, el diseño y la síntesis de nuevas moléculas no-peptídicas con alta afinidad por el receptor NK1, y preferentemente con una estructura química diferente de los antagonistas de receptores NK1 conocidos, es un área importante en la química médica moderna.

30 Descripción de la invención

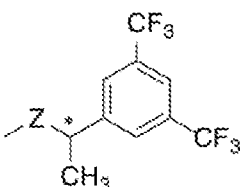
Un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general I,



Fórmula general I

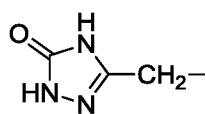
o uno cualquiera de sus posibles estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, donde:

- 5 - R^a se selecciona entre H y CH_2OR^1 , donde R^1 se selecciona a su vez entre hidrógeno,
un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$,
un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$,
un grupo COR^{1a} , donde R^{1a} se selecciona independientemente entre metilo, *terc*-butilo y fenilo,
10 un grupo que junto a R^2 forma un ciclo, y
un grupo $\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, donde R' , R'' y R''' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, *terc*-butilo y fenilo;
- R^b se selecciona independientemente entre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, OH y un grupo de fórmula II, donde Z se selecciona entre O y S, y el carbono contiguo a Z es quiral y puede tener la configuración *R* o *S*, preferiblemente es *R*;
- 15

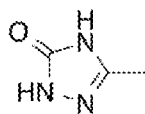


fórmula II

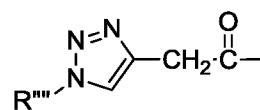
- X se selecciona entre OR^3 , NR^4R^5 y una cadena heterocíclica de 3 a 15 miembros, donde:
- 20
- R^3 se selecciona entre H, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, un grupo acilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo de fórmula III, un grupo de fórmula IV, un grupo de fórmula V donde R'''' es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ o un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, y un grupo que junto a R^2 forma un ciclo;
 - 25 • R^4 se selecciona entre H, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ y un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$;
 - R^5 se selecciona entre H, un grupo de fórmula III, un grupo de fórmula IV y un grupo de fórmula V donde R'''' es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ o un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$;



fórmula III



fórmula IV



fórmula V

- Y se selecciona entre O, S y NH; y
- 5 - R^2 es H, o forma un ciclo de 5 o 6 eslabones junto a R^1 o R^3 , de tal manera que en dicho ciclo el O contiguo a R^2 se encuentra separado del O contiguo a R^1 o R^3 por al menos un átomo de C que consiste en $-C(R^6)(R^7)-$, y donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, un grupo alquilo C_1-C_{20} y un grupo arilo C_6-C_{20} .
- 10 El término “alquilo” o “grupo alquilo” se refiere, en la presente invención, a cadenas carbonadas alifáticas, lineales o ramificadas, saturadas o insaturadas, cíclicas o heterocíclicas, que pueden tener de 1 a 50 átomos de carbono, preferiblemente estas cadenas tienen entre 1 y 20 átomos de carbono, más preferiblemente de entre 1 y 15, o de entre 1 y 8, o de entre 1 y 6, o de entre 1 y 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo
- 15 tal como se refieren en la invención son, pero sin limitarse, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, vinilo, etinilo, 1- ó 2-propenilo, 1- ó 2-propinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 4-piperidinilo, e incluye además otros grupos preferidos como metilo, etilo o *terc*-butilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como, pero sin limitarse a, COOH, SO₄H o PO₄H₂.
- 20 El término “cadena lineal” se refiere en la presente invención a una cadena formada por un número comprendido entre 1 y 20 átomos de carbono unidos entre sí mediante enlaces covalentes C-C, complementada su estructura con uniones a hidrógenos.
- 25 El término “cadena ramificada” se refiere en la presente invención a una cadena carbonada, en la que existe al menos 1 átomo de carbono adicional enlazado a alguno de los átomos que constituye dicha cadena.
- El término “cadena saturada” se refiere en la presente invención a una cadena carbonada en
- 30 la que no hay ningún doble o triple enlace.
- El término “cadena insaturada” se refiere en la presente invención a cadenas carbonadas en las que existe al menos un doble o triple enlace C-C.

El término “cadena cíclica” se refiere en la presente invención a una cadena formada por un número comprendido entre 3 y 8 átomos de carbono con estructura de anillo, que se puede considerar el resultado de eliminar un hidrógeno del carbono terminal de una cadena lineal y unirlo al primer carbono de la cadena.

5

El término “cadena heterocíclica” se refiere en la presente invención a una cadena monocíclica, bicíclica o tricíclica de 3 a 15 miembros, que comprende átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está insaturada, saturada o parcialmente saturada. Preferiblemente, la cadena heterocíclica tiene de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos, y aún más preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos. Para el propósito de esta invención el heterociclo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir anillos fusionados. Los átomos de nitrógeno, carbono y azufre del radical heterocíclico opcionalmente pueden estar oxidados; los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados y el radical heterocíclico puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Ejemplos de heterociclos pueden ser, no limitativamente: tetrahidrofurano, dioxano, piperidina y 1,2,3-triazol.

El término “arilo” se refiere, en la presente invención, a cadenas cíclicas aromáticas o heterocíclicas aromáticas de entre 6 y 20 átomos de carbono. El término “cadena cíclica aromática” se refiere en la presente invención a una cadena carbonada constituida por sistemas monocíclicos o policíclicos de naturaleza aromática. El término “cadena heterocíclica aromática” se refiere en la presente invención a una cadena cíclica aromática en las que uno o más átomos del ciclo es un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Los grupos arilo son por ejemplo, pero sin limitarse a, fenilo o naftilo. Preferiblemente el grupo arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y más preferiblemente el grupo arilo es un fenilo. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como metilo, metoxi, flúor y trifluorometilo. Radicales arilo sustituidos son por ejemplo, pero sin limitarse a, tolilo o *p*-fluorofenilo.

30

El término “acilo” se refiere a un grupo COR^{3a} donde R^{3a} puede ser un grupo alquilo C₁-C₂₀ o un grupo arilo C₆-C₂₀.

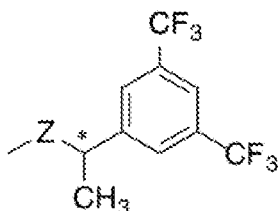
Los términos “alquilsulfonilo” y “arilsulfonilo” hacen referencia a un grupo SO₂R^{3a}, donde R^{3a} puede ser, respectivamente, un grupo alquilo C₁-C₂₀ o un grupo arilo C₆-C₂₀.

35

Debe entenderse que el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere, en esta solicitud de patente, a aquella sal que cuando se administra a un receptor es capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto según se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales farmacéuticamente no aceptables también están dentro del alcance de la invención ya que éstas pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

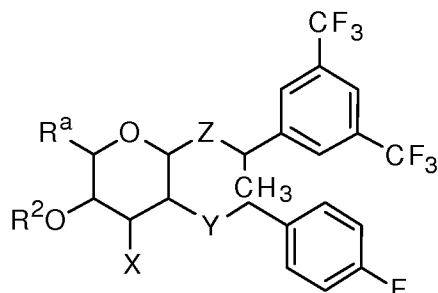
Según la presente memoria, las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos previstos en el presente documento, se pueden sintetizar mediante métodos químicos convencionales a partir de un compuesto inicial que contiene un resto básico o ácido. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo,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

En una realización preferida, el compuesto de fórmula general I que se describe en esta solicitud de patente es un compuesto donde R^b es un grupo de fórmula II, en el que Z se selecciona entre O y S.



fórmula II

En este grupo de fórmula II, el carbono contiguo a Z es quiral y puede tener la configuración *R* o *S*, preferiblemente es *R*, de tal manera que dicho compuesto tiene la siguiente fórmula general:



Fórmula Ia

5

donde Z, Y, X, R^a y R² se definen como se ha indicado anteriormente.

En una realización aún más preferida, el compuesto de fórmula general I de la presente invención es un compuesto de fórmula Ia donde Z es O.

10

En una realización preferida, el compuesto de fórmula general I o la según cualquiera de las realizaciones que se describen, es un compuesto donde Y es O.

15

En una realización preferida, el compuesto de fórmula general I o la según cualquiera de las realizaciones que se describen, es un compuesto donde X es OR³, y R³ tiene el significado indicado anteriormente.

20

En una realización preferida, el compuesto de fórmula general I o la según cualquiera de las realizaciones que se describen, es un compuesto donde R^a es CH₂OR¹ y R² forma un ciclo junto a R¹, donde el átomo de O contiguo a R² se encuentra separado del átomo de O contiguo a R¹ por un grupo –C(R⁶)(R⁷)–, de manera que R² forma un ciclo de 6 eslabones junto a R¹, y donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, un grupo alquilo C₁-C₂₀ y un grupo arilo C₆-C₂₀. Preferiblemente, el grupo –C(R⁶)(R⁷)– es un grupo seleccionado entre –C(CH₃)₂– y –CH(C₆H₅)–.

25

En una realización preferida, el compuesto de fórmula general I o la según una cualquiera de las realizaciones que se describen, es un compuesto donde R^a es CH₂OR¹, R¹ y R² forman un ciclo, y X es OH.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula general I o la según cualquiera de las realizaciones que se describen en esta solicitud de patente, es un compuesto donde X es OR³ y R² forma un ciclo junto a R³, donde el átomo de O contiguo a R² se encuentra separado del átomo de O contiguo a R³ por un grupo –C(R⁶)(R⁷)–, de manera que R² forma un ciclo de 5 eslabones junto a R³, y donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, un grupo alquilo C₁-C₂₀ y un grupo arilo C₆-C₂₀. Preferiblemente, el grupo –C(R⁶)(R⁷)– es un grupo seleccionado entre –C(CH₃)₂– y –CH(C₆H₅)–.

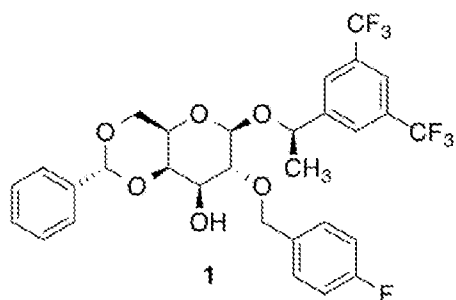
En una realización preferida, el compuesto de fórmula general I o la según cualquiera de las realizaciones que se describen en esta solicitud de patente, es un compuesto donde X es OR³, R³ y R² forman un ciclo, en particular un ciclo tal como se ha descrito en el párrafo anterior, y R^a puede ser H, o un grupo CH₂OH opcionalmente protegido con un grupo protector de alcoholes tal como son los éteres de sililo [por ejemplo, *tert*-butildifenilsililo (TDBPS)]. Preferentemente R^a es H.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula general I o la es un compuesto donde X es OH y R² es H, donde el resto de sustituyentes pueden tener el significado que se describe en cualquiera de las realizaciones que se describen en la presente solicitud de patente.

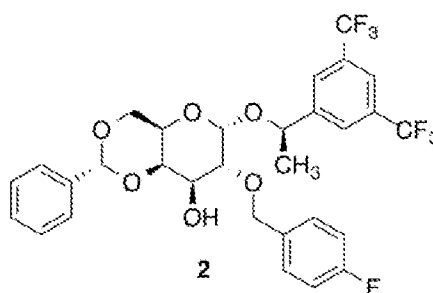
En una realización aún más preferida, el compuesto de fórmula general I o la es un compuesto donde X es OH, R² es H y R^a se selecciona entre H y CH₂OH.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula general I se selecciona del grupo que consiste en:

a)

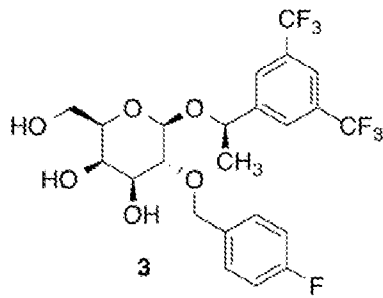


b)

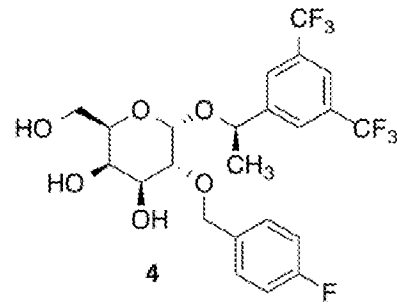


30

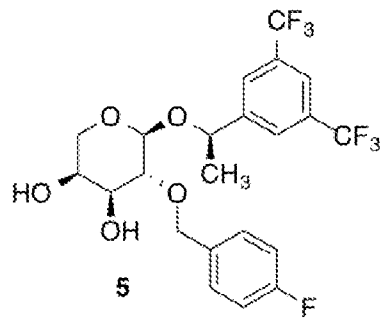
c)



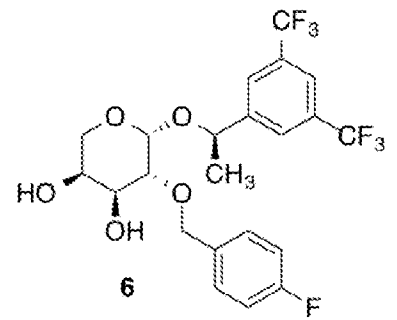
d)



e)

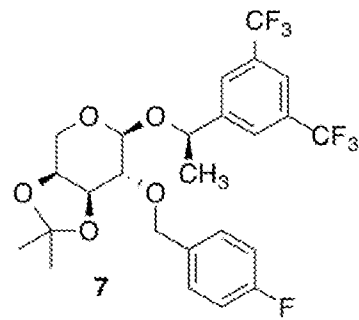


f)

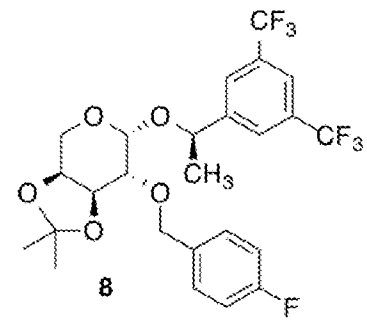


5

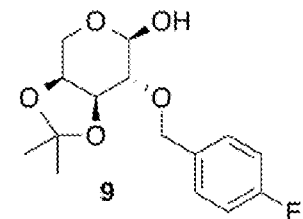
g)



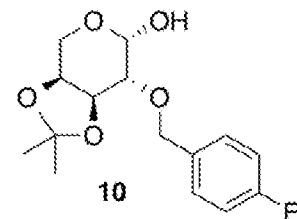
h)



10 i)



j)



Según la presente descripción, cualquiera de los compuestos definidos anteriormente, es decir aquellos compuestos que responden a la fórmula general I, incluyendo cualquiera de

las realizaciones o ejemplos preferidos, pueden ser igualmente referidos en esta memoria como “compuesto o compuestos de la invención”.

5 Los compuestos de la invención son análogos del aprepitant y se ha comprobado que presentan actividad antagonista de los receptores NK-1 y actividad anticancerosa. Así, los compuestos de fórmula general I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser de utilidad en medicina, para prevenir y/o tratar distintas enfermedades.

10 Un segundo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención (incluyendo al compuesto de fórmula general I o alguna cualquiera de sus realizaciones preferidas), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente en una cantidad terapéuticamente eficaz. En adelante, dicha composición farmacéutica puede ser igualmente referida como “composición farmacéutica de la invención”.

15

La composición puede, por ejemplo, comprender a su vez al menos un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, y/o al menos otro principio activo farmacéuticamente aceptable u otro excipiente conocido en el campo además del compuesto de fórmula I, para dar lugar a una composición farmacéutica o medicamento que puede ingerir un individuo. La
20 preparación de dicha composición farmacéutica puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula I se encontrarán, preferentemente, en una composición farmacéutica o forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos
25 normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula I.

30

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

35 Los compuestos de fórmula I descritos en la presente invención, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros

fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I.

En otra realización particular, dicha composición farmacéutica se prepara en una forma de composición sólida o en una suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición terapéutica proporcionada por esta invención puede ser administrada por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicha composición se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración de la composición terapéutica proporcionada por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.).

La cantidad de compuesto de la invención, o de sus sales farmacéuticamente aceptables, terapéuticamente eficaz que debe administrarse (también referida en la presente descripción como cantidad terapéuticamente eficaz o efectiva), así como su dosificación para tratar un estado patológico con dichos compuestos, dependerá de numerosos factores, entre los que se encuentra la edad, el estado del paciente, la severidad de la enfermedad, la ruta y frecuencia de administración, el compuesto modulador a utilizar, etc.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cualquiera de sus realizaciones y alternativas, y de las composiciones que lo comprenden, para la fabricación de una composición farmacéutica o un medicamento. Debe entenderse de la presente invención que cualquiera de estos usos en el ámbito de la medicina se refieren también, y análogamente, a un compuesto de fórmula general I como el aquí descrito para su uso en medicina, así como a un método, como puede ser de administración, del compuesto para la prevención y tratamiento de enfermedades. Asimismo, engloba esta invención el uso de un compuesto de fórmula general I para preparar una composición para su uso en medicina, en cualquiera de los casos que se van a comentar.

El compuesto de fórmula I de la invención, así como la composición farmacéutica que comprende alguno de estos compuestos, pueden servir para tratamiento y/o prevención de una enfermedad, tal como puede ser, y sin limitarse a, una enfermedad relacionada con el

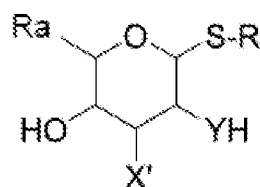
sistema nervioso (preferentemente alteraciones o trastornos del sistema nervioso central tales como enfermedad de Parkinson, ansiedad y depresión), artritis reumatoide, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer, adherencia abdominal post-quirúrgica, migraña, inflamación, una enfermedad pulmonar crónica, incluyendo el EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y el asma bronquial, apnea obstructiva del sueño, una desregulación de la función cardíaca, trombosis arterial, osteoporosis, obesidad, resistencia a insulina, enfermedad de Crohn, la náusea y el vómito.

Dentro de las enfermedades relacionadas con el sistema nervioso que pueden tratarse y/o prevenirse con dichos compuestos o composiciones se incluye la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, el estrés, la ansiedad, la depresión, la rabia, la psoriasis y el dolor patológico, tal como puede ser el dolor derivado de la inflamación, de una lesión persistente, degenerativa y/o neuropática.

Dentro de los tipos de cáncer que pueden tratarse y/o prevenirse con dichos compuestos o composiciones se incluye por ejemplo: melanoma, neuroblastoma, glioma, linfoma de Hodgkin, leucemia linfoblástica, rhabdomyosarcoma, linfoma de burkit, carcinoma de pulmón, sarcoma de Edwing, osteosarcoma, ganglioma maligno, melanoma maligno invasivo, célula metastásica de melanoma y cáncer de mama.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula general I como se describe, en cualquiera de sus variantes, que comprende al menos las siguientes etapas:

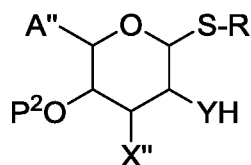
a. Obtener un tioglicósido de fórmula VIII, donde Ra se define tal como se indica para un compuesto de fórmula I, R se selecciona entre un grupo arilo C₆-C₂₀ y un alquilo C₁-C₂₀, X' se selecciona entre un grupo OH y un grupo N₃, e Y se selecciona entre un grupo OH, S y NH;



fórmula VIII

b. Hacer reaccionar el tioglicósido de fórmula VIII con reactivos de protección de alcoholes tales como, por ejemplo, haluro de trialquilsililo, haluro de dialquil aril sililo,

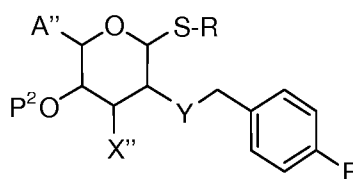
dialquilcetonas o sus dialquilacetales, arilaldehidos o sus dialquilacetales ú óxido de dialquilestaño; esta reacción puede tener lugar en una o varias etapas, para obtener el compuesto de fórmula IX, donde únicamente el grupo en posición 2 del carbohidrato está desprotegido;



fórmula IX

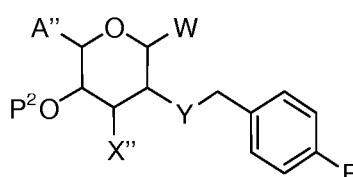
donde:

- A'' se selecciona entre H y CH₂OP¹, donde P¹ se selecciona entre
 - un grupo alquilo C₁-C₂₀,
 - un grupo arilo C₆-C₂₀,
 - un grupo COP^{1a}, donde R^{1a} se selecciona independientemente entre metilo, *tert*-butilo y fenilo,
 - un grupo que junto a P² forma un ciclo, y
 - un grupo SiR'R''R''' en donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, *tert*-butilo y fenilo,
 - R se selecciona entre un grupo arilo C₆-C₂₀ y un alquilo C₁-C₂₀,
 - X'' se selecciona entre un grupo N₃ y un grupo OP³, donde P³ es un grupo que forma un ciclo de 5 eslabones junto a P²,
 - Y se selecciona entre O, S y NH,
 - P² se selecciona entre
 - un grupo SiR'R''R''' donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, *tert*-butilo y fenilo,
 - un grupo que forma un ciclo de 6 eslabones junto a P¹, y
 - un grupo que forma un ciclo de 5 eslabones junto a P³,
 de tal manera que en el ciclo el O contiguo a P² se encuentra separado del O contiguo a P¹ o P³ por un átomo de C que consiste en -C(R⁶)(R⁷)-, y donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, un grupo alquilo C₁-C₂₀ y un grupo arilo C₆-C₂₀;
- c. Hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX con un haluro o un tosilato de *p*-fluorobencilo para obtener el compuesto de fórmula X, en donde A'', R, X'' y P² se definen como anteriormente, e Y se selecciona entre O, S y NH;



fórmula X

- d. Transformar el compuesto X obtenido en la etapa anterior en un compuesto donador de glicosilo de fórmula XI, donde W se selecciona entre OH, un grupo sulfóxido SOR, un grupo fósfito O(OR)₂, y un grupo tricloroacetimidato; y



fórmula XI

- e. Transformar el compuesto XI obtenido en la etapa anterior en un compuesto de fórmula general I tal como se describe en cualquiera de las realizaciones de esta solicitud de patente, a través de una reacción de glicosidación.

La transformación del compuesto XI en el compuesto de fórmula I (etapa e) puede realizarse mediante un proceso de varias etapas que comprende una reacción de glicosidación, preferentemente pero sin limitarse, a través de la metodología del tricloroacetimidato, y varios procesos de protección y desprotección de los grupos en posición 3, 4, 5 y 6 del anillo tetrahidropiraniolo.

- En una realización preferida, el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general I, conforme a aquellas realizaciones descritas en esta solicitud de patente donde R^b es el grupo de fórmula II, comprende hacer reaccionar el compuesto XI con 2,2,2-tricloroacetronitrilo, en presencia de cantidades catalíticas de 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); y posteriormente hacer reaccionar el producto que se obtiene con 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etanol y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo.

En otras realizaciones preferidas, el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula I tal como se describe en esta solicitud de patente adicionalmente comprende la protección y/o desprotección selectiva de grupos en posición 3, 4, 5 y/o 6 del anillo tetrahidropiraniolo.

En otras realizaciones preferidas alternativas, el procedimiento comprende adicionalmente la reducción y/o alquilación, acilación o reacción 1,3-dipolar de Huisgen para obtener compuestos de fórmula I donde X es NR^4R^5 o una cadena heterocíclica.

5

En una realización preferida, el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula I tal como se describe en esta solicitud de patente, además comprende al menos una de las siguientes etapas:

10 f. Hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa e del procedimiento con un agente reductor de azidas, cuando en la primera etapa del procedimiento se obtiene un compuesto de fórmula VIII donde X' es un grupo N_3 ;

g. Hacer reaccionar compuesto obtenido en cualquiera de las etapas e o f con fluoruro de tetrabutil amonio en THF;

15 h. Hacer reaccionar el compuesto obtenido en cualquiera de las etapas e, f o g con una cantidad catalítica de ácido 10-camforsulfónico en metanol;

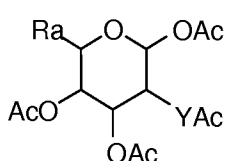
i. Hacer reaccionar el compuesto obtenido en cualquiera de las etapas g o h con un dimetoximetil derivado de fórmula $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-\text{OCH}_3$, en donde R^6 y R^7 se definen tal como se indica para un compuesto de fórmula I, si en la primera etapa del procedimiento se obtiene un compuesto de fórmula VIII donde Ra es CH_2OH ;

20 j. Hacer reaccionar el compuesto obtenido en cualquiera de las etapas f, g o h, con un haluro de alquilo de fórmula R^8-X o un haluro de acilo de fórmula $\text{R}^9-\text{CO}-\text{X}$, en donde R^8 es un grupo alquilo C_1-C_{20} , un grupo arilo C_6-C_{20} , o un grupo de fórmula III o de fórmula IV según se define para un compuesto de fórmula I, y donde R^9 es un grupo de fórmula V según se define como para un compuesto de fórmula I.

25

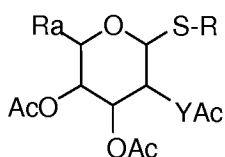
En una realización preferida, la obtención del tioglicósido de fórmula VIII donde X' es OH (etapa a) en el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general I que se describe en esta solicitud de patente comprende:

30 a.1. Hacer reaccionar un carbohidrato peracetilado con fórmula VI, donde Ra se define tal como se ha indicado anteriormente, e Y se selecciona entre un grupo OH, S y NH;



fórmula VI

con un tiol que tiene una fórmula RSH, donde R se selecciona entre un grupo arilo C₆-C₂₀ y un alquilo C₁-C₂₀, en presencia de un callizador tipo ácido de Lewis, tal como, por ejemplo ácido trifloroboroeterato o trimetilsililo trifluorometanosulfonato, para obtener un tioglicósido que tiene la fórmula VII, donde Ra, Y y R tienen el mismo significado establecido anteriormente;

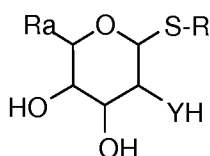


fórmula VII

10 a.2. Obtener el tioglicósido de fórmula VIII mediante reacción de desacetilación del tioglicósido peracetilado de fórmula VII con catálisis ácida o básica.

La presente solicitud de patente también se refiere a un procedimiento alternativo para la obtención del compuesto de fórmula I de la invención. Este procedimiento comprende:

15 a. Obtener, preferentemente según las etapas a.1 y a.2 descritas anteriormente, un tioglicósido de VIIIa, donde Ra se define tal como se ha descrito en relación a un compuesto de fórmula I, R se selecciona entre un grupo arilo C₆-C₂₀ y un alquilo C₁-C₂₀, e Y se selecciona entre un grupo OH, S y NH.



20 fórmula VIIIa

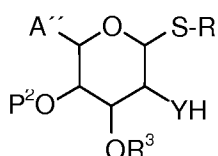
b1. Derivatizar de forma selectiva el grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo, en una o varias etapas. Preferentemente, la derivatización comprende la formación del derivado de dioxaestannileno intermedio entre los hidroxilos de las posiciones 3 y 4, y posterior apertura del mismo por tratamiento con un reactivo electrófilo, por ejemplo, con haluros (cloruros, bromuros o yoduros) de alquilo, haluros de acilo, o haluros o anhídridos de alquil ó arilsulfonilo, para obtener un compuesto de fórmula XII:



fórmula XII

5 donde Ra se define como anteriormente, R se selecciona entre un grupo alquilo C₁-C₂₀ y arilo C₆-C₂₀, R³ se selecciona entre un grupo alquilo C₁-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, acilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, un grupo de fórmula III, un grupo de fórmula IV y un grupo de fórmula V.

10 b2. Hacer reaccionar el tioglicósido de fórmula XII con reactivos de protección de alcoholes tales como, por ejemplo, haluro de trialquilsililo, haluro de dialquil aril sililo, dialquilcetonas o sus dialquilacetales, arilaldehidos o sus dialquilacetales ú óxido de dialquilestaño; esta reacción puede tener lugar en una o varias etapas, para obtener el compuesto de fórmula XII, donde únicamente el grupo en posición 2 del carbohidrato está desprotegido;



fórmula XIII

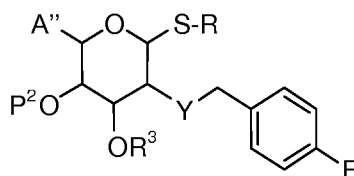
15 donde:

- A'' se selecciona entre H y CH₂OP¹, donde P¹ se selecciona entre
 - un grupo alquilo C₁-C₂₀,
 - un grupo arilo C₆-C₂₀,
 - 20 un grupo COP^{1a}, donde R^{1a} se selecciona independientemente entre metilo, *tert*-butilo y fenilo,
 - un grupo que junto a P² forma un ciclo, y
 - un grupo SiR'R''R''' en donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, *tert*-butilo y fenilo,
- 25 - R se selecciona entre un grupo arilo C₆-C₂₀ y un alquilo C₁-C₂₀,
- R³ se selecciona entre un grupo alquilo C₁-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, acilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, un grupo de fórmula III, un grupo de fórmula IV y un grupo de fórmula V;
- Y es un grupo O, S o NH,
- P² se selecciona entre

un grupo SiR'R''R''' en donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, *tert*-butilo y fenilo, y

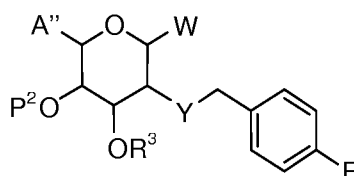
un grupo que forma un ciclo de 6 eslabones junto a P¹, de tal manera que en dicho ciclo el O contiguo a P² se encuentra separado del O contiguo a P¹ por un átomo de C que consiste en -C(R⁶)(R⁷)-, y donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, un grupo alquilo C₁-C₂₀, un grupo arilo C₆-C₂₀;

c'. Hacer reaccionar el compuesto de fórmula XIII con un haluro o un tosilato de *p*-fluorobencilo para obtener el compuesto de fórmula XIV, en donde A'', R, R³ y P² se definen como anteriormente, e Y se selecciona entre O, S y NH;



fórmula XIV

d'. Transformar el compuesto XIV obtenido en la etapa anterior en un compuesto donador de glicosilo de fórmula XV, donde W se selecciona entre OH, un grupo sulfóxido SOR, un grupo fósfito O(OR)₂, y un grupo tricloroacetimidato;



fórmula XV

e'. Transformar el compuesto XV obtenido en la etapa anterior en un compuesto de fórmula general I tal como se describe en la presente solicitud de patente, a través de una reacción de glicosidación.

La transformación del compuesto XV en el compuesto de fórmula I (etapa e') puede realizarse mediante un proceso de varias etapas que comprende una reacción de glicosidación, preferentemente pero sin limitarse, a través de la metodología del tricloroacetimidato, y varios procesos de protección y desprotección de los grupos en posición 3, 4, 5 y 6 del anillo tetrahidropiraniolo.

Breve descripción de las figuras

FIG 1. Secuencia de aminoácidos que componen la sustancia P (SP).

5 **FIG 2.** Curvas dosis-respuesta de los antagonistas NK-1 de referencia CP-96345 y L-732,138 determinadas por inhibición de la sustancia P (SP) a través del test IPone.

FIG 3. Curvas dosis-respuesta de los derivados **2**, **4** y **5** determinadas por inhibición de la sustancia P (SP) a través del test IPone.

10

FIG 4. Datos de inhibición de la actividad de la SP con los derivados **3**, **6** y de los antagonistas de referencia CP-96345 y L-732,138, obtenidos a una concentración del ligando de 10^{-6} M.

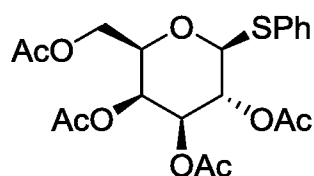
15 **Ejemplos**

EJEMPLO 1. Procedimiento de obtención de compuestos de fórmula XIV.

1.1. Preparación de tioglicósidos.

20

Fenil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-β-D-galactopiranosido, **12**

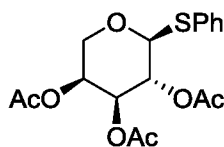


12

25 Sobre una disolución de pentaacetato de D-galactosa (3,90 g, 10,00 mmol) en diclorometano anhidro (40 mL), a 0°C, se adiciona gota a gota trifluoruro de boro eterato (5,00 mL, 40 mmol). Tras 15 min. de agitación a temperatura ambiente se añade bencenotiol (1,07 mL, 10,50 mmol). La reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante una noche tras lo cuál se observa mediante cromatografía en capa fina que se consume el producto de partida. A continuación, se adiciona una disolución acuosa saturada
30 de NaHCO₃, se separan las dos fases y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2x40mL) y los

extractos orgánicos reunidos se lavan con disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora a vacío. El residuo obtenido es de un alto grado de pureza aunque se purifica mediante cromatografía en columna, usando acetato de etilo-hexano en proporción 1:4 como eluyente, obteniéndose el producto **12** (3,96 g, 9,00 mmol) como un sólido blanco con un rendimiento del 90%. P.f.: 115-116°C. ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.32-7.31 (m, 3H), 5.42 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 5.24 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J*=3.3 y 9.9 Hz, 1H), 4.72 (d, *J*=, 10.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J*=6.9 y 11.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J*=6.2 y 11.3 Hz, 1H), 3.94 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 170.4, 170.2, 169.6, 132.7, 132.6, 129.0, 128.3, 86.8, 72.1, 67.3, 67.4, 61.8, 21.0, 20.8. EMAR: calculado para C₂₀H₂₅O₉S: [M+H]⁺ 441.1219 encontrado 441.1200 (-4.4 ppm).

Fenil 2,3,4-tri-*O*-acetil-1-tio- α -L-arabinopiranosido, **13**.



15

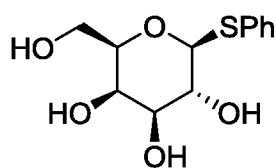
13

Se sintetiza siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación de **12**, partiendo de tetraacetato de β -L-arabinosa (5,24 g, 16,48 mmol), trifluoruro de boro eterato (8,27 mL, 65,90 mmol) y bencenotiol (1,77 mL, 17,30 mmol), obteniendo el producto **10** (6,00 g, 16,30 mmol) como un aceite de color naranja con rendimiento cuantitativo, que se utiliza directamente en la reacción siguiente sin purificación previa. ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.47 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 5.26-5.24 (m, 1H), 5.22 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=3.4 y 8.5 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=, 7.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J*=3.6 y 12.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J*=1.9 y 12.7 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 169.5, 169.0, 132.0, 129.1, 128.8, 128.7, 127.7, 125.2, 86.3, 70.3, 68.3, 67.4, 65.1, 20.6, 20.5, 20.3. [α]_D²⁰: +24.70 (c 1, cloroformo).

30

1.2. Desacetilación Zemplen para la síntesis de derivados polihidroxilados.

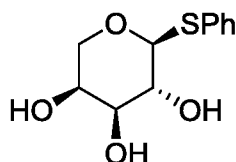
Fenil 1-tio- β -D-galactopiranosido, **14**



14

Sobre una disolución del compuesto **12** (3,96 g, 9,00 mmol) en metanol (45 mL) se adiciona otra de metóxido de sodio 1 M en metanol (36 mL, 3,60 mmol). Tras agitar durante 30 min., la reacción se neutraliza con resina ácida y se filtra obteniéndose el producto **14** (2,40 g, 8,82 mmol) como un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo, que es utilizado directamente en la siguiente reacción sin necesidad de purificar. P.f.: 114-115°C. ¹H-RMN (500MHz, MeOD): δ 7.56-7.54 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 4.59 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.61 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.57 (t, *J*=6.1 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J*=3.3 y 9.2 Hz, 1H). ¹³C RMN (500 MHz, MeOD) δ 136.1, 132.2, 129.8, 128.0, 90.3, 80.6, 76.4, 71.0, 70.4, 62.6. EMAR: calculado para C₁₂H₁₆O₅NaS: [M+Na]⁺ 295.0616 encontrado 295.0605 (3.6 ppm).

Fenil 1-tio-α-L-arabinopiranosido, **15**.

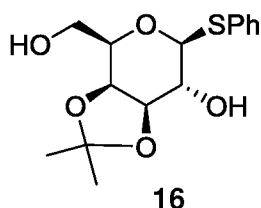


15

Se sintetiza siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación de **14**, partiendo de **13** (6,00 g, 16,30 mmol) y metóxido sódico en metanol 1M (10,00 mL, 10,00 mmol), obteniendo **15** (3,91 g, 16,15 mmol) como un sólido rojo con rendimiento cuantitativo y se utiliza directamente en la siguiente reacción sin purificación previa. P.f.: 114-115°C. ¹H-RMN (500MHz, MeOD): δ 7.53-7.50 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 3H), 4.64 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J*=3.6 y 12.2 Hz, 1H), 3.89 (td, *J*=1.9 y 3,4 Hz, 1H), 3.70 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.60-6.56 (m, 2H). ¹³C RMN (500 MHz, MeOD) δ 136.1, 132.4, 129.8, 128.1, 90.4, 74.9, 71.6, 69.5 (2). [α]_D²⁰: +15.05 (c 1, cloroformo).

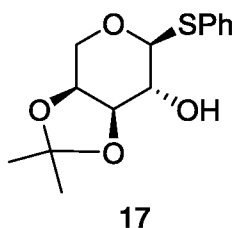
1.3. Preparación de 3,4-O-isopropiliden-acetales.

Fenil 3,4-O-isopropiliden-1-tio-β-D-galactopiranosido, **16**.



Sobre una suspensión del derivado polihidroxlado **14** (2,21 g, 8,12 mmol) en 60 mL de 2,2-dimetoxipropano (2,2-DMP), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se adiciona una cantidad catalítica de ácido 10-camforsulfónico (CSA) (60,35 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se deja agitando durante 48 horas. Transcurrido ese tiempo, la reacción se neutraliza con trietilamina, se filtra para eliminar la sal de amonio formada y el disolvente se evapora a vacío. El residuo obtenido se disuelve en la mínima cantidad posible de tolueno y se evapora a vacío, tras repetir este proceso dos veces, se obtiene el acetal mixto, junto con una pequeña cantidad del diol deseado. El crudo obtenido se disuelve en la mínima cantidad posible de metanol, se trata con una cantidad catalítica de CSA (60,35 mg, 0,26 mmol) a 0°C y se agita a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación se neutraliza con trietilamina, se filtra la sal de amonio formada y el disolvente se evapora a vacío. El residuo obtenido se disuelve en tolueno y se evapora repitiéndose este proceso dos veces, obteniendo **16** (2,16 g, 6,92 mmol) como un sólido blanco con un rendimiento del 85%. P.f.: 92-93°C. ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.46 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 4.45 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.58 (bs, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.17 (bs, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 132.5, 131.7, 128.8, 127.5, 110.0, 87.1, 79.3, 76.9, 73.6, 71.2, 62.0, 27.8, 26.1. EMAR: calculado para C₁₅H₂₁O₅S: [M+H]⁺ 313.1110 encontrado 313.1107 (-0.9 ppm).

Fenil 3,4-*O*-isopropiliden-1-tio-α-L-arabinopiranosido, **17**.

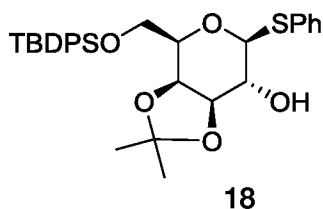


Se sintetiza siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación de **16**, partiendo de **15** (3,91 g, 16,15 mmol), 2,2-dimetoxipropano (120 mL, 969,00 mmol) y ácido 10-canforsulfónico (0,26 mg, 1,13 mmol), obteniendo el producto **17** (3,85 g, 13,63 mmol)

como un sólido blanco con un rendimiento del 85%. P.f.: 92-93°C. ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.53 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 4.53 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.67-3.36 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 132.8, 129.1, 128.2, 110.3, 88.3, 78.3, 73.0, 71.7, 65.8, 28.0. [α]²⁰_D: +17.56 (c 1, cloroformo).

1.4. Protección selectiva del hidroxilo primario.

Fenil 3,4-*O*-isopropiliden-6-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1-tio-β-D-galactopiranosido, **18**



10

15

20

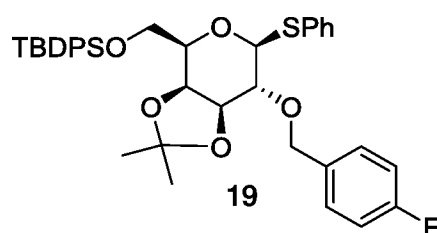
25

Sobre una disolución de **16** (103,10 mg, 0,33 mmol) en DMF (66,20 mL, 2 mL/mmol **13**) se adiciona cloruro de *tert*-butildifenilsilano (TBDPSCI) (0,11 mL, 0,41 mmol) e imidazol (56,34 mg, 0,83 mmol). Tras agitar durante 5 horas, la reacción se diluye con acetato de etilo (20 mL), se neutraliza con disolución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrae con *n*-pentano (3x20mL). Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna, usando acetato de etilo-hexano en proporción 1:4. Se obtiene el producto **15** (174,49 mg, 0,32 mmol) como un sólido blanco con un rendimiento del 96%. P.f.: 50°C. ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.73-7.70 (m, 4H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 6H), 7.28-7.27 (m, 3H), 4.44 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J*=1.9 y 5.4 Hz, 1H), 4.08 (t, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.00-3.89 (m, 3H), 3.55 (ddd, *J*=2.2, 7.1 y 10.1 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.06 (s, 9H). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 135.8, 134.9, 133.5, 133.4, 132.6, 132.4, 129.9, 129.2, 128.1, 127.9, 127.8, 110.3, 88.5, 79.1, 76.9, 73.4, 71.7, 63.1, 28.3, 26.9, 26.7, 26.4, 19.4. EMAR: calculado para C₃₁H₃₈O₅SSiNa: [M+Na]⁺ 573.2107 encontrado 573.2123 (2.8 ppm).

1.5. Reacción del hidroxilo en posición 2 con *p*-fluorobencil derivados.

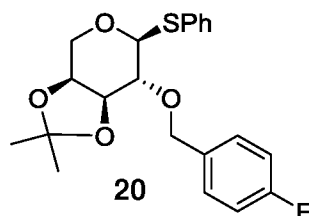
30

Fenil 2-*O*-(*p*-fluorobencil)-3,4-*O*-isopropiliden-6-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1-tio-β-D-galactopiranosido, **19**



Sobre una disolución de **18** (4,00 g, 6,07 mmol) en THF (80 mL) se añade otra de hidruro de sodio (0,73 g, 18,21 mmol) en THF (10 mL) y se deja en agitación durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo se adiciona $\text{IN}(\text{Bu})_4$ (0,90 g, 2,43 mmol) y tras 30 min. en agitación se adiciona una disolución de cloruro de *p*-fluorobencilo (1,10 mL, 9,11 mmol) en de THF (5 mL). La reacción se deja en agitación durante 48 horas y posteriormente se neutraliza con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x40 mL). Los extractos orgánicos se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo-hexano en proporción 1:8, obteniéndose **19** (3,60 g, 5,46 mmol) como un aceite amarillo con un rendimiento del 90%. ^1H -RMN (500MHz, CDCl_3): δ 7.78-7.74 (m, 4H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 9H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 4.84 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J=2.0$ y 5.6 Hz, 1H), 4.28 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.92 (td, $J=1.9$ y 6.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=6.4$ y 9.7 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.12 (bs, 9H). ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 162.5, (d, $J_{\text{CF}}=244.1$ Hz), 135.8, 135.7, 135.4, 134.9, 134.0, 133.9, (d, $J_{\text{CF}}=3.1$ Hz), 133.5 (2C), 131.8, 130.1, (d, $J_{\text{CF}}=8.4$ Hz), 129.8, 129.7, 129.0, 127.8 (2C), 127.4, 115.2 (d, $J_{\text{CF}}=21.4$ Hz), 110.0, 86.6, 79.8, 78.4, 76.9, 73.6, 72.8, 63.1, 28.0, 26.9, 26.7, 26.4, 19.3. EMAR: calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{NaSFSi}$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 681.2482 encontrado 681.2479 (-0.5 ppm).

Fenil 2-*O*-(*p*-fluorobencil)-3,4-*O*-isopropiliden-1-tio- α -L-arabinopiranosido, **20**.



Se sintetiza siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación de **19**, partiendo de **17** (3,85 g, 13,63 mmol), hidruro de sodio (1,00 g, 41,50 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (2,00 g, 5,45 mmol) y cloruro de *p*-fluorobencilo (2,43 mL, 20,45 mmol), obteniéndose **20** (4,60 g, 12,40 mmol) como un aceite amarillo con un rendimiento del 91%.

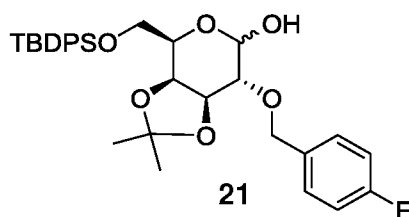
¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.79 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.78 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.23 (t, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J*=3.8 y 13.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*=3.8 y 13.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J*=6.1 y 8.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 162.6 (d, *J*_{CF}=245.7 Hz), 131.1, 133.7 (d, *J*_{CF}=3.1 Hz), 132.0, 130.1 (d, *J*_{CF}=8.1 Hz), 129.0, 127.6, 115.3 (d, *J*_{CF}=21.4 Hz), 110.1, 86.5, 78.4, 72.8, 72.7, 64.9, 27.9, 26.3. [α]²⁰_D: -9.95 (c 1, cloroformo).

EJEMPLO 2. Glicosidación

10

2.1. Desprotección selectiva de la posición anomérica.

2-*O*-(*p*-fluorobencil)-3,4-*O*-isopropiliden-6-*O*-*tert*-butildifenilsilil- α,β -D-galactopiranos, **21**



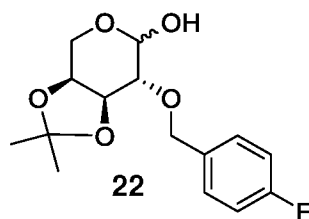
15 Sobre una disolución de **19** (3,02 g, 4,59 mmol) en acetona (120 mL) al 99%, en ausencia de luz, a -15°C, se adiciona N-bromosuccinimida (NBS) (1,03 g, 5, 78 mmol) y se mantiene en agitación durante 30 min. Transcurrido ese tiempo, la reacción se trata con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3x40mL). Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evapora a

20 vacío. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica usando acetato de etilo-hexano en proporción 1:8, obteniéndose un sirupo amarillo **18** (2,37g, 4,18 mmol) como una mezcla de los dos anómeros $\alpha:\beta$ en proporción 2:1 y con un rendimiento del 91%. ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.71-7.66 (m, 4Ha, 4Hb), 7.43-7.31 (m, 8Ha, 8Hb), 7.05-7.00 (m, 2Ha, 2Hb), 5.15 (dd, *J*=3.7 y 5.0 Hz, 1Ha), 4.78-4.73 (m, 1Ha, 1Hb), 4.67-4.64 (m, 1Ha, 1Hb),

25 4.41-4.28 (m, 2Ha, 2Hb), 4.23 (t, *J*=6.1 Hz, 1Hb), 3.96-3.80 (m, 2Ha, 2Hb), 3.55 (dd, *J*=7.2 y 5.9 Hz, 1Ha), 3.37 (t, *J*=6.5 Hz, 1Hb), 2.98 (d, *J*=6.4 Hz, 1Hb), 2.92 (d, *J*=4.1 Hz, 1Ha), 1.41 (s, 3Hb), 1.40 (s, 3Ha), 1.36 (s, 3Ha, 3Hb), 1.05 (s, 9Ha, 9Hb). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 162.7, (d, *J*_{CF}=245.6 Hz), 135.8, 135.7 (2C), 133.9, (d, *J*_{CF}=3.5 Hz), 133.8, 133.7, 133.6, (d, *J*_{CF}=3.2 Hz), 133.6, 133.4, 130.0, (d, *J*_{CF}=8.2 Hz), 129.9, (d, *J*_{CF}=8.5 Hz), 129.8 (2C), 127.8,

30 127.7 (2C), 115.5 (d, *J*_{CF}=21.3 Hz), 115.3, (d, *J*_{CF}=21.1 Hz), 110.0, 109.4, 96.2, 91.0, 80.0, 78.0, 76.3, 74.7, 73.2, 72.9, 72.7, 72.5, 72.1, 68.5, 62.9, 62.8, 27.8, 27.7, 26.9, 26.0, 19.4. EMAR: calculado para C₃₂H₃₉O₆NaSiF: [M+Na]⁺ 589.2398 encontrado 589.2398 (0.1 ppm).

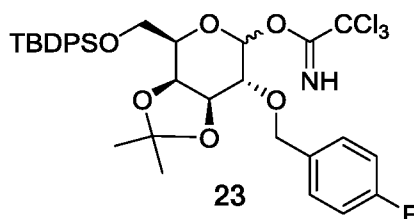
2-*O*-(*p*-fluorobencil)-3,4-*O*-isopropiliden- α,β -L-arabinopiranosido, **22**.



Se sintetiza siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación de **21**,
 5 partiendo de **17** (4,60 g, 12,40 mmol) y NBS (8,50 g, 47,23 mmol), obteniéndose **22** (3,16 g,
 11, 30 mmol) como una mezcla de ambos anómeros α y β , en proporción 2:1 como un
 sirupo de color amarillo, con un rendimiento del 91%. $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.26
 (m, 2Ha, 2Hb), 6.98-6.94 (m, 2Ha, 2Hb), 5.12 (d, $J=2.5$ Hz, 1Ha), 4.72-4.69 (m, 1Ha, 2Hb),
 4.63-4.60 (m, 1Ha, 1Hb), 4.32 (t, $J=6.3$ Hz, 1Ha), 4.17-4.10 (m, 2Ha, 3Hb), 3.82 (d, $J=13.2$
 10 Hz, 1Ha), 3.73 (dd, $J=2.9$ y 13.2 Hz, 1Hb), 3.49 (dd, $J=3.3$ y 6.7 Hz, 1Ha), 3.37 (t, $J=6.5$ Hz,
 1Hb), 1.39 (s, 3Hb), 1.38 (s, 3Ha), 1.30 (s, 3Ha, 3Hb). $^{13}\text{C RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 162.5,
 (d, $J_{\text{CF}}=245.6$ Hz), 162.4 (d, $J_{\text{CF}}=244.8$ Hz), 134.0 (d, $J_{\text{CF}}=2.9$ Hz), 133.7 (d, $J_{\text{CF}}=2.9$ Hz),
 129.9 (d, $J_{\text{CF}}=9.4$ Hz), 129.8 (d, $J_{\text{CF}}=8.3$ Hz), 115.3, (d, $J_{\text{CF}}=21.1$ Hz), 115.1, (d, $J_{\text{CF}}=19.8$ Hz),
 109.9, 109.0, 96.0, 90.9, 80.1, 77.8, 76.4, 74.8, 73.1, 73.0, 72.4, 71.7, 62.7, 60.4, 27.8, 27.7,
 15 26.0, 25.7.

2.2. Formación del tricloroacetimidato.

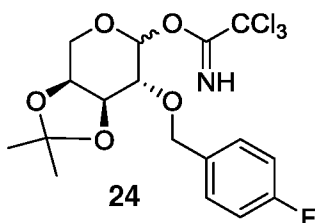
Tricloroacetimidato de 2-*O*-(*p*-fluorobencil)-3,4-*O*-isopropiliden-6-*O*-*tert*-butildifenilsilil- α,β -D-
 20 galactopiranosido, **23**



Sobre una disolución de **21** (2,12g, 3,74 mmol) en una mezcla de ciclohexano/diclorometano
 (50 mL) en proporción 4:1 como disolvente se adiciona gota a gota 2,2,2-tricloroacetonitrilo
 25 al 98% (0,96 mL, 9,35 mmol) y cantidades catalíticas de 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
 (DBU) al 98% (0,23 mL, 1,50 mmol). La reacción se deja en agitación durante una noche.
 Transcurrido ese tiempo, se adiciona agua, la fase orgánica se lava con disolución acuosa
 saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a vacío.

Se obtiene un sirupo amarillo de alta pureza **23** (2,58 g, 3,63 mmol) como una mezcla de los dos anómeros $\alpha:\beta$ en proporción 3:1 y con un rendimiento del 97%. El producto obtenido se utiliza inmediatamente en la siguiente reacción.

- 5 Tricloroacetimidato de 2-*O*-(*p*-fluorobencil)-3,4-*O*-isopropiliden- α,β -L-arabinopiranosido, **24**.



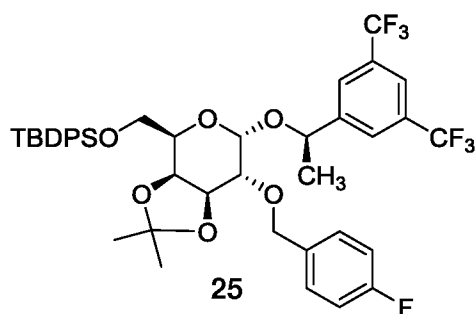
- Se sintetiza siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación de **23**, partiendo de **22** (3,16 g, 11,20 mmol), 2,2,2-tricloroacetoniitrilo al 98% (2,90 mL, 28,25 mmol) y DBU 98% (0,70 mL, 4,52 mmol), obteniendo el producto **24** (4,85 g, 11,00 mmol) como un aceite amarillo de alta pureza constituido por la mezcla de ambos anómeros α y β con un rendimiento del 97%, que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

2.2. Glicosidación del tricloroacetimidato.

- 15 Derivados de galactosa **25** y **26**:

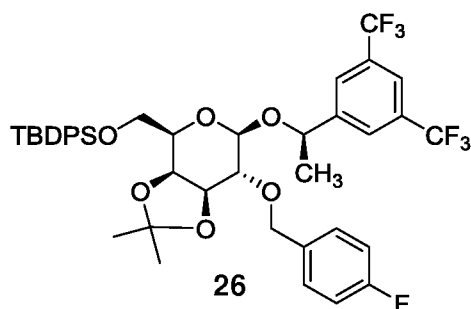
Sobre una disolución de **23** (0,16g, 0,22 mmol) y (1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etanol (0,17g, 0,67 mmol) en éter (7 mL), bajo atmósfera de argón, con 200 mg de tamiz molecular (4Å) y a 0°C, se adiciona trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,8 mL, 0,015 mmol). La reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, se adiciona NaHCO₃, se filtra sobre celita y se evapora el disolvente a vacío. Se obtiene un sirupo amarillo como una mezcla de los dos anómeros $\alpha:\beta$ en proporción 3:1. Tras purificación por columna cromatográfica usando acetato de etilo-hexano en proporción 1:15, se obtiene el anómero α (106,51 mg, 0,13 mmol) como producto mayoritario con un rendimiento del 60 % y el anómero minoritario β (48,41 mg, 0,06 mmol) con un rendimiento del 25 %.

Anómero α : (*R*)-{1-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]etil} 2-*O*-*p*-fluorobencil-3,4-*O*-isopropiliden-6-*O*-*tert*-butil difenilsilil- α -*D*-galactopiranosido, **25**



¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.86 (bs, 2H), 7.82 (bs, 1H), 7.73-7.70 (m, 4H), 7.47-7.37 (m, 6H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.91 (c, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=3.1 Hz, 2H), 4.58 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J*=5.5 y 7.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J*=2.5 y 5.5 Hz, 1H), 4.18 (td, *J*=2.4 y 6.4 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.42 (dd, *J*=3.7 y 7.8 Hz, 1H), 1.49 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.10 (s, 9H). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 162.5, (d, *J*_{CF}=244.8 Hz), 145.8, 135.8 (2C), 133.9, (d, *J*_{CF}=3.2 Hz), 133.7, 133.6, 132.1, (c, *J*_{CF}=33.5 Hz), 129.9, 129.6, (d, *J*_{CF}=8.3 Hz), 127.9, 127.8, 126.9 (d, *J*_{CF}=2.4 Hz), 123.5 (c, *J*_{CF}=272.9 Hz), 121.8, 115.3 (d, *J*_{CF}=21.4 Hz), 109.3, 94.9, 76.2, 76.1, 73.5, 72.6, 71.5, 68.9, 63.3, 28.3, 27.0, 26.5, 24.4, 22.8, 19.4. EMAR: calculado para C₄₂H₄₅O₆F₇SiNa: [M+Na]⁺ 829.2771 encontrado 829.2811 (4.1 ppm).

Anónimo β: (*R*)-{1-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]etil} 2-*O*-*p*-fluorobencil-3,4-*O*-isopropiliden-6-*O*-*tert*-butil difenilsilil-β-*D*-galactopiranósido, **26**.



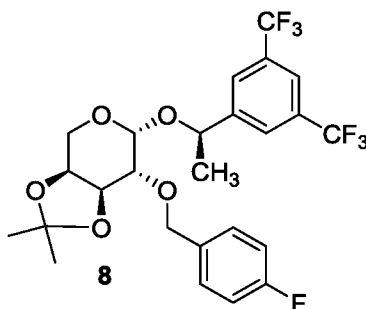
¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.85 (bs, 1H), 7.79-7.74 (m, 3H), 7.66-7.61 (m, 4H), 7.43-7.32 (m, 7H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.97 (c, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.46 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J*=1.7 y 5.5 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J*=5.8 y 6.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*=6.0 y 8.5 Hz, 1H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.42 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 1.50 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.02 (s, 9H). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 162.6, (d, *J*_{CF}=245.2 Hz), 148.4, 146.3, 135.7, 135.6, 134.1, (d, *J*_{CF}=3.1 Hz), 133.5, 133.3, 131.9, (c, *J*_{CF}=33.1 Hz), 131.6, (c, *J*_{CF}=33.1 Hz), 129.9, (d, *J*_{CF}=8.2 Hz), 129.8, 127.8, 127.5, 125.8 (d, *J*_{CF}=2.2 Hz), 123.5 (c, *J*_{CF}=272.3 Hz), 121.4, 115.3 (d, *J*_{CF}=21.5 Hz), 110.1, 100.7, 79.7, 79.3, 74.9, 73.6, 73.3, 73.0, 62.6, 28.0, 26.8,

26.4, 25.8, 22.3, 19.3. EMAR: calculado para $C_{42}H_{45}O_6F_7SiNa$: $[M+Na]^+$ 829.2771 encontrado 829.2809 (4.5 ppm).

Derivados de L-arabinosa **8** y **7**:

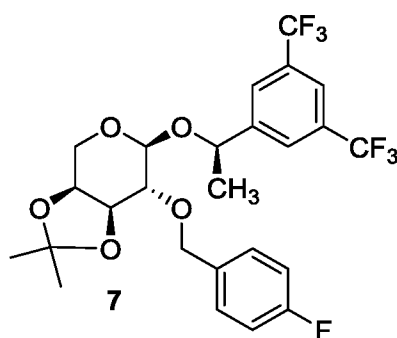
- 5 Se sintetiza siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación de los derivados de galactosa **25** y **26**, partiendo de **24** (4,85 g, 11,00 mmol), (1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etanol (8,50 g, 33,00 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,14 mL, 0,77 mmol). Se obtiene un aceite amarillo como una mezcla de los dos anómeros α : β en proporción 2:1. Tras purificación por columna cromatográfica usando acetato de etilo-
 10 hexano en proporción 1:4, se obtiene el anómero β (1,47 g, 2,75 mmol) como producto minoritario con un rendimiento del 25 % y el anómero mayoritario α (3,55 g, 6,60 mmol) con un rendimiento del 60 %.

- (*R*)-{1-3,5-bis-(trifluorometil)fenil]etil} 2-*O*-*p*-fluorobencil-3,4-*O*-isopropiliden- β -L-
 15 arabinopiranosido, **8**.



- ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 8.04 (bs, 2H), 7.96 (bs, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.99 (c, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.57 (bs, 2H), 4.37 (dd, $J=5.7$ y 7.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, $J=2.5$ y 5.6 Hz, 1H), 4.11 (dd, $J=2.9$ y 13.4 Hz, 1H), 3.90 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J=3.4$ y 7.9 Hz, 1H), 1.51 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 163.8, (d, $J_{CF}=244.4$ Hz), 148.0, 135.3 (d, $J_{CF}=3.2$ Hz), 132.9 (c, $J_{CF}=32.9$ Hz), 130.8 (d, $J_{CF}=8.2$ Hz), 128.2, 128.1, 124.9 (c, $J_{CF}=272.2$ Hz), 122.4 (c, $J_{CF}=3.9$ Hz), 115.9 (d, $J_{CF}=21.3$ Hz), 110.0, 96.4, 77.8, 76.6, 74.9, 72.2, 60.2, 28.4, 26.5, 24.5. $[\alpha]^{20}_D$:
 25 +57.00 (c 1, cloroformo).

- (*R*)-{1-3,5-bis-(trifluorometil)fenil]etil} 2-*O*-*p*-fluorobencil-3,4-*O*-isopropiliden- α -L-
 arabinopiranosido, **7**.



¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.95 (bs, 2H), 7.84 (bs, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 5.03 (c, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.82 (bs, 2H), 4.61 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.17 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J*=3.1 y 13.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J*=3.6 y 13.1 Hz, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 1.53 (d, *J*=6.5 Hz, 3H) 1.36 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 163.8, (d, *J*_{CF}=243.0 Hz), 149.0, 135.7 (d, *J*_{CF}=3.2 Hz), 132.6 (c, *J*_{CF}=33.0 Hz), 131.1 (d, *J*_{CF}=7.9 Hz), 127.7 (2), 124.9 (c, *J*_{CF}=272.3 Hz), 121.9 (c, *J*_{CF}=3.9 Hz), 115.9 (d, *J*_{CF}=21.8 Hz), 111.0, 102.6, 81.0, 79.6, 76.8, 74.5, 73.6, 63.7, 28.1, 26.2, 23.0. [α]²⁰_D: +10.99 (c 1, cloroformo).

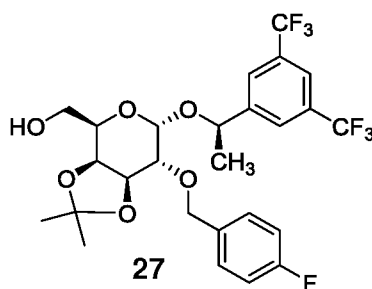
10 EJEMPLO 3. Desprotección selectiva de la posición 6.

Procedimiento general

Sobre una disolución de **25** ó **26** (1 equiv.) en tetrahidrofurano y bajo atmósfera de argón se
 15 adiciona fluoruro de tetrabutil amonio 1M (5 equiv.). Tras agitar durante 1h, se adiciona éter y disolución saturada de NaCl. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, los residuos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente acetato de etilo-hexano en proporción 1:4.

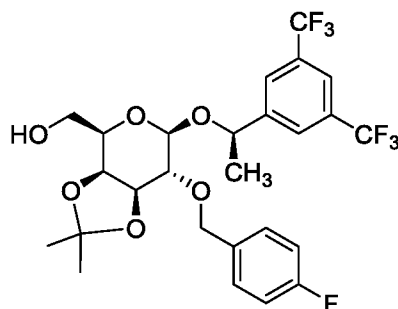
20

Anómero alfa: (*R*)-{1-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]etil} 2-*O*-*p*-fluorobencil-3,4-*O*-isopropiliden-*α*-*D*-galactopiranosido, **27**.



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **25** (0,70 g, 0,87 mmol) en THF (20 mL) y fluoruro de tetrabutil amonio 1M (4,34 mL, 4,34 mmol). Se obtiene **27** (0,40 g 0,70 mmol) como un sirupo amarillo. Rendimiento: 80%. ^1H -RMN (500MHz, CDCl_3): δ 7.91 (bs, 2H), 7.83 (bs, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.92 (c, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 4.47 (dd, $J=5.6$ y 7.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=2.7$ y 5.6 Hz, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.97, (dd, $J=6.0$ y 11.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=3.9$ y 11.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, $J=3.6$ y 8.0 Hz, 1H), 1.52 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 162.4, (d, $J_{\text{CF}}=244.2$ Hz), 145.5, 133.5 (d, $J_{\text{CF}}=3.1$ Hz), 131.9, (c, $J_{\text{CF}}=33.3$ Hz), 129.5, (d, $J_{\text{CF}}=8.1$ Hz), 126.7, 123.3, (c, $J_{\text{CF}}=272.8$ Hz), 121.7, 115.1 (d, $J_{\text{CF}}=21.4$ Hz), 109.5, 95.1, 76.1, 75.5, 74.5, 72.9, 71.3, 67.9, 62.8, 28.0, 26.4, 22.7. EMAR: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_7\text{O}_6$: $[\text{M}]^+$ 568.1792 encontrado 568.1790 (0.5 ppm).

Anómero beta: (*R*)-{1-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]etil} 2-*O*-*p*-fluorobencil-3,4-*O*-isopropiliden- β -*D*-galactopiranosido, **28**



15

28

Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **26** (0,70 g, 0,87 mmol) en THF (20 mL) y fluoruro de tetrabutil amonio 1M (4,34 mL, 4,34 mmol). Se obtienen 0,37 g de **28** (0,65 mmol) como un sirupo amarillo. Rendimiento: 75%. ^1H -RMN (500MHz, CDCl_3): δ 7.84 (bs, 2H), 7.79 (bs, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.98 (c, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.82 (bs, 2H), 4.49 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=5.8$ y 6.7 Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.72-3.70, (m, 1H), 3.44 (dd, $J=7.0$ y 7.8 Hz, 1H), 1.54 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 162.6, (d, $J_{\text{CF}}=245.6$ Hz), 146.5, 134.0 (d, $J_{\text{CF}}=3.0$ Hz), 131.7, (c, $J_{\text{CF}}=33.4$ Hz), 129.9, (d, $J_{\text{CF}}=8.2$ Hz), 126.5, 123.5, (c, $J_{\text{CF}}=273.0$ Hz), 121.5, 115.3 (d, $J_{\text{CF}}=21.5$ Hz), 110.4, 101.5, 79.6, 79.4, 76.3, 73.9, 73.6, 73.0, 62.3, 27.8, 26.4, 22.8. EMAR: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_7\text{O}_6$: $[\text{M}]^+$ 568.1792 encontrado 568.1789 (0.5 ppm).

25

EJEMPLO 4. Desprotección de las posiciones 3 y 4.

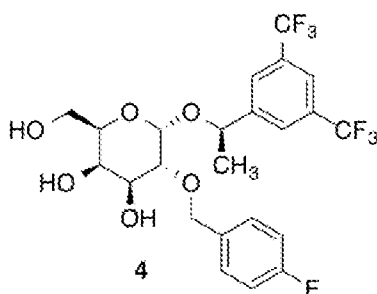
Procedimiento general

Sobre una disolución del 3,4-isopropilidenderivado **27**, **28**, **7** ó **8** (1 equiv.) en metanol se adiciona una cantidad catalítica de CSA y se deja en agitación durante toda la noche.

- 5 Transcurrido ese tiempo el disolvente se evapora a vacío y el residuo obtenido se purifica mediante filtración con sílica usando acetato de etilo como eluyente.

Derivados de Galactosa **4** y **3**:

Anómero alfa: (*R*)-{1-[3,4-bis-(trifluorometil)fenil]etil} 2-*O*-*p*-fluorobencil- α -*D*-galactopiranósido, **4**



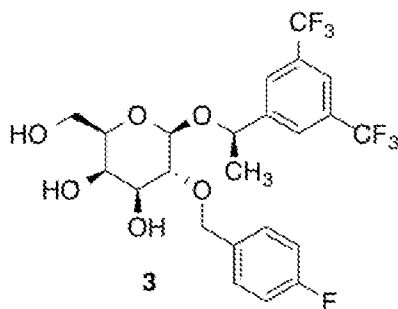
10

Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **27** (0,50 g, 0,88 mmol) en metanol (20 mL). Se obtiene **4** (0,46 g, 0,87 mmol) como un sólido blanco. ^1H -RMN (500MHz, CDCl_3): δ 7.89 (bs, 2H), 7.84 (bs, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 4.92 (c, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=11.8$ Hz, 1H) 4.16-4.10 (m, 2H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.69 (dd, $J=3.5$ y 9.8 Hz, 1H), 2.79 (bs, 1H), 2.34 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 2.30 (dd, $J=3.6$ y 7.1 Hz, 1H), 3.07 (d, $J=6.7$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 162.7, (d, $J_{\text{CF}}=244.0$ Hz), 145.8, 133.4 (d, $J_{\text{CF}}=3.5$ Hz), 132.2, (c, $J_{\text{CF}}=33.4$ Hz), 129.8, (d, $J_{\text{CF}}=7.9$ Hz), 126.8 (2), 123.4, (c, $J_{\text{CF}}=271.8$ Hz), 122.0 (2), 115.7 (d, $J_{\text{CF}}=21.0$ Hz), 95.1, 75.9, 73.3, 72.1, 70.8, 69.9, 69.1, 63.5, 24.4. EMAR: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_7\text{O}_6$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 551.1281 encontrado 551.1264 (-3.0 ppm).

15

20

Anómero beta: (*R*)-{1-[3,4-bis-(trifluorometil)fenil]etil} 2-*O*-*p*-fluorobencil- β -*D*-galactopiranósido, **3**

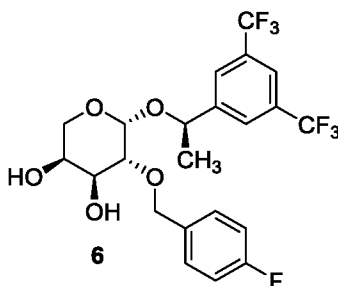


25

Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **28** (0,50 g, 0,88 mmol) en metanol (20 mL). Se obtiene **3** (0,45 g, 0,85 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: cuantitativo. $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.81 (bs, 2H), 7.79 (bs, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 4.99 (c, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=3.6$ y 5.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, $J=3.9$ y 12.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, $J=3.4$ y 8.0 Hz, 2H), 3.58 (dd, $J=6.3$ y 8.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, $J=2.0$ y 12.8 Hz, 1H), 2.70 (bs, 1H), 2.49 (bs, 1H), 1.53 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 162.7, (d, $J_{\text{CF}}=247.0$ Hz), 146.0, 134.0 (d, $J_{\text{CF}}=2.9$ Hz), 131.8, (c, $J_{\text{CF}}=33.4$ Hz), 129.8, (d, $J_{\text{CF}}=8.2$ Hz), 126.4, 123.0, (c, $J_{\text{CF}}=272.7$ Hz), 121.7, 115.6 (d, $J_{\text{CF}}=21.2$ Hz), 101.0, 78.6, 75.2, 73.7, 72.1, 67.4, 64.7, 22.1. EMAR: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_7\text{O}_6$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 551.1281 encontrado 551.1262 (-3.0 ppm).

Derivados de arabinosa **6** y **5**:

(*R*)-{1-[3,4-bis-(trifluorometil)fenil]etil} 2-*O*-*p*-fluorobencil- β -L-arabinopiranosido, **6**.

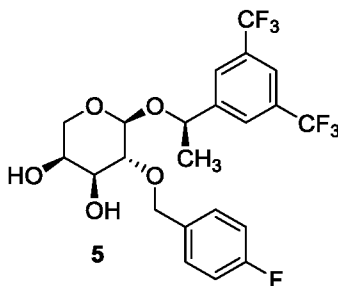


15

Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **8** (1,47 g, 2,75 mmol) en metanol (60 mL). Se obtiene **6** (1,35 g, 2,72 mmol) como un aceite marrón con rendimiento cuantitativo. $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.89 (bs, 2H), 7.83 (bs, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 4.92 (c, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.78 (dd, $J=1.8$ y 12.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, $J=3.4$ y 9.5 Hz, 1H) 1.54 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: +12.02 (c 1, cloroformo).

20

(*R*)-{1-[3,4-bis-(trifluorometil)fenil]etil} 2-*O*-*p*-fluorobencil- α -L-arabinopiranosido, **5**.



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **7** (3,55 g, 6,60 mmol) en metanol (160 mL). Se obtiene **5** (3,36 g, 6,55 mmol) como un aceite naranja con rendimiento cuantitativo. ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.81 (bs, 2H), 7.79 (bs, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 4.98 (c, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.88 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.71 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*=3.9 y 12.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J*=3.6 y 8.1 Hz, 1H) 3.58 (dd, *J*=6.4 y 8.0 Hz, 1H), 3.47-3.43 (m, 2H), 1.53 (d, *J*=6.5 Hz, 3H). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 162.6, (d, *J*_{CF}=246.7 Hz), 146.1, 134.0 (d, *J*_{CF}=3.1 Hz), 131.8 (c, *J*_{CF}=33.2 Hz), 129.8 (d, *J*_{CF}=8.1 Hz), 126.4, 123.4 (c, *J*_{CF}=274.8 Hz), 121.6, 115.6 (c, *J*_{CF}=21.3 Hz), 101.1, 78.7, 75.2, 73.8, 72.1, 67.5, 64.8, 22.1. [α]²⁰_D: +8.07 (c 1, cloroformo).

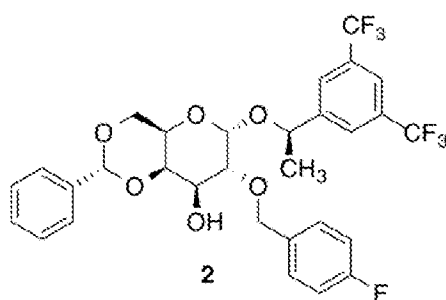
10

EJEMPLO 5.

Sobre una disolución de **3** ó **4** (1 equiv.) en dimetilformamida (DMF) se adiciona dimetoximetil benceno (1,1 equiv.) y una cantidad catalítica de CSA. La reacción se deja rotar a 40°C en el rotavapor durante 1h. Transcurrido ese tiempo se neutraliza con disolución saturada de NaHCO₃, la fase acuosa se extrae con diclorometano, los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo-hexano en proporción 1:4.

20

Anómero alfa: (*R*)-{1-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]etil} 2-*O*-*p*-fluorobencil-(*R*)-[4,5-*O*-benciliden]-α-*D*-galactopiranosido, **2**

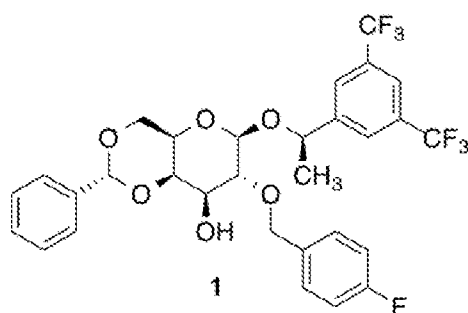


Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **4** (0,10 g, 0,19 mmol) en DMF (15 mL) y dimetoximetil benceno (0,32 mL, 0,21 mmol). Se obtiene **2** (0,11 g, 0,18 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 95%. P.f.: 158-159°C. ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.90 (bs, 2H), 7.84 (bs, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 4.93 (c, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.80 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.52 (d, *J*=2.5 Hz, 2H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.32 (dd, *J*=1.4 y 12.6 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.14 (dd, *J*=1.8 y 12.7 Hz, 1H), 3.84

30

(bs, 1H), 3.75 (dd, $J=3.6$ y 10.0 Hz, 1H), 2.33 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 162.6, (d, $J_{\text{CF}}=246.1$ Hz), 145.6, 137.5, 133.6 (d, $J_{\text{CF}}=3.0$ Hz), 132.1, (c, $J_{\text{CF}}=33.6$ Hz), 129.7, (d, $J_{\text{CF}}=8.2$ Hz), 129.4, 128.4, 126.9, 126.4, 123.4, (c, $J_{\text{CF}}=272.1$ Hz), 122.0, 115.4 (d, $J_{\text{CF}}=21.8$ Hz), 101.5, 96.0, 76.3, 76.1, 73.3, 72.6, 69.4, 68.8, 5 63.3, 24.3. EMAR: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{NaF}_7$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 639.1594 encontrado 639.1565 (-4.5 ppm).

Anómero beta: (*R*)-{1-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]etil} 2-*O*-*p*-fluorobencil-(*R*)-[4,5-*O*-benciliden]- β -*D*-galactopiranosido, **1**



10

Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **3** (0,10 g, 0,19 mmol) en DMF (15 mL) y de dimetoximetil benceno (0,32 mL, 0,21 mmol). Se obtiene **1** (0,10 g, 0,17 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 92%. P.f.: 131°C. ^1H -RMN (500MHz, CDCl_3): δ 7.90 (bs, 2H), 7.80 (bs, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 5H), 7.06-7.01 (m, 2H), 5.03 (c, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=1.0$ y 3.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, $J=1.4$ y 12.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, $J=1.9$ y 12.5 Hz, 1H), 3.74 (td, $J=3.8$ y 8.9 Hz, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.57-3.35 (m, 1H), 2.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 162.6, (d, $J_{\text{CF}}=246.6$ Hz), 146.6, 137.7, 134.4 (d, $J_{\text{CF}}=2.8$ Hz), 131.6, (c, $J_{\text{CF}}=33.4$ Hz), 129.7, (d, $J_{\text{CF}}=8.1$ Hz), 129.4, 128.4, 126.7, 126.6, 123.6, (c, $J_{\text{CF}}=272.7$ Hz), 121.4, 115.4 (d, $J_{\text{CF}}=21.5$ Hz), 101.9, 101.6, 79.8, 76.1, 75.5, 74.6, 73.0, 69.0, 66.7, 22.8. EMAR: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{NaF}_7$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 639.1594 encontrado 639.1563 (-4.3 ppm).

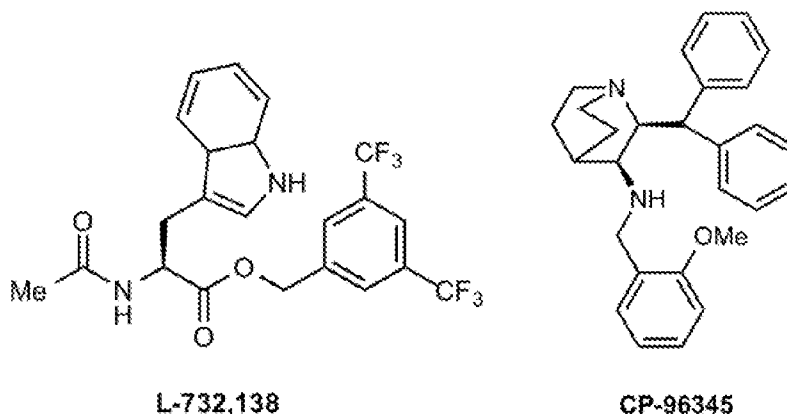
25 EJEMPLO 6. Actividad antagonista de los receptores NK-1 de los derivados de carbohidratos sintetizados.

Se ha determinado experimentalmente la capacidad de modulación del receptor NK-1 por parte de los derivados de carbohidratos sintetizados a través del test Ipone y de estudios de afinidad a través del desplazamiento de la SP marcada ($[\text{I}^{125}\text{I}]\text{BH-SP}$).

30

6.1. Resultados obtenidos.

6.1.1. **Resultados del test IPone:** Se muestran como ejemplo los resultados del estudio de la actividad antagonista del receptor NK-1 a través del test IPone de derivados de carbohidratos sintetizados **2**, **3**, **4**, **5** y **6**, además de la de los antagonistas comerciales L-732,138 y CP-96345 (primer antagonista NK-1 no peptídico), que han sido usados como referencia. Para obtener un control positivo del ensayo hemos utilizado la SP.



10

Todos los compuestos ensayados antagonizan la SP a través del receptor NK-1. Destacamos los derivados **2**, **4** y **5**, que han resultado ser excelentes inhibidores de la actividad de la SP, con valores de K_{inact} muy cercanos a los del antagonista de referencia (figuras 2 y 3):

15

K_{act} SP: $1,64E-08 \pm 0,6,2$ M; K_{inact} **L-732,138**: $8,37E-08 \pm 2,63$ M; K_{inact} **CP-96345**: $3,65E-09 \pm 0,55$ M; K_{inact} **2**: $2,37E-07 \pm 1,16$ M; K_{inact} **4**: $7,37E-07 \pm 2,71$ M; K_{inact} **5**: $5,60E-07 \pm 0,53$ M

De todos ellos, el derivado **2** resultó ser el de mayor actividad antagonista.

20 Los porcentajes de inhibición se han obtenido a una concentración del ligando de 10^{-6} M (figura 4):

L-732,138: 69 % inhibición SP; Derivado **3**: 60 % inhibición SP; Derivado **6**: 48 % inhibición SP.

25 **6.1.2. Resultados del estudio del desplazamiento de la SP marcada.** Se muestran como ejemplo la afinidad de los derivados de hidratos de carbono sintetizados **2**, **4**, **5** y **8**.

Resumen de los resultados de afinidad:

	Compuesto	Concentración (M)	% Inhibición de la afinidad específica control
	2	6,0E-05	≥100
	4	6,0E-05	≥100
	5	6,0E-05	≥100
5	8	6,0E-05	≥100

Los compuestos mostrados tienen una afinidad por los receptores NK-1 mayor que la SP.

6.2. Procedimiento general para la determinación de la actividad antagonista de los 10 receptores NK-1.

6.2.1. Test Ipone:

Cultivo celular y transfección. Las líneas celulares se obtuvieron de la Colección de
15 Cultivos Tipo Americanos (Manassas, Virginia, EEUU). Los medios de cultivo, el suero fetal bovino (FBS) y los aditivos fueron proporcionados por Invitrogen.

Las células CHO se cultivaron en un medio *Dulbecco's modified Eagle's* con un suplemento
20 de FBS del 10%, penicilina/estreptomicina, 100U/ml y L-glutamina 2 mM a 37°C en una atmósfera húmeda de 95% aire y 5% CO₂. También se añadieron al medio aminoácidos no esenciales (Invitrogen).

La transfección transitoria de las líneas celulares se llevó a cabo por electroporación en un
25 volumen de 300 µL con un total de 10 µg de ADN (pRK5 Neo-NK1 wild type) plasmídico (utilizando hasta 500 ng de pRK5 como ADN portador para alcanzar 10 µg) y con 10⁷ células en el buffer de electroporación (50 mM K₂HPO₄, 20 mM CH₃COOK, 20 mM KOH y 26 mM MgSO₄, pH 7.4). Tras la electroporación (280 V, 1mF, GeneZapper 450/2500; IBI, New Haven, Connecticut, EEUU), las células se suspendieron en un medio completo y se sembraron en placas de cultivo de pocillos con una densidad de 10⁵ por pocillo. Las placas
30 de cultivo de 96 pocillos se cubrieron primero con poliornitina diluida en PBS, luego se incubaron a 37°C durante 30 minutos y, finalmente, se lavaron con PBS antes de sembrarlas.

ELISA. Para medir la expresión de los receptores transfectados, las células se transfectaron
35 con pRK5-NK1-6His. Veinticuatro horas después de la electroporación, las células se fijaron

con paraformaldehído al 4% en PBS durante 5 minutos y se lavaron 3 veces con PBS. Se realizó un bloqueo de 30 minutos con PBS +1% FBS no complementado antes de la incubación con el anticuerpo primario anti-6 His (0,5 µg/ml) durante 30 minutos. A continuación, las células se lavaron tres veces con PBS +1% FBS durante 5 minutos y se incubaron durante 30 minutos con un anticuerpo anti ratón conjugado con una peroxidasa de rábano (1/1000; Amersham, Orsay, Francia). Las células se lavaron 3 veces con PBS +1% FBS y tres veces con PBS. Después, se añadieron a los pocillos 60 µl de PBS y 20 µl de Supersignal ELISA Femto (Perbio-Pierce, Brebières, Francia). La luminiscencia se leyó usando un Wallac Victor2 (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Courtaboeuf, Francia).

10

Acumulación de Segundo Mensajero (IP₁). La activación e inhibición de la ruta del IP por los agonistas y antagonistas del receptor NK1, respectivamente, se determinó usando el kit dinámico IP-One (Cisbio Bioassays, Bagnols-sur-Cèze, Francia). Tras la transfección, 10⁵ células se distribuyeron en 100 µl de un medio completo a una placa de ensayo de 96 pocillos (Greiner Bio-One, Courtaboeuf, Francia). Tras 24 horas, el medio se eliminó y se reemplazó por 40 µl de medio de incubación que contenía el agonista y/o antagonista en la concentración adecuada. El ensayo homogéneo de fluorescencia resuelta en el tiempo-fluorescencia de transferencia de energía de resonancia (*homogeneous time-resolved fluorescence-fluorescence resonance energy transfer*, HTRF-FRET) se realizó según se indica en la literatura (Maurel, D.; Kniazeff, J.; Mathis, G.; Tinguet, E.; Pin, J.P.; Ansanay, H. *Anal Biochem.* **2004**, *329*, 253) El efecto inhibitor del antagonista no-peptídico NK-1, en la acumulación de IP₁ inducida por la SP se estudió de la misma manera que Arunlakshana and Schild (1959) (Arunlakshana, O.; Schild, H.O. *Br J Pharmacol.* **1959**, *14*, 48). A la preincubación durante 10 minutos le siguió la incubación de 30 minutos con el antagonista y la SP.

15

20

25

Análisis estadístico. La significación estadística de las diferencias entre los grupos experimentales se determinó mediante análisis de varianza *one-way* o *two-way* seguido de un test post hoc de rango múltiple de Duncan para realizar comparaciones por pares entre las medias. También se realizó el test *t* de Student.

30

6.2.2. Desplazamiento de la Sustancia P marcada:

Para los estudios de desplazamiento se ha utilizado una concentración de 0.15 nM para la SP marcada y de 10⁻⁶ M para los productos de la invención. El tiempo de incubación ha sido

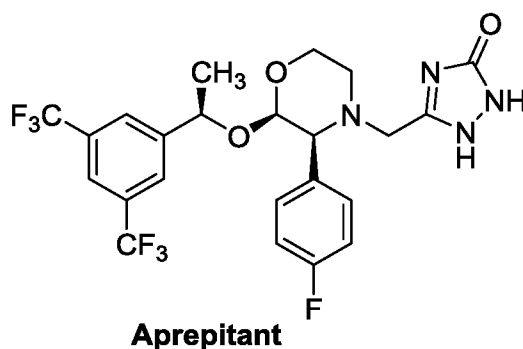
35

de 60 min. a temperatura ambiente y como ligando de referencia se ha utilizado [Sar⁹, Met(O₂)¹¹]-SP con una IC₅₀=0.29 nM (Heuillet, E. *J. Neurochem.* **1993**, *60*, 868-876).

5 Ejemplo 7. Actividad anticancerosa selectiva de los nuevos antagonistas NK-1 derivados de carbohidratos.

7.1. Resultados obtenidos.

10 A modo de ejemplo se muestran los resultados de los estudios de actividad anticancerosa en cáncer de pulmón para los derivados **1**, **2**, **5**, **7**, **8,9** y **10**. Como referencia se han utilizando dos antagonistas NK-1 comerciales, **CP-96345** y **Aprepitant**. Como control positivo se ha usado el fármaco de referencia utilizado en terapia de cáncer de pulmón, **cisplatino**.



15

Para todos ellos se determinó la IC₅₀ a través del ensayo MTT, tanto en células cancerosas de pulmón (A549) como en células sanas de pulmón (MRC-5) para determinar la selectividad de los compuestos. La siguiente tabla muestra los valores de IC₅₀ para las líneas celulares MRC-5 y A549 correspondientes al cisplatino.

20

Control positivo: Cisplatino		
IC ₅₀	MRC-5	A549
Promedio	115,71	11,67
Desviación	85,66	7,10
n	4	4
Error	42,83	3,55

25

La siguiente tabla muestra los valores de IC₅₀ para las líneas celulares MRC-5 y A549 correspondientes a los antagonistas comerciales Aprepitant y CP-96345 y a los nuevos antagonistas de los receptores NK-1 sintetizados.

Compuestos	IC ₅₀ ± SEM (µM)		p
	MRC-5	A549	
1	141,16±1,82	28,00±6,85	0,0047
2	120,10±3,45	19,34±7,93	0,0046
5	50,41±3,27	20,82±4,02	0,0061
7	-	59,32±11,04	-
8	500,99±62,03	133,52±35,18	0,0159
9+10 (1:1)	192,18±27,85	42,88±9,19	0,0082
Aprepitant	22,08±6,92	15,66±3,46	>0,05
CP-96345	57,90±8,07	46,83±8,89	0,4100

Todos nuestros compuestos no sólo mostraron una clara actividad anticancerosa si no que además resultaron ser selectivos para células cancerosas de pulmón, al contrario que los antagonistas NK-1 comerciales Aprepitant y CP-96345. De entre todos ellos destacamos el derivado **7**, con una selectividad muy superior a la del resto. Excepto en el caso del derivado **8**, todos presentaron mayor actividad frente a la línea cancerosa que el Aprepitant y el CP-96345. Los derivados más activos fueron **1**, **2** y **5**.

Según estos resultados obtenidos, podemos equiparar nuestro derivado **2**, en cuanto actividad y selectividad se refiere, con el cisplatino. Por ese motivo, se han realizado estudios de actividad anticancerosa con este ligando **2** sobre otras líneas celulares.

En total, se ha evaluado la posible actividad anticancerosa del compuesto **2** en tres modelos de cáncer in vitro: cáncer de mama, cáncer de pulmón y melanoma. En los tres modelos, este compuesto demostró ser más citotóxico para las células cancerosas que para las células normales. Esta selectividad fue observada desde las concentraciones más bajas ensayadas y se observó durante varias concentraciones, por lo que podríamos decir que este compuesto presenta una actividad citotóxica selectiva. En concreto, ha resultado ser unas 4, 6 y 12 veces más selectivo para células de melanoma, cáncer de pulmón y mama respectivamente, con respecto a las correspondientes células normales.

La siguiente tabla muestra los valores de IC₅₀ para las líneas celulares MCF7 (células humanas de adenocarcinoma de mama) y MCF10 (células humanas no malignas de mama) así como para las líneas UACC-62 (células humanas de melanoma) y VH-10 (células humanas no malignas de piel) para el compuesto 2.

5

Compuesto	IC ₅₀ ± SEM (µM)		
	MCF7	MCF10	p
2	23,91±4,99	291,32±52,56	0,04057
	UACC-62	VH-10	p
	31,93±6,01	117,90±12,31	0,01692

10

7.2. Procedimiento general para la determinación de la actividad anticancerosa selectiva de los nuevos antagonistas de los receptores NK-1.

15 **Líneas celulares.** Las células humanas de adenocarcinoma de pulmón A549, las células humanas no malignas de pulmón MRC5 y las células humanas de melanoma UACC-62 fueron obtenidas de la Colección Europea de Cultivos celulares (ECACC). Las células humanas de adenocarcinoma de mama MCF7 y las células humanas no malignas de mama MCF10 fueron generosamente cedidas por el Dr. Ruano y la Dra. Daza (Universidad de
20 Sevilla, España). Las células humanas no malignas de piel VH-10 fueron generosamente cedidas por el Dr. Helleday (Instituto Karolinska, Suecia).

Todos los medios de cultivo utilizados se suplementaron con 2 mM de glutamina, 50 µg/ml penicilina, 50 µg/ml estreptomina y 10% de suero fetal bovino. Una excepción fue el medio utilizado para el cultivo de las células MCF10 que fue una mezcla al 1:1 de medio DMEM y
25 HAM's F12 suplementada con 2 mM de glutamina, 50 µg/ml penicilina, 50 µg/ml estreptomina, 20 ng/ml factores crecimiento, 100 ng/ml toxina colérica, 10 µg/ml insulina, 500 ng/ml hidrocortisona y 5% suero de caballo.

Todas las líneas celulares fueron cultivadas a 37°C, 5% CO₂ y humedad controlada en un
30 incubador.

Todos los productos utilizados para el cultivo celular se obtuvieron del laboratorio PAA, a excepción del medio para las MCF10 que fue cedido por la Dra. Navarro.

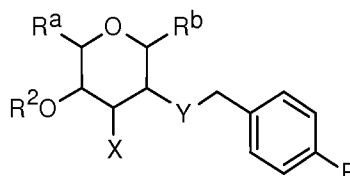
35 **Ensayo de viabilidad celular.** Las células fueron expuestas a los compuestos durante 48 h Finalizado el tratamiento, el medio se retiró y las células se incubaron durante 3-5 horas con

125 μ l MTT (1mg/ml MTT en medio de cultivo). Posteriormente, se añadieron 80 μ l de 20 % SDS en 0,02 M HCl para solubilizar los cristales de formazan-MTT y las placas se incubaron toda la noche en un incubador a 37°C y 5% CO₂. Finalmente, se realizó la lectura de las placas en un espectrofotómetro lector de placas a 540 nm. La absorbancia se relacionó de forma directamente proporcional con la viabilidad celular, la cual se expresó en porcentaje con respecto al control. Todos los resultados se obtuvieron de al menos tres experimentos independientes y se expresaron como la media \pm el error estándar de la media (SEM).

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general I,

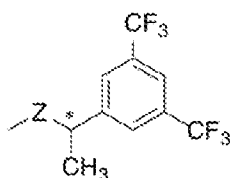


5

Fórmula general I

o uno cualquiera de sus posibles estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, donde:

- 10 - R^a se selecciona entre H y CH_2OR^1 , donde R^1 se selecciona a su vez entre hidrógeno,
un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$,
un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$,
un grupo COR^{1a} , donde R^{1a} se selecciona independientemente entre metilo, *tert*-
15 butilo y fenilo,
un grupo que junto a R^2 forma un ciclo, y
un grupo $\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, donde R' , R'' y R''' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, *tert*-butilo y fenilo;
- 20 - R^b se selecciona independientemente entre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, OH y un grupo de fórmula II, donde Z se selecciona entre O y S, y el carbono contiguo a Z es quiral y tiene configuración *R* o *S*;



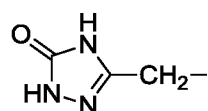
fórmula II

- 25 - X se selecciona entre OR^3 , NR^4R^5 y una cadena heterocíclica de 3 a 15 miembros, donde:
- R^3 se selecciona entre H, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, un grupo acilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo de fórmula III, un

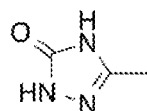
grupo de fórmula IV, un grupo de fórmula V donde R^{'''} es un grupo alquilo C₁-C₂₀ o un grupo arilo C₆-C₂₀, y un grupo que junto a R² forma un ciclo;

- R⁴ se selecciona entre H, un grupo alquilo C₁-C₂₀ y un grupo arilo C₆-C₂₀;
- R⁵ se selecciona entre H, un grupo de fórmula III, un grupo de fórmula IV y un grupo de fórmula V donde R^{'''} es un grupo alquilo C₁-C₂₀ o un grupo arilo C₆-C₂₀;

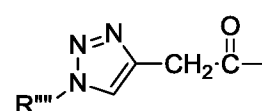
5



fórmula III



fórmula IV

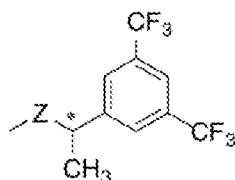


fórmula V

- 10
- Y se selecciona entre O, S y NH; y
 - R² es H, o forma un ciclo de 5 o 6 eslabones junto a R¹ o R³, de tal manera que en dicho ciclo el O contiguo a R² se encuentra separado del O contiguo a R¹ o R³ por al menos un átomo de C que consiste en -C(R⁶)(R⁷)-, y donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, un grupo alquilo C₁-C₂₀ y un grupo arilo C₆-C₂₀.

15

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R^b es el grupo de fórmula II en el que Z se selecciona entre O y S.



fórmula II

20

3. Compuesto según la reivindicación 2, donde Z es O.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde Y es O.

- 25
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde X es OR³, y R³ se define tal como se describe en la reivindicación 1.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^a es CH₂OR¹ y R² forma un ciclo junto a R¹, donde el átomo de O contiguo a R² se encuentra separado del átomo de O contiguo a R¹ por un grupo -C(R⁶)(R⁷)-, de manera que R² forma un ciclo de

30

6 eslabones junto a R¹, y donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, un grupo alquilo C₁-C₂₀ y un grupo arilo C₆-C₂₀.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde R^a es CH₂OR¹,
5 R¹ y R² forman un ciclo, y X es OH.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde X es OR³ y R²
10 forma un ciclo junto a R³, donde el átomo de O contiguo a R² se encuentra separado del átomo de O contiguo a R³ por un grupo -C(R⁶)(R⁷)-, de manera que R² forma un ciclo de 5 eslabones junto a R³, y donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, un grupo alquilo C₁-C₂₀ y un grupo arilo C₆-C₂₀.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 u 8, donde X es OR³,
15 R³ y R² forman un ciclo, y R^a es H.

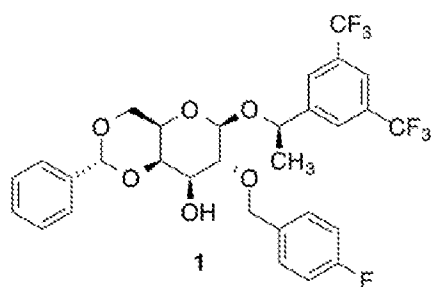
10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde X es OH y R²
es H.

11. Compuesto según la reivindicación 10, donde R^a se selecciona entre H y CH₂OH.

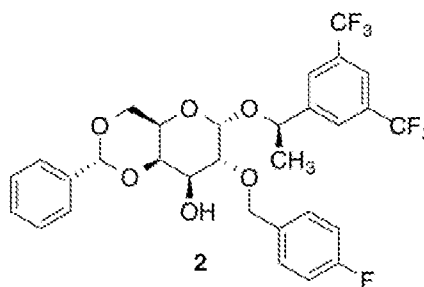
20

12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que se selecciona
del grupo que consiste en:

a)

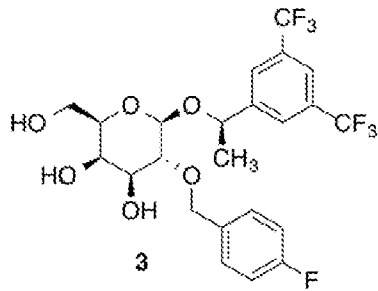


b)

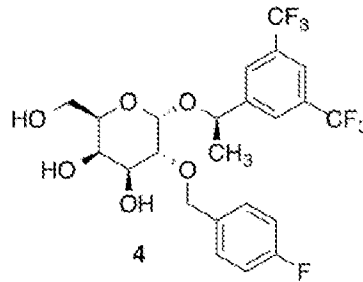


25

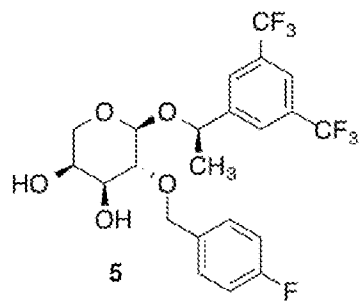
c)



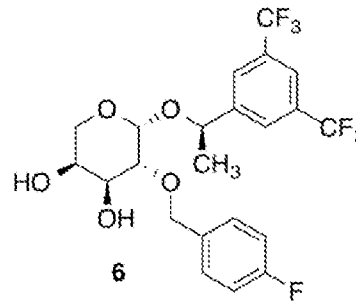
d)



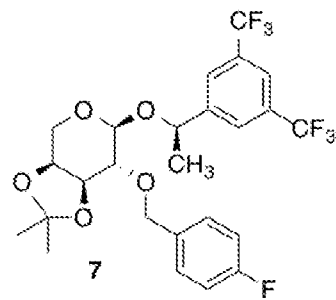
e)



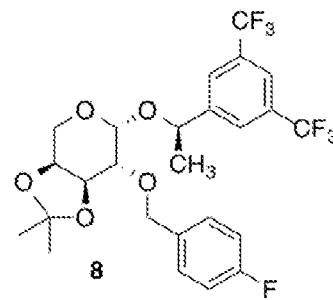
f)



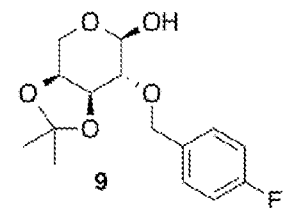
g)



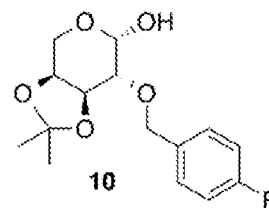
h)



i)



j)



10

13. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Uso de al menos un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de una composición farmacéutica.

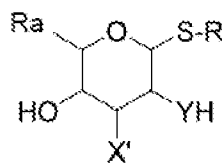
5 15. Uso de al menos un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de una composición farmacéutica para tratamiento y/o prevención de una enfermedad.

10 16. Uso según la reivindicación 15, donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: un trastorno del sistema nervioso central seleccionado entre enfermedad de Parkinson, ansiedad y depresión, artritis reumatoide, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, adherencia abdominal post-quirúrgica, migraña, inflamación, una enfermedad pulmonar crónica seleccionada entre asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), apnea obstructiva del sueño, una desregulación de la función cardiaca,
15 trombosis arterial, osteoporosis, obesidad, resistencia a insulina, enfermedad de Crohn, emesis, y un cáncer seleccionado entre melanoma, neuroblastoma, glioma, linfoma de Hodgkin, leucemia linfoblástica, rabdomiosarcoma, linfoma de burkit, carcinoma de pulmón, sarcoma de Edwing, osteosarcoma, ganglioma maligno y cáncer de mama.

20 17. Uso según la reivindicación 16, donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, carcinoma de pulmón y cáncer de mama.

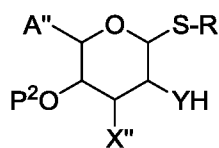
25 18. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que comprende al menos las siguientes etapas:

a. Obtener un tioglicósido de fórmula VIII, donde Ra se define igual que en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 o 7, R se selecciona entre un grupo arilo C₆-C₂₀ y un alquilo C₁-C₂₀, X' se selecciona entre un grupo OH y un grupo N₃, e Y se selecciona entre un grupo OH, S y NH;



fórmula VIII

b. Hacer reaccionar el tioglicósido de fórmula VIII con reactivos de protección de alcoholes para obtener el compuesto de fórmula IX;



fórmula IX

5 donde:

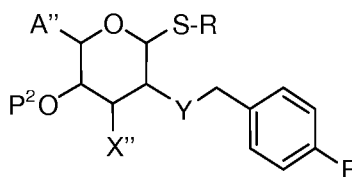
- A'' se selecciona entre H y CH₂OP¹, donde P¹ se selecciona entre un grupo alquilo C₁-C₂₀, un grupo arilo C₆-C₂₀, un grupo COP^{1a}, donde R^{1a} se selecciona independientemente entre metilo, *tert*-butilo y fenilo,
- un grupo que junto a P² forma un ciclo, y
- un grupo SiR'R''R''' en donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, *tert*-butilo y fenilo,
- R se selecciona entre un grupo arilo C₆-C₂₀ y un grupo alquilo C₁-C₂₀,
- X'' se selecciona entre un grupo N₃ y un grupo OP³, donde P³ es un grupo que forma un ciclo de 5 eslabones junto a P²,
- Y se selecciona entre un O, S y NH,
- P² se selecciona entre un grupo SiR'R''R''' donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, *tert*-butilo y fenilo,
- un grupo que forma un ciclo de 6 eslabones junto a P¹, y
- un grupo que forma un ciclo de 5 eslabones junto a P³, de tal manera que en el ciclo el O contiguo a P² se encuentra separado del O contiguo a P¹ o P³ por un átomo de C que consiste en -C(R⁶)(R⁷)-, y donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, un grupo alquilo C₁-C₂₀ y un grupo arilo C₆-C₂₀;

20

25

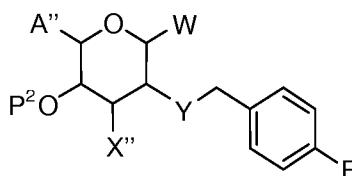
c. Hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX con un haluro o un tosilato de *p*-fluorobencilo para obtener el compuesto de fórmula X, en donde A'', R, X'' y P² se definen como anteriormente, e Y se selecciona entre O, S y NH;

30



fórmula X

- 5 d. Transformar el compuesto X obtenido en la etapa anterior en un compuesto donador de glicosilo de fórmula XI, donde W se selecciona entre OH, un grupo sulfóxido SOR, un grupo fósfito O(OR)₂ y un grupo tricloracetimidato; y



fórmula XI

10

- e. Transformar el compuesto XI obtenido en la etapa anterior en un compuesto de fórmula general I tal como se describe una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, a través de una reacción de glicosidación.

15

19. Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque cuando R^b en el compuesto de fórmula I es el grupo de fórmula II, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula XI con 2,2,2-tricloroacetoniitrilo, en presencia de cantidades catalíticas de 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); y posteriormente hacer reaccionar el producto que se obtiene con 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etanol y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo.

20

20. Procedimiento según la reivindicación 19, que comprende adicionalmente la protección y/o desprotección selectiva de grupos en posición 3, 4, 5 y/o 6 del anillo tetrahidropirano.

25

21. Procedimiento según la reivindicación 19, que comprende adicionalmente la reducción y/o alquilación, acilación o reacción 1,3-dipolar de Huisgen para obtener compuestos de fórmula I donde X es NR⁴R⁵ o una cadena heterocíclica.

22. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, que además comprende al menos una de las siguientes etapas:

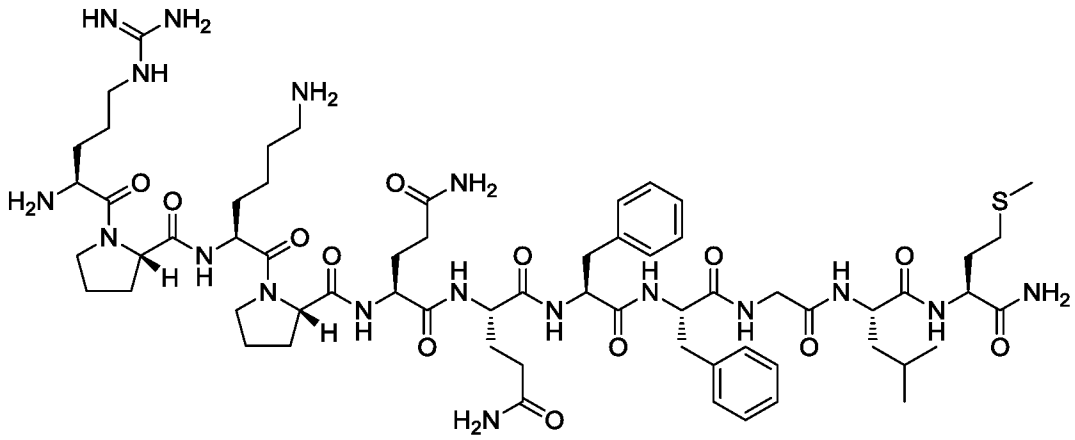
f. Hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa e con un agente reductor de azidas, cuando en la primera etapa del procedimiento se obtiene un compuesto de fórmula VIII donde X' es un grupo N₃;

g. Hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa e o f con fluoruro de tetrabutilamonio en THF;

h. Hacer reaccionar el compuesto obtenido en cualquiera de las etapas e, f o g con una cantidad catalítica de ácido 10-camforsulfónico en metanol;

i. Hacer reaccionar el compuesto obtenido en cualquiera de las etapas g o h con un dimetoximetil derivado de fórmula CH₃O-C(R⁶)(R⁷)-OCH₃, en donde R⁶ y R⁷ se definen como en la reivindicación 1, si en la primera etapa del procedimiento se obtiene un compuesto de fórmula VIII donde Ra es CH₂OH;

j. Hacer reaccionar el compuesto obtenido en cualquiera de las etapas f, g o h, con un haluro de alquilo de fórmula R⁸-X o un haluro de acilo de fórmula R⁹-CO-X, en donde R⁸ es un grupo alquilo C₁-C₂₀, un grupo arilo C₆-C₂₀, o un grupo de fórmula III o de fórmula IV según se definen en la reivindicación 1, y donde R⁹ es un grupo de fórmula V según se define en la reivindicación 1.



Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂

FIG. 1

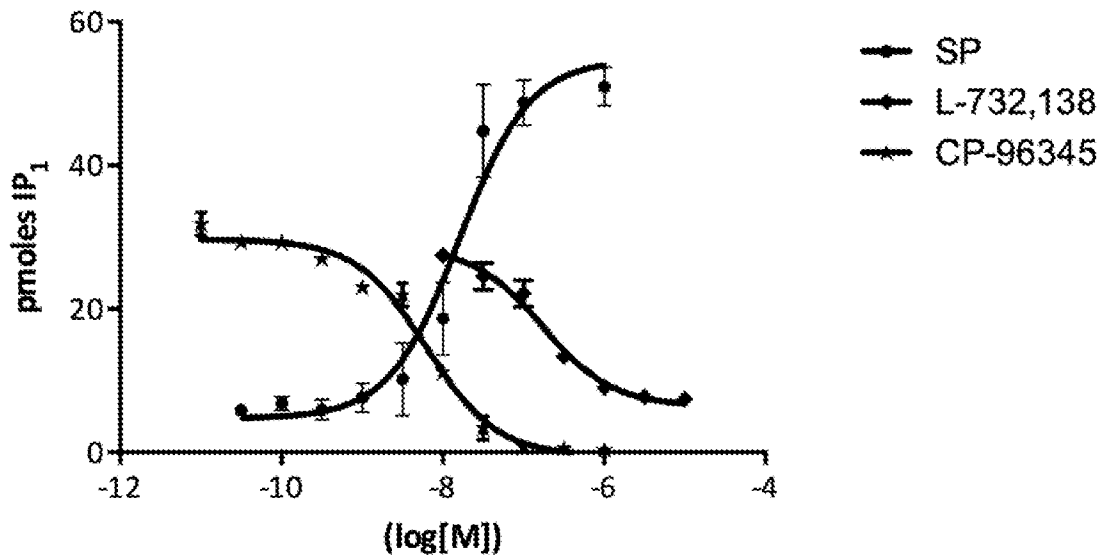


FIG. 2

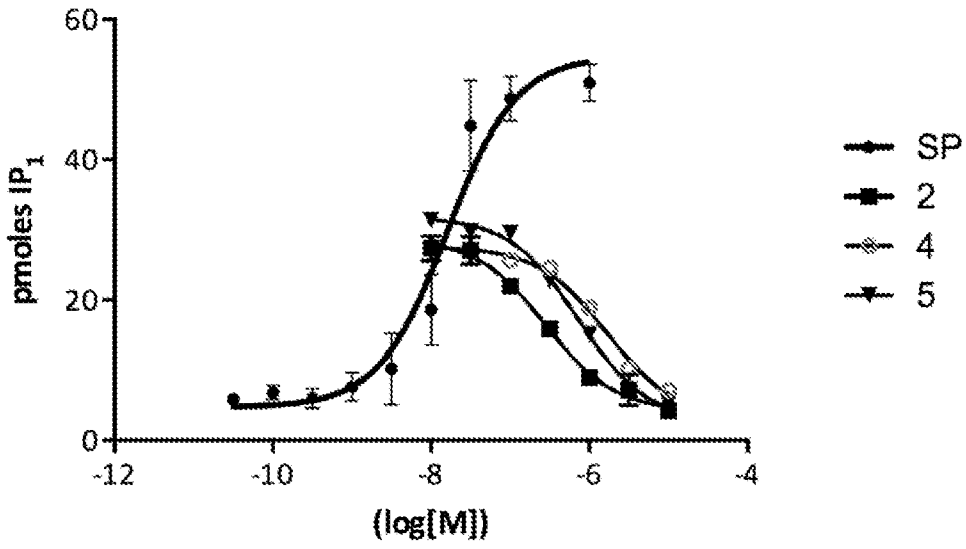


FIG. 3

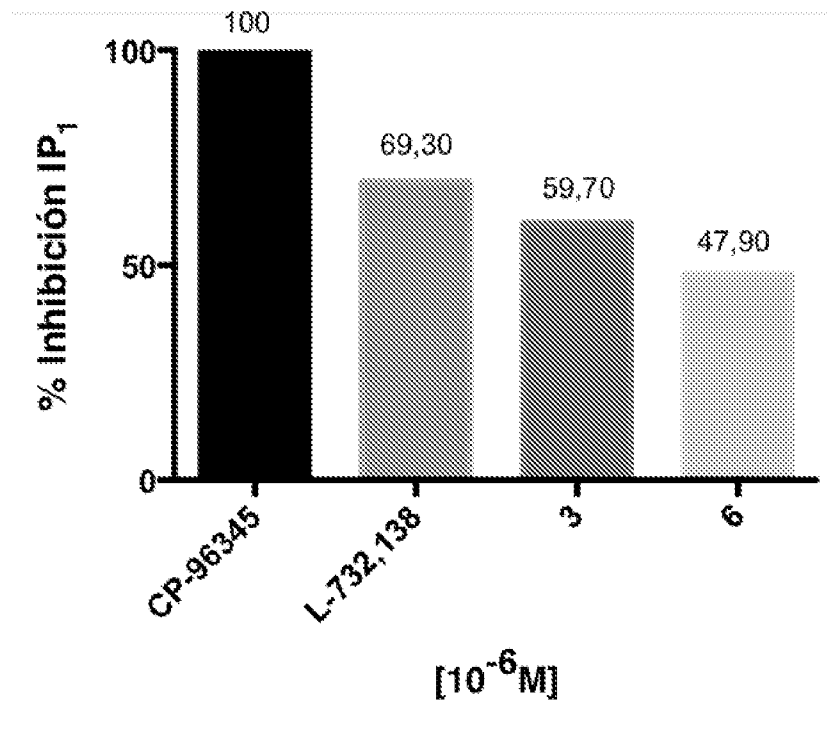


FIG. 4