

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 448 217**

51 Int. Cl.:

C07D 407/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2010 E 10774188 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2493885**

54 Título: **Moléculas policétidas como agentes anticancerosos**

30 Prioridad:

28.10.2009 FR 0957594

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2014

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (33.3%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (33.3%) y
INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE
DÉVELOPPEMENT (IRD) (33.3%)**

72 Inventor/es:

**CARLETTI, ISABELLE;
MASSIOT, GEORGES y
DEBITUS, CÉCILE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 448 217 T3

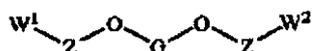
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Moléculas policétidas como agentes anticancerosos.

5 La presente invención se refiere a una molécula de tipo policétido extraída de un espongiario y sus análogos, a un procedimiento de extracción y de semisíntesis y a la utilización de estos compuestos como medicamento, en particular para el tratamiento del cáncer.

10 Numerosos compuestos con propiedades anticancerosas están descritos en la bibliografía, por ejemplo unos policétidos de tipo polieno lineal aislados de cultivos de *Streptomyces melanosporafaciens* y análogos próximos (US 2005/004185) o también unos compuestos de la fórmula (I) siguiente:



15 en la que W^1 y W^2 pueden representar cada uno una unidad oxo-pirano (US 2003/018013).

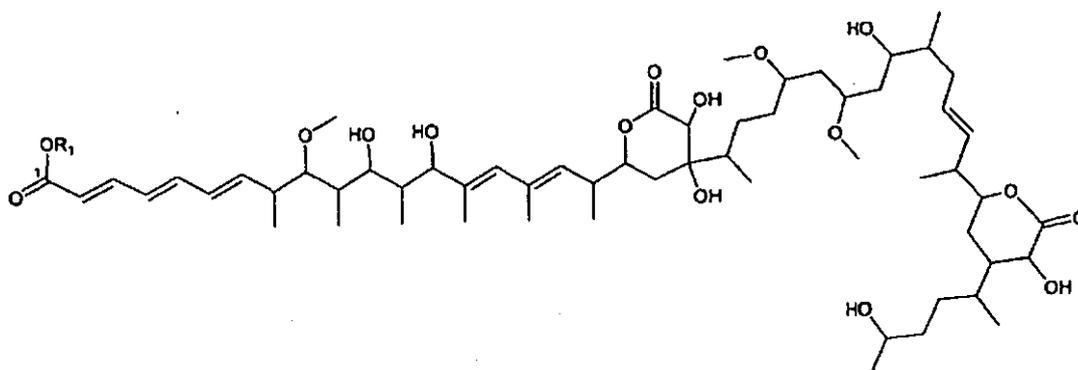
Desde hace algunas decenas de años, las esponjas marinas se han convertido también en el centro de numerosos estudios desde la puesta en evidencia de su producción de metabolitos secundarios bioactivos, en particular de los alcaloides.

20 Kashman *et al.* (J. Am. Chem. Soc. 1989. 11. 8926-8928) describen así el aislamiento de un compuesto denominado ptilomicalina A de las esponjas marinas *Ptilocaulis spiculifer* del Caribe y *Hermimycale sp.* del mar rojo, poseyendo este compuesto una unidad de tipo guanidina policíclica.

25 Mudit *et al.* (Bioorg. Med. Chem. 2009. 17(4). 1731-1738) describe también el aislamiento de un derivado de tipo hidantoína de la esponja marina *Hermimycale arabica* del mar rojo y la preparación de análogos.

Los inventores han podido también aislar una nueva molécula de tipo policétido a partir de la esponja *Hermimycale sp.*, que presenta una actividad anticancerosa.

30 La presente invención tiene por lo tanto por objeto un compuesto de fórmula (I) siguiente:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste

para la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_7), por ejemplo un grupo alquilo (C_1-C_4), por ejemplo un metilo.

40 Por grupos "alquilo (C_1-C_7)" se entiende, en el sentido de la presente invención, una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 7, por ejemplo de 1 a 4, y en particular 1 átomo de carbono. A título de ejemplo, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o también hexilo. Podrá tratarse en particular de un grupo metilo.

45 En la presente invención, se entiende designar por "farmacéuticamente aceptable" lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica ni biológicamente ni de otra forma no deseable y que es aceptable para una utilización veterinaria, así como farmacéutica humana.

50 Se entiende designar por "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto, unas sales que son farmacéuticamente aceptables, como se han definido en la presente memoria, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Podrá tratarse más particularmente de una sal de adición de base.

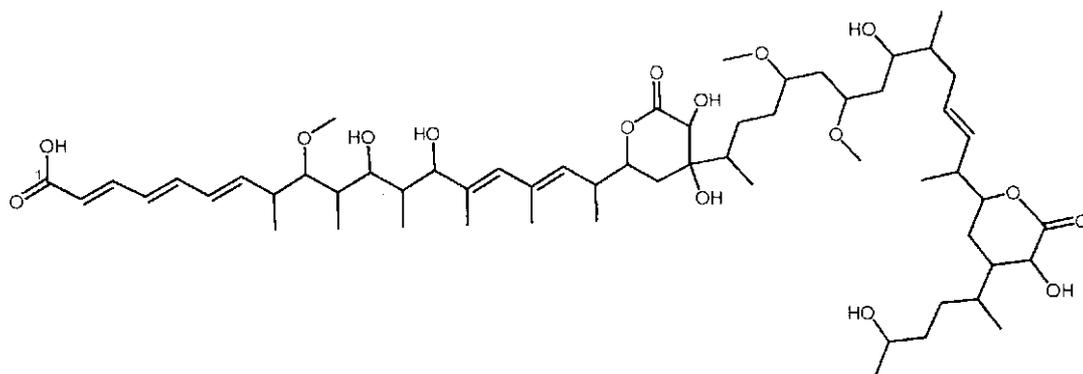
Dichas sales se forman cuando un protón ácido presente en el compuesto original es o bien reemplazado por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o bien coordinado con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables comprenden la dietanolamina, la etanolamina, la N-metilglucamina, la trietanolamina, la trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables comprenden el hidróxido de aluminio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio y el hidróxido de sodio.

Teniendo en cuenta el número de átomos de carbono asimétricos presentes en esta molécula de fórmula (I), ésta puede adoptar diferentes configuraciones. Un compuesto según la invención podrá en particular ser un compuesto de estructura definida por su modo de extracción, en particular susceptible de ser obtenido por un procedimiento que comprende las etapas sucesivas siguientes:

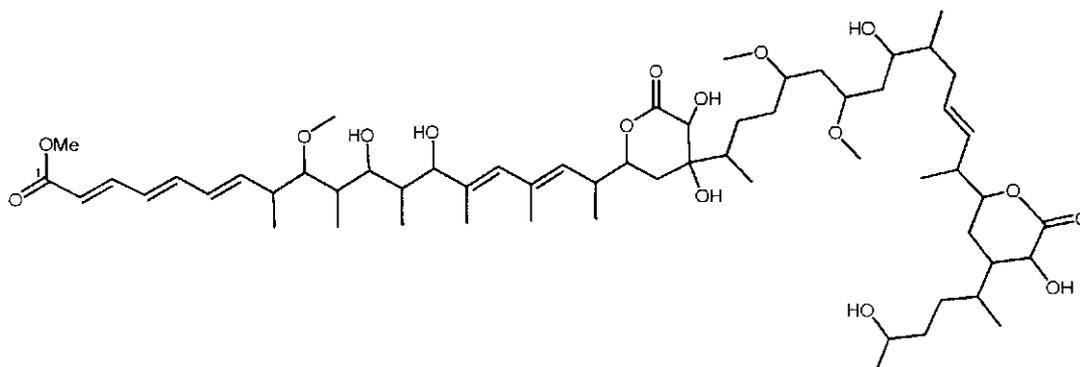
- (i) maceración de un liofilizado de esponja *Hemimycale sp.* con cloroformo y después con una solución hidroetanólica (en particular agua/etanol 10/90), seguida de una filtración para dar un filtrado, y después concentración de dicho filtrado para dar un extracto,
- (ii) partición del extracto obtenido en la etapa (i) anterior entre agua y diclorometano, y separación de las fases acuosa y orgánica resultantes, extracción de la fase acuosa con acetato de etilo y separación de las nuevas fases acuosa y orgánica resultantes, unión de las dos fases orgánicas así obtenidas y concentración para dar un extracto desalado (siendo las sales inorgánicas eliminadas en la fase acuosa),
- (iii) recogida del extracto desalado obtenido en la etapa (ii) anterior con una solución hidrometanólica (en particular agua/metanol 10/90) y de hexano, recuperación y concentración de la fase metanólica para dar un extracto metanólico,
- (iv) aislamiento del compuesto de fórmula (I) siendo $R_1 = H$ a partir del extracto metanólico obtenido en la etapa (iii) anterior, y
- (v) eventualmente, esterificación del ácido carboxílico en C-(1) para dar un compuesto de fórmula (I) siendo $R_1 =$ alquilo (C_1-C_7) y/o salificación del compuesto obtenido en la etapa (iv) anterior, y aislamiento del compuesto así obtenido del medio de reacción.

En el ámbito de este procedimiento, la esponja *Hemimycale sp.* utilizada podrá ser más particularmente originaria del archipiélago de Torres de Vanuatu.

El compuesto de fórmula (I) se podrá seleccionar más particularmente de entre:



y



La presente invención tiene asimismo por objeto un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para su utilización como medicamento, en particular destinado al tratamiento del cáncer.

5 La presente invención se refiere también a la utilización de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha descrito anteriormente, para la preparación de un medicamento, destinado en particular al tratamiento del cáncer.

10 La invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad proliferativa, por ejemplo del cáncer, que comprende la administración a una persona que lo necesita de una dosis eficaz de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente.

La presente invención tiene también por objeto una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, y de un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención podrán ser formuladas por ejemplo para una administración por vía intravenosa u oral.

20 Los compuestos de la invención como principios activos pueden ser utilizados en dosis comprendidas entre 0,01 mg y 1000 mg por día, por ejemplo en una sola dosis.

En un modo de realización particular de la invención, la composición farmacéutica se utiliza como medicamento, por ejemplo para el tratamiento del cáncer.

25 La presente invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de síntesis de un compuesto tal como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas sucesivas siguientes:

30 (i) maceración de un liofilizado de esponja *Hemimycale* sp. con cloroformo y después con una solución hidroetanólica (en particular agua/etanol 10/90), seguida de una filtración para dar un filtrado, y después concentración de dicho filtrado para dar un extracto,

(ii) partición del extracto obtenido en la etapa (i) anterior entre agua y diclorometano, y separación de las fases acuosa y orgánica resultantes, extracción de la fase acuosa con acetato de etilo y separación de las nuevas fases acuosa y orgánica resultantes, unión de las dos fases orgánicas así obtenidas y concentración para dar un extracto desalado,

35 (iii) recogida del extracto desalado obtenido en la etapa (ii) anterior con una solución hidrometanólica (en particular agua/metanol 10/90) y hexano, recuperación y concentración de la fase metanólica para dar un extracto metanólico,

40 (iv) aislamiento del compuesto de fórmula (I) siendo $R_1 = H$ a partir del extracto metanólico obtenido en la etapa (iii) anterior, y

45 (v) eventualmente, esterificación del ácido carboxílico en C-(1) para dar un compuesto de fórmula (I) siendo $R_1 =$ alquilo (C_1-C_7) y/o salificación del compuesto obtenido en la etapa (iv) anterior, y aislamiento del compuesto así obtenido del medio de reacción.

La esponja utilizada en este procedimiento podrá ser más particularmente originaria del archipiélago de Torres de Vanuatu.

50 El aislamiento del compuesto según la invención, siendo $R_1 = H$ (etapa iv), podrá ser realizado en particular mediante una cromatografía sobre gel de sílice. El producto obtenido podrá entonces ser purificado mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia, y en particular por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

55 La esterificación del ácido carboxílico en la etapa (v) podrá ser realizada mediante protocolos bien conocidos por el experto en la materia. En el caso en el que se desee obtener un éster metílico, la reacción podrá ser realizada en presencia de trimetilsilildiazometano ($TMSCHN_2$).

60 La etapa de salificación de la etapa (v) podrá ser realizada mediante simple mezcla del compuesto con una base farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo el hidróxido de sodio o de potasio.

El compuesto así obtenido podrá ser separado del medio de reacción mediante procedimientos bien conocidos por el experto en la materia, como por ejemplo por extracción, evaporación del disolvente o también por precipitación y filtración.

65 El compuesto podrá por otro lado ser purificado si es necesario mediante unas técnicas bien conocidas por el

experto en la materia, como mediante recristalización si el compuesto es cristalino, por destilación, por cromatografía sobre columna de gel de sílice o también por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

5 El objeto de la presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de síntesis de un compuesto tal como se ha definido anteriormente, representando R_1 un grupo alquilo (C_1-C_7) a partir de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, siendo $R_1 = H$, que comprende las etapas sucesivas siguientes:

- 10 (a) esterificación del ácido carboxílico de C-(1) para dar un compuesto de fórmula (I) siendo $R_1 =$ alquilo (C_1-C_7),
 (b) eventualmente, salificación del compuesto obtenido en la etapa (a) anterior, y
 (c) aislamiento del compuesto obtenido en la etapa (a) o (b) anterior del medio de reacción.

Etapas (a):

15 La esterificación del ácido carboxílico se podrá realizar mediante unos protocolos bien conocidos por el experto en la materia. En el caso en el que se desee obtener un éster metílico, la reacción podrá ser realizada en presencia de trimetilsilildiazometano (TMSCHN₂).

Etapas (b):

20 La etapa de salificación se podrá realizar mediante simple mezcla del compuesto con una base farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo el hidróxido de sodio o de potasio.

Etapas (c):

25 El compuesto así obtenido podrá ser separado del medio de reacción mediante unos procedimientos bien conocidos por el experto en la materia, como por ejemplo por extracción, evaporación del disolvente o también por precipitación y filtración.

30 El compuesto podrá por otro lado ser purificado si es necesario mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia, como por recristalización si el compuesto es cristalino, por destilación, por cromatografía sobre columna de gel de sílice o también por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

La invención se describe más particularmente de manera no limitativa en los ejemplos siguientes.

35 Ejemplos

Ejemplo 1: Extracción del compuesto I-1 (compuesto de fórmula (I) siendo $R_1 = H$)

40 Se recogen 5 kg frescos de esponja *Hemimycale sp* en el archipiélago de Torres en Vanuatu, y después se liofilizan para dar un liofilizado de 650 g. El liofilizado se maceró sucesivamente durante 6 horas con cloroformo y después con una solución hidroalcohólica (10:90, que significa el 10% de agua y el 90% de etanol). Esta segunda etapa se repite dos veces. Los filtrados obtenidos se agrupan, se filtran y se concentran con la ayuda de un evaporador rotativo hasta la obtención de un jarabe acuoso. Este último se dividió sucesivamente con diclorometano y acetato de etilo, con el fin de eliminar (en la fase acuosa) las sales inorgánicas del extracto. El extracto desalado (42 g) se
 45 recogió con una solución hidrometanólica (10:90) y se dividió después con hexano para eliminar las moléculas más apolares. Se obtienen así dos extractos, hexánico (24 g) y metanólico (18 g). Solo el extracto metanólico muestra una actividad farmacológica.

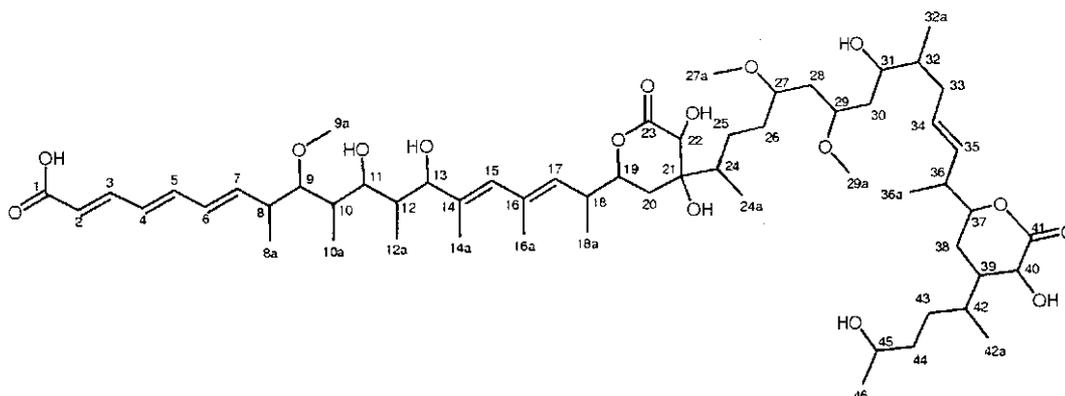
50 Un procedimiento de seguimiento que combina a la vez un ensayo de actividad farmacológica así como un análisis y una purificación con la ayuda de la cromatografía acoplada a la espectrometría de masas (LC/MS) en modo electropulverización negativa (ESI-) equipada con un "split" preparativo, permite poner en evidencia una familia de moléculas con las m/z 1061,8; 1059,4; 1077,7; 1093,3 (+/- 0,4 en ESI-) cuyo ion más significativo es m/z 1061,8.

55 Una cromatografía de tipo "Flash" (o "por etapas") sobre columna de sílice normal se ha realizado sobre el extracto metanólico con una elución en polaridad creciente de acetato de etilo y de metanol con el fin de obtener 7 fracciones. Las fracciones nº 4-7 que han mostrado actividad farmacológica se cromatografiaron después sobre columna LH20 con una elución de metanol. Las purificaciones finales se realizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (RP C18) utilizando un gradiente de agua y de acetonitrilo para obtener la molécula activa de peso molecular 1062 (cantidad 0,5 mg, rendimiento 0,000077% con respecto al liofilizado de la esponja); HRESITOFMS m/z 1061,6780 (M-H)⁺, calculada para C₅₉H₉₇O₁₆ m/z 1061,6782.

(HRESITOFMS = espectro de masa de tiempo de vuelo y con ionización por electropulverización de alta resolución)

60 Se obtuvo así la molécula I-1:

65



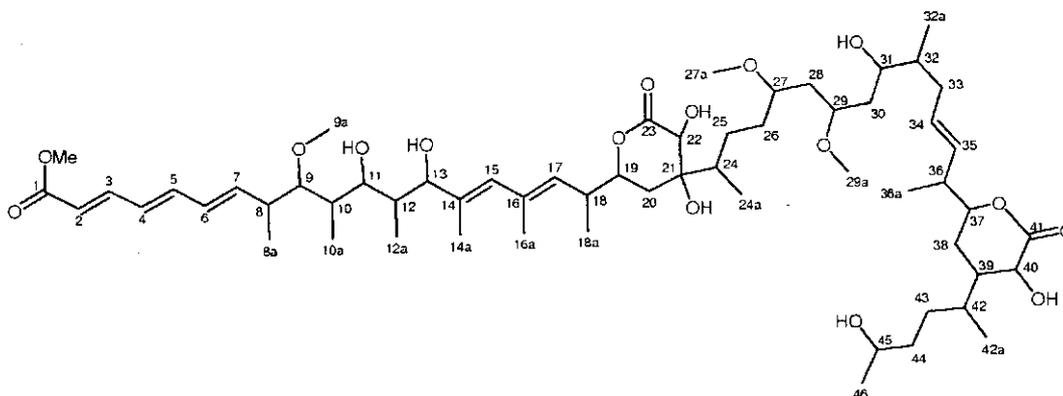
5
10
15

RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ = 7,10 (1H, dd, J = 15,1 Hz, J = 11,1 Hz, H-3), 6,45 (1H, dd, J = 15,0 Hz, J = 10,7 Hz, H-5), 6,27 (1H, dd, J = 15,0 Hz, J = 11,0 Hz, H-4), 6,17 (1H, dd, J = 15,3 Hz, J = 10,7 Hz, H-6), 5,95 (1H, br, s., H-15), 5,90 (1H, d, J = 15,3 Hz, H-2), 5,87 (1H, dd, J = 15,1 Hz, J = 8,7 Hz, H-7), 5,55 (1H, dt, J = 14,8 Hz, J = 7,3 Hz, H-34), 5,34 (1H, dd, J = 15,3 Hz, J = 8,5 Hz, H-35), 5,16 (1H, d, J = 9,8 Hz, H-17), 4,42 (1H, ddd, J = 11,3 Hz, J = 7,5 Hz, J = 3,5 Hz, H-19), 4,32 (1H, d, J = 11,3 Hz, H-40), 4,27 (1H, s, H-22), 4,11 (1H, ddd, J = 11,1 Hz, J = 7,7 Hz, J = 3,5 Hz, H-37), 3,99 (1H, d, J = 7,3 Hz, H-13), 3,66 - 3,74 (2H, m, H-31, 45), 3,59 - 3,66 (1H, m, H-29), 3,57 (1H, dd, J = 9,6 Hz, J = 2,0 Hz, H-11), 3,40 (3H, s, H-29a), 3,39 (3H, s, H-9a), 3,33 (3H, s, H-27a), 3,32-3,34 (1H, m, H-27), 3,27 (1H, dd, J = 6,7 Hz, J = 4,6 Hz, H-9), 2,74 - 2,87 (1H, m, H-18), 2,48 - 2,61 (1H, m, H-8), 2,29 - 2,39 (1H, m, H-36), 2,20 - 2,27 (1H, m, H-33), 2,02 - 1,22 (22H, m, H-10, 12, 20, 24, 25, 26, 28, 30, 32, 33, 38, 39, 42, 43, 44), 1,82 (3H, s, H-16a), 1,69 (3H, s, H-14a), 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz, H-46), 1,10 (3H, d, J = 6,7 Hz, H-18a), 1,11 (3H, d, J = 6,7 Hz, H-36a), 1,07 (3H, d, J = 6,7 Hz, H-8a), 0,98 - 1,02 (1H, m, H-25), 0,96 (3H, d, J = 6,7 Hz, H-24a), 0,93 (3H, d, H-12a), 0,91 (3H, d, J = 7,0 Hz, H-42a), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz, H-32a), 0,85 (3H, d, J = 7,0 Hz, H-10a)

20

RMN ^{13}C (126 MHz, METANOL- d_4) δ = 178,4 (C-41), 177,0 (C-23), 174,1 (C-1), 142,8 (C-7), 142,7 (C-3), 139,8 (C-5), 137,4 (C-14), 135,4 (C-16), 133,2 (C-34), 132,5 (C-35), 131,7 (C-15), 131,6 (C-17), 130,9 (C-6), 130,7 (C-4), 127,6 (C-2), 88,3 (C-9), 82,8 (C-19), 82,1 (C-13), 80,9 (C-37), 79,1 (C-27), 77,0 (C-29), 76,4 (C-21), 75,5 (C-11), 72,5 (C-22), 72,0 (C-31), 68,7 (C-45), 68,2 (C-40), 59,6 (C-9a), 57,9 (C-29a), 56,5 (C-27a), 43,6 (C-36), 41,5 (C-8), 41,4 (C-39), 40,8 (C-26), 40,8 (C-28), 40,6 (C-32), 40,1 (C-10), 39,3 (C-18), 39,3 (C-24), 38,5 (C-12), 38,0 (C-44), 37,7 (C-33), 33,7 (C-42), 33,0 (C-30), 32,2 (C-20), 32,1 (C-43), 28,0 (C-25), 26,7 (C-38), 23,6 (C-46), 17,9 (C-16a), 17,2 (C-36a), 17,2 (C-18a, 8a), 14,4 (C-32a), 14,0 (C-14a), 13,4 (C-42a), 13,1 (C-24a), 13,0 (C-10a), 7,6 (C-12a).

25 **Ejemplo 2: Preparación del éster metílico I-2 a partir de la molécula I-1**



30

Se añade a una solución de 50 μg de la molécula I-1 solubilizada en 50 μl de metanol, una gota de trimetilsilildiazometano (TMSCHN_2). La reacción se deja bajo agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente, para ser finalmente secada con la ayuda de un ligero chorro de nitrógeno y analizada por LC/MS en modo ESI-. La reacción fue total con la formación del éster metílico, menos polar, de m/z 1075,4 (M-H).

35 **Ejemplo 3: Inhibición de crecimiento de un panel de líneas celulares cancerosas humanas**

Las células cancerosas [líneas A549 (cáncer del pulmón sin pequeñas células), BxPC3 (cáncer del páncreas), LoVo (cáncer del colon), MCF7 (cáncer de mama), Namalwa (linfoma de Burkitt) y SK-OV-3 (cáncer ovárico)] se cultivaron

en placa de 96 pocillos en un medio RPMI 1640 sin rojo de fenol (Seromed) al que se añade el 10% de suero de ternera fetal (100 µl/pocillo, 1 a $3 \cdot 10^4$ células/ml según la línea considerada). Después de una incubación de 24 h a 37°C en un incubador al 5% de CO₂, el medio se reemplazó por el que contiene el compuesto a ensayar (molécula I-1), tras lo cual las placas son incubadas durante 48 h suplementarias. La supervivencia celular se evalúa por medición de la luminiscencia después de liberación de ATP en el medio utilizando las soluciones de lisis celular, de luciferasa y de luciferina contenidas en el kit ATP-lite-MTM como se recomienda por el fabricante (Packard, Rungis, Francia). Cada condición experimental se ensaya por lo menos tres veces en sextuplete. La tabla siguiente presenta los datos de IC50 (expresado en M) de la molécula I-1, en función de las diferentes líneas celulares ensayadas.

Líneas cancerosas	A549	BxPC3	LoVo	MCF7	Namalwa	SK-OV-3
IC50 (M)	$8,2 \cdot 10^{-10}$	$4,7 \cdot 10^{-10}$	$8,1 \cdot 10^{-11}$	$14 \cdot 10^{-9}$	$1,1 \cdot 10^{-9}$	$3,3 \cdot 10^{-10}$

Ejemplo 4: Descripción del fenotipo celular (inmunofluorescencia y microscopía)

Las células tumorales Hela (carcinoma humano) se inoculan durante 24 h en unas láminas de vidrio de 12 mm de diámetro, dispuestas en placas de cultivo de 24 pocillos ($7 \cdot 10^3$ células por pocillo).

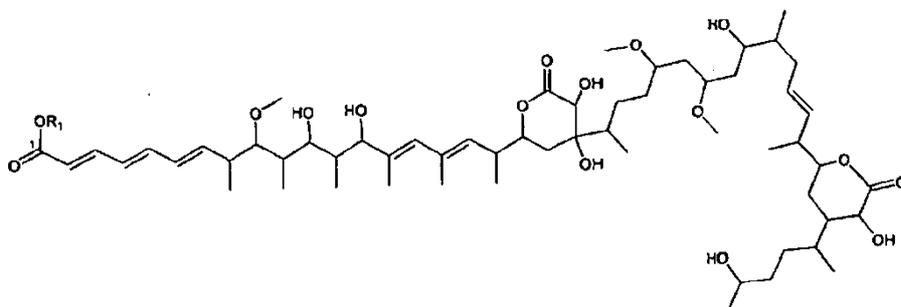
Las células son tratadas a continuación durante un nuevo periodo de 24 h por la molécula I-1 a las concentraciones ensayadas. Al final del tratamiento, las láminas se recuperan y las células se fijan y permeabilizan como se ha descrito anteriormente (Lajoie-Mazenc I. *et al.*, Journal of Cell Science 107, 2825-2837 (1994)). Se marcan después tubulina γ y tubulina α (2 horas - 37°C) mediante unos anticuerpos primarios específicos diluidos al 1/1000 (respectivamente: anticuerpo policlonal de conejo R75 (Lajoie-Mazenc I. *et al.*); anticuerpo monoclonal clon B-5-1-2, Sigma-Aldrich, Francia) y después se revelan por los anticuerpos secundarios fluorescentes correspondientes (Alexa-568 anti-ratón y Alexa-488 anti-conejo diluidos al 1/1000; 45 min. - 37°C). El ADN se marcó mediante DAPI (0,2 µg/ml - 15 minutos - 37°C). Después de los diferentes marcados, las láminas se secan y se montan en un líquido de montaje Vectashield (AbCys, Francia), antes de ser observadas a través de un microscopio de epifluorescencia (Axiovert 200M; objetivo x 63 Plan APOCHROMAT NA, 1.4; ZEISS, Francia).

Entre $5 \cdot 10^{-9}$ M y $5 \cdot 10^{-8}$ M, las células interfásicas estaban desprovistas de citoesqueleto microtubular (marcado por la tubulina α). Los centrosomas estaban frecuentemente separados y normalmente marcados por tubulina γ .

Con un efecto de dosis entre $5 \cdot 10^{-9}$ M y $5 \cdot 10^{-8}$ M, las células mitóticas fueron bloqueadas en prometafase sin microtúbulos (marcado de tubulina α). Los dos centrosomas separados estaban normalmente presentes y marcados por tubulina γ .

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) siguiente:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

para la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_7).

10

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque es susceptible de ser obtenido mediante un procedimiento que comprende las etapas sucesivas siguientes:

15

(i) maceración de un liofilizado de esponja *Hemimycale sp.* con cloroformo, y después con una solución hidroetanólica, seguida de una filtración para dar un filtrado, y después concentración de dicho filtrado para dar un extracto,

20

(ii) partición del extracto obtenido en la etapa (i) anterior entre agua y diclorometano y separación de las fases acuosa y orgánica resultantes, extracción de la fase acuosa con acetato de etilo y separación de las nuevas fases acuosa y orgánica resultantes, unión de las dos fases orgánicas así obtenidas y concentración para dar un extracto desalado,

25

(iii) recogida del extracto desalado obtenido en la etapa (ii) anterior con una solución hidrometanólica y hexano, recuperación y concentración de la fase metanólica para dar un extracto metanólico,

30

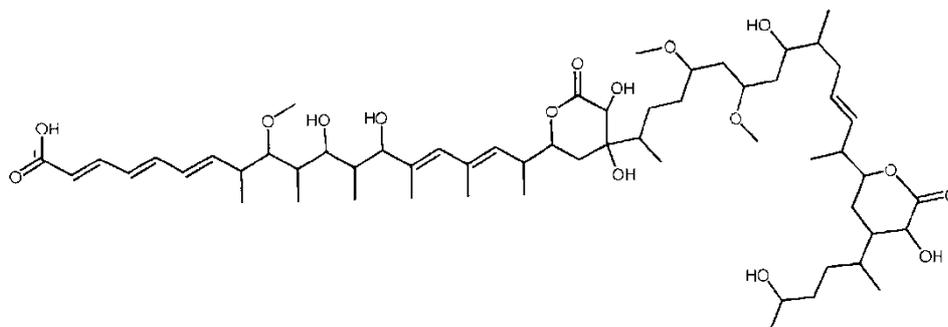
(iv) aislamiento del compuesto de fórmula (I) siendo $R_1 = H$ a partir del extracto metanólico obtenido en la etapa (iii) anterior, y

(v) eventualmente esterificación del ácido carboxílico en C-(1) para dar un compuesto de fórmula (I) siendo $R_1 =$ alquilo (C_1-C_7) y/o salificación del compuesto obtenido en la etapa (iv) anterior, y aislamiento del compuesto así obtenido del medio de reacción.

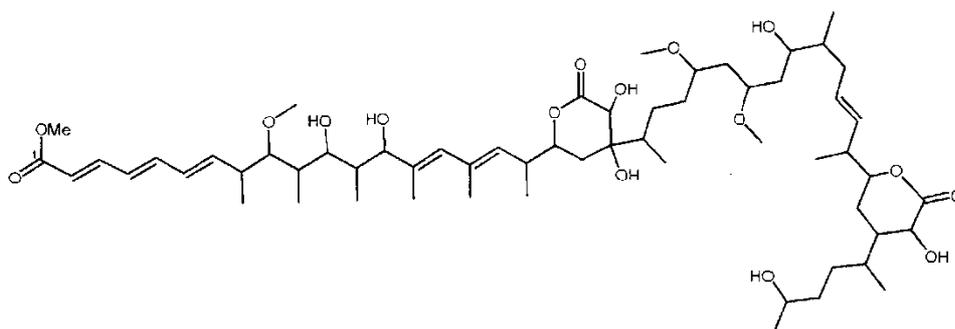
35

3. Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque la esponja *Hemimycale sp.* es originaria del archipiélago de Torres de Vanuatu.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se selecciona de entre los compuestos siguientes:



40 y



5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización a título de medicamento.
- 5 6. Compuesto según la reivindicación 5, para su utilización a título de medicamento destinado al tratamiento del cáncer.
7. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 8. Procedimiento de síntesis de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas sucesivas siguientes:
- 15 (i) maceración de un liofilizado de esponja *Hemimycala sp.* con cloroformo y después con una solución hidroetanólica, seguida de una filtración para dar un filtrado, y después concentración de dicho filtrado para dar un extracto,
- 20 (ii) partición del extracto obtenido en la etapa (i) anterior entre agua y diclorometano y separación de las fases acuosa y orgánica resultantes, extracción de la fase acuosa con acetato de etilo y separación de las nuevas fases acuosa y orgánica resultantes, reunión de las dos fases orgánicas así obtenidas y concentración para dar un extracto desalado
- 25 (iii) recogida del extracto desalado obtenido en la etapa (ii) anterior con una solución hidrometanólica y hexano, recuperación y concentración de la fase metanólica para dar un extracto metanólico,
- 30 (iv) aislamiento del compuesto de fórmula (I), siendo $R_1 = H$, a partir del extracto metanólico obtenido en la etapa (iii) anterior, y
- (v) eventualmente esterificación del ácido carboxílico en C-(1) para dar un compuesto de fórmula (I) siendo $R_1 =$ alquilo (C_1-C_7) y/o salificación del compuesto obtenido en la etapa (iv) anterior, y aislamiento del compuesto así obtenido del medio de reacción.
9. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 8, caracterizado porque la esponja *Hemimycala sp.* es originaria del archipiélago de Torres de Vanuatu.
- 35 10. Procedimiento de síntesis de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, representando R_1 un grupo alquilo (C_1-C_7) a partir de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, siendo $R_1 = H$, que comprende las etapas sucesivas siguientes:
- 40 (a) esterificación del ácido carboxílico de C-(1) para dar un compuesto de fórmula (I) siendo $R_1 =$ alquilo (C_1-C_7),
 (b) eventualmente salificación del compuesto obtenido en la etapa (a) anterior, y
 (c) aislamiento del compuesto obtenido en la etapa (a) o (b) anterior del medio de reacción.