(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 778 524**

(51) Int. CI.:

A61K 31/7064 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2014 PCT/KR2014/010972**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15072784**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2014 E 14862419 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3068406**

(54) Título: **Profármaco mutuo que comprende ácidos grasos de cadena corta y zebularina o 1'-ciano-citarabina para el tratamiento del cáncer**

(30) Prioridad:

14.11.2013 US 201361904064 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.08.2020

(73) Titular/es:

KAINOS MEDICINE, INC. (100.0%)
4F, Institut Pasteur Korea,16, Daewangpangyo-ro 712beon-gil,Bundang-gu, Seongnam-si Gyeonggi-do 13488, KR

(72) Inventor/es:

SHIN, SUNMI;
KIM, HYANGMI y
OH, SU-SUNG

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

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

Profármaco mutuo que comprende ácidos grasos de cadena corta y zebularina o 1'-ciano-citarabina para el tratamiento del cáncer

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto profármaco mutuo que comprende nucleósidos anticancerígenos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como inhibidores de histona desacetilasa (IHDA); un método de preparación del mismo; una composición farmacéutica que comprende los mismos; y un compuesto para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección modulada por nucleósidos anticancerígenos e inhibidores de histona desacetilasa.

Antecedentes de la invención

Los nucleósidos anticancerígenos se agrupan como antimetabolitos, agentes hipometilantes u otros según su mecanismo de acción. Normalmente son análogos de nucleósidos naturales de citidina, adenosina, guanosina y timidina (B. Ewald, et al., Oncogene, 2008, 27:6522-6537).

Por ejemplo, la citarabina (en lo sucesivo, en el presente documento, denominada "Ara-C") es un análogo de nucleósido de citosina e inhibidor de la ADN polimerasa. Puede evitar la síntesis de ADN, también se incorpora al ADN e interfiere con la replicación del ADN. En la actualidad, Ara-C se usa principalmente para el tratamiento de la leucemia aguda. Sin embargo, Ara-C no tiene efecto en la mayoría de los tumores sólidos. Esto se debe al hecho de que los tumores sólidos tienen un alto nivel de citidina desaminasa que convierte el Ara-C en ara-uridina inactiva (T. Ohta, et al., Oncology Reports, 2004, 12:1115-1120). La tasa de absorción oral de Ara-C es baja, menos del 20 %, y la tasa de eliminación es alta, lo que prohíbe la dosificación oral (O. Schiavon, et al., European Journal of Medicinal Chemistry, 2004, 39:123-133). En cambio, se prescribe como infusión intravenosa continua. Se han desarrollado y probado clínicamente muchos tipos diferentes de profármacos y derivados (A. Hamada, et al., Clinical pharmacokinetics, 2002, 41:705-716). La ara-C modificada con lípidos, llamada elacitarabina, mostró una eficacia preclínica mucho mejor en términos de administración y potencia (A. C. Burke, et al., Expert Opinion on Investigational Drugs, 2011, 20:1707-1715). Sin embargo, no pudo mostrar la eficacia clínica. Un análogo resistente a la citidina desaminasa BCH-4556 (H. Gourdeau, et al., Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2001, 47:236-240) mostraron una mayor potencia que Ara-C, pero no pudo mostrar la eficacia deseada en el estudio clínico.

Para mejorar la eficacia de Ara-C, los pacientes generalmente se tratan con Ara-C combinado con otros fármacos, tales como, daunorrubicina, ácido todo-*trans*-retinoico, trióxido de arsénico, pirarrubicina, etopósido, ciclofosfamida y fludarabina. Ara-C tiene efectos secundarios como la supresión de la médula ósea, reacción secundaria gastrointestinal. Un pequeño número de pacientes puede tener una función hepática anómala, fiebre, erupción cutánea y otros efectos secundarios (J.M. Bennett, Leukemia Research, 2003, 27:761; y H. M. Kantarjian, Cancer, 2007, 109:1007-1010).

La zebularina se conoce como un inhibidor de la ADN metiltransferasa (DNMT), agente hipometilante o un agente desmetilante. Las ADN metiltransferasas transfieren grupos metilo del donador de metilo S-adenosil metionina (SAM) a la citosina de las islas CpG en la molécula de ADN. Se han documentado varias funciones biológicas para las bases metiladas en el ADN, incluyendo la regulación en la actividad genética, la diferenciación celular, la tumorigénesis, la inactivación del cromosoma X, el sellado genómico y otros procesos biológicos importantes (Razin y Riggs, eds. en DNA Methylation Biochemistry and Biological Significance, Springer-Verlag, Nueva York, 1984). Se han desvelado varios profármacos de éster de citarabina en la técnica anterior, véase, por ejemplo, el documento US2013/0196941 A1, Hamamura et al. (J. Med. Chem. 1976, vol. 19(5), p.667), Gish et al. ((J. Med. Chem. 1971, vol. 14(12), p.1159) y Warner et al. ((J. Med. Chem. 1972, vol. 15(8), p.790).

Se sabe que los ácidos grasos de cadena corta, incluidos el ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido propiónico, ácido fenilbutírico y su derivado ácido valproico son inhibidores de las histona desacetilasas (IHDAC) y afectan a la proliferación celular, la expresión génica y la diferenciación.

Las histona desacetilasas (HDAC) son un grupo de enzimas responsables de la desacetilación de histonas y proteínas no histonas. La acetilación de lisina, es decir, la transferencia de un resto acetilo de acetil-coenzima A al grupo ε-amino de un resto de lisina específico, es una de las principales formas de modificaciones postraduccionales de las histonas, y se ha correlacionado con la transcripción, el ensamblaje de cromatina y la reparación del ADN (Marks et al., Nat Rev Cancer, 1: 194-202, 2001.).

La acetilación anómala de colas de histonas, que emerge de la mutación HAT (histona acetil transferasas) o del reclutamiento anómalo de HDAC, se sabe que está asociada con la carcinogénesis (PP Pandolfi, Oncogene, 20: 3116-3127, 2001). En diversos casos, la actividad alterada de HAT o HDAC se ha identificado en una variedad de cánceres. Los inhibidores de HDAC (IHDAC) son potentes inductores de acetilación de histonas, la detención del crecimiento celular y la diferenciación y apoptosis de varias líneas celulares. Constituyen una nueva clase de agentes

quimioterapéuticos inicialmente identificados por su capacidad para revertir el fenotipo maligno de las células transformadas. Activan los programas de diferenciación, inhiben el ciclo celular e inducen la apoptosis en una amplia gama de líneas celulares derivadas de tumores y, por lo tanto, bloquean la angiogénesis y estimulan el sistema inmunitario *in vivo* (PA Marks et al., Nat Rev Cancer 2001, 1: 194-202; y R. W. Johnstone, Nat Rev Drug Discovery 2002, 1:287-299).

La terapia de combinación podría dar un efecto aditivo o sinérgico en el tratamiento contra el cáncer en diversos ensayos. En particular, las combinaciones de agentes hipometilantes de ADN con inhibidores de histona desacetilasa fueron eficaces en diversos tipos de cáncer. Por ejemplo, DAC es un agente antileucémico ampliamente utilizado, y sus efectos mejoraron mucho cuando se combina con ácido valproico probado en líneas celulares leucémicas MOLT-4 y HL-60 (H. Yang, et al., Leukemia Research, 29, 739-748, 2005). El efecto sinérgico se correlacionó con la desmetilación del ADN y la acetilación de histonas y con la reactivación de los genes supresores de tumores p21CIP y p57KIP2.

Un profármaco mutuo (fármaco híbrido, MP) consta de dos agentes farmacológicamente activos unidos entre sí para que cada uno actúe como un pro-resto para el otro agente y viceversa. Los fármacos constituyentes pueden acoplarse covalentemente directamente o mediante un enlazador adecuado (A. K. Jain, et al., Bioorganic Chemistry, 2013, 49:40-48). Los profármacos mutuos son particularmente útiles para dos o más componentes con posibles efectos sinérgicos o aditivos, pero difíciles de formular en una píldora combinada. Cuando dos agentes sinérgicos se administran individualmente pero de manera simultánea, serán transportados al sitio de acción con diferentes eficiencias. Sin embargo, es deseable que los dos agentes lleguen a un sitio simultáneamente. La estrategia de profármacos mutuos se puede utilizar para resolver el problema mencionado anteriormente.

Por tanto, ha habido una necesidad continua de desarrollar un nuevo compuesto de profármaco mutuo que tenga actividad inhibidora del crecimiento mejorada y que presente propiedades farmacocinéticas de suministro de fármacos.

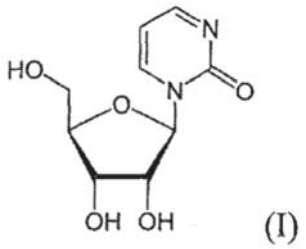
Sumario de la invención

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos profármacos mutuos que podrían ejercer una actividad antiproliferativa más fuerte en las células cancerosas.

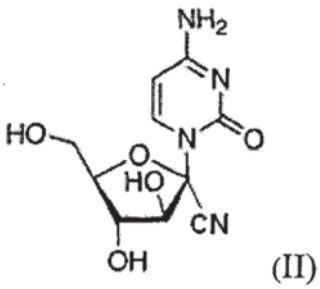
Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende dichos profármacos mutuos como ingrediente activo.

Es un objeto más de la presente invención proporcionar un compuesto para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección modulada por nucleósidos anticancerígenos e inhibidores de histona desacetilasa.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto profármaco mutuo que comprende un nucleósido de zebularina representado por la fórmula (I) o 1'-ciano-citarabina representado por la fórmula (II) unido a uno o más ácidos grasos de cadena corta (SCFA) o un derivado del mismo:



(I)



(II)

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en

la prevención o el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección modulada por nucleósidos anticancerígenos e inhibidores de histona desacetilasa que comprenden el compuesto profármaco mutuo como ingrediente activo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto más de la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en un método para inhibir el crecimiento de una célula cancerosa en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto profármaco mutuo al sujeto que lo necesita.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección modulada por nucleósidos anticancerígenos e inhibidores de histona desacetilasa en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto profármaco mutuo al sujeto que lo necesita.

Sorprendentemente, los compuestos profármacos mutuos de la presente invención pueden ser más potentes que los nucleósidos anticancerígenos solos y los SCFA (o derivados) solos *in vitro* e *in vivo.* Los compuestos profármacos mutuos de la presente invención pueden ser más ventajosos en términos de farmacología, farmacocinética y toxicología que los nucleósidos anticancerígenos solos y los SCFA (o derivados) solos. Además, los compuestos profármacos mutuos de la presente invención pueden exhibir propiedades farmacocinéticas significativas de suministro de fármacos con una eficacia mejorada y superar la baja biodisponibilidad de cada compuesto.

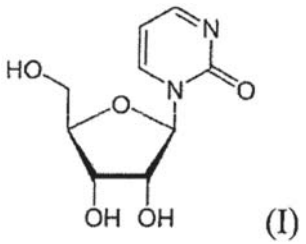
Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros objetos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se toma conjuntamente con los dibujos adjuntos, que muestran, respectivamente:

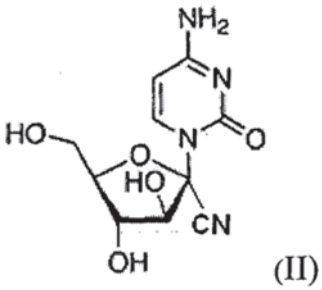
Fig. 1: Susceptibilidad relativa de la citidina, Ara-C y compuesto **11** a la citidina desaminasa;
Fig. 2: Farmacocinética en ratones del compuesto **12** del Ejemplo 1 por las vías de administración IV y PO;
Fig. 3: Farmacocinética en rata del compuesto **12** del Ejemplo 1 por las vías de administración IV y PO;
Figs. 4A y 4B: El volumen tumoral y el peso corporal del Compuesto **12** del Ejemplo 1 administrado por vía PO en xenoinjerto de leucemia humana HL-60;
Figs. 5A y 5B: El volumen tumoral y el cambio de peso corporal del Compuesto **12** del Ejemplo 1 administrado por vía IP a diversas dosis en xenoinjerto de leucemia humana HL-60; y
Fig. 6: Actividades de inhibición del crecimiento tumoral (ICT) de los compuestos **22** y **23** de los Ejemplos 3 y 4.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto profármaco mutuo que comprende un nucleósido de zebularina representado por la fórmula (I) o 1'-ciano-citarabina representado por la fórmula (II) unido a uno o más ácidos grasos de cadena corta (SCFA) o un derivado del mismo:



(I)



(II)

En el profármaco mutuo, la zebularina representada por la fórmula (I) y la 1'-ciano-citarabina representada por la fórmula (II), como análogos de adenosina, son nucleósidos anticancerígenos. El compuesto de fórmula (I) o (II) está unido a uno o más ácidos grasos de cadena corta (SCFA) seleccionados entre ácido isobutírico o butírico.

Los SCFA unidos al nucleósido de fórmula (I) o (II) pueden ser ácidos grasos de mono o tricadena corta o un derivado

de los mismos.

Los SCFA son uno o tres equivalentes al nucleósido de fórmula (I) o (II).

Los SCFA se pueden unir en la posición 5 'o en las posiciones 2', 3 'y 5' del nucleósido de fórmula (I) o (II).

Son ejemplos de compuestos profármacos mutuos más preferidos de acuerdo con la presente invención:

1) Butirato de ((2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo;
2) Butirato de ((2R,3S,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo;
3) Dibutirato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-((butiriloxi)metil)-5-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo y
4) Bis(2-metilpropanoato) de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-((isobutiriloxi)metil)-5-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo.

Los compuestos profármacos mutuos que comprenden un nucleósido de fórmula (I) unido a uno o más SCFA se pueden preparar haciendo reaccionar el nucleósido de fórmula (I) con SCFA anhídrido (por ejemplo, anhídrido butírico) en una base (por ejemplo, piridina, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), etc).

Los compuestos profármacos mutuos que comprenden un nucleósido de fórmula (II), unidos a uno o más SCFA se pueden preparar salando el nucleósido de fórmula (II) con ácido, seguido de una reacción con cloruro de butirilo en una base (por ejemplo, dimetilacetamida).

Los compuestos profármacos mutuos que comprenden nucleósidos anticancerígenos unidos covalentemente a SCFA naturales o derivados de los mismos pueden tener efectos anticancerígenos sinérgicos/aditivos con efectos inhibidores de histona desacetilasa de SCFA (o sus derivados) para inhibir la proliferación celular, detener el ciclo celular, la apoptosis y/o la diferenciación celular.

Se pueden usar los compuestos profármacos mutuos de la presente invención *in vitro* o *in vivo* para inhibir el crecimiento de una célula, para inhibir el crecimiento de una célula cancerosa o para tratar a un sujeto que lo necesita.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección modulada por nucleósidos anticancerígenos e inhibidores de histona desacetilasa que comprenden el compuesto profármaco mutuo como ingrediente activo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La enfermedad, trastorno o afección modulada por nucleósidos anticancerígenos e inhibidores de histona desacetilasa se puede seleccionar entre el grupo que consiste en una enfermedad autoinmune, tumores epiteliales, melanoma, leucemia, leucemia promielocítica aguda, linfoma, sarcoma osteogénico, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón y una combinación de los mismos.

En una realización de la presente invención, el compuesto profármaco mutuo se puede formular en una composición farmacéutica, que comprende uno o más del compuesto profármaco mutuo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de profármaco mutuo se puede mezclar con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable, diluido por un excipiente o encerrado dentro de dicho vehículo que puede tener la forma de una cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, este puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el compuesto profármaco mutuo. Así, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, cápsulas de gelatina blanda y dura y otras formulaciones ingeribles por vía oral.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, carbonato de magnesio, agua, etanol, propilenglicol, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como metil y propilhidroxibenzoatos, agentes edulcorantes y agentes saporíferos. Las composiciones de la presente invención se pueden formular también para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del compuesto nuevo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos componentes en la forma de dosificación particular empleada, que se consideran inertes y se emplean habitualmente en los campos farmacéuticos para formular una forma de dosificación que contiene un compuesto activo particular. Esto puede incluir, sin limitación, sólidos, líquidos y gases, usados para formular el producto farmacéutico particular. Los ejemplos de los vehículos incluyen diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, agentes de suspensión,

aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos, materiales de encapsulación, potenciadores de la penetración, disolventes, emolientes, espesantes y dispersantes, formas de liberación sostenida, tales como matrices, componentes de administración transdérmica, tampones, estabilizadores y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede formular en ausencia o presencia de vehículos o excipientes que proporcionan un efecto de liberación sostenida.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Se contempla que la administración de dichas composiciones puede ser por vía oral, vías inyectables y/o parenterales, dependiendo de las necesidades del sujeto. La composición farmacéutica de la presente invención también se puede administrar mediante inhalación nasal u oral, ingestión oral, inyección (intramuscular, intravenosa e intraperitoneal), por vía transdérmica u otras formas de administración.

Las formulaciones en aerosol para usar en esta invención habitualmente incluyen propulsores, tales como un alcano fluorado, tensioactivos y codisolventes y se pueden llenar en recipientes de aerosol de aluminio u otros convencionales que después se cierran con una válvula dosificadora adecuada y se presurizan con propelente, produciendo un inhalador de dosis medida. Las preparaciones en aerosol son adecuadas habitualmente para inhalación nasal u oral y pueden estar en forma de polvo o solución, en combinación con un gas comprimido, habitualmente aire comprimido. Además, los aerosoles pueden ser útiles por vía tópica.

Las preparaciones tópicas útiles del presente documento incluyen cremas, pomadas, soluciones, suspensiones y similares. Estas se pueden formular para permitir que uno aplique la dosis apropiada de manera tópica al área afectada una vez al día, hasta 3-4 veces al día según corresponda. Los aerosoles tópicos se pueden incluir también en el presente documento.

Dependiendo del profármaco mutuo particular seleccionado, la administración transdérmica puede ser una opción, que puede proporcionar un suministro relativamente estable de la medicación. La administración transdérmica habitualmente implica el uso de un compuesto en solución, con un vehículo alcohólico, opcionalmente un potenciador de penetración, tal como un tensioactivo y otros ingredientes opcionales. Los sistemas de administración transdérmica del tipo matriz y depósito son ejemplos de sistemas transdérmicos adecuados. La administración transdérmica difiere del tratamiento tópico convencional en que la forma de dosificación administra una dosis sistémica de medicamento al paciente.

La presente invención incluye compuestos para su uso en un método para inhibir el crecimiento de una célula usando uno o más de los compuestos profármacos mutuos de la presente invención. En particular, la presente invención proporciona un método para inhibir el crecimiento de una célula cancerosa en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto profármaco mutuo al sujeto que lo necesita.

Además, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección modulada por nucleósidos anticancerígenos e inhibidores de histona desacetilasa en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del profármaco mutuo al sujeto que lo necesita.

La enfermedad, trastorno o afección modulada por nucleósidos anticancerígenos e inhibidores de histona desacetilasa se puede seleccionar entre el grupo que consiste en una enfermedad autoinmune, tumores epiteliales, melanoma, leucemia, leucemia promielocítica aguda, linfoma, sarcoma osteogénico, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón y una combinación de los mismos.

Además, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para prevenir o tratar el cáncer usando uno o más de los compuestos profármacos mutuos de la presente invención. En particular, la presente invención incluye un método para prevenir o tratar el cáncer en un sujeto que necesita tratamiento, que comprende administrar uno o más de los compuestos profármacos mutuos de la presente invención a un sujeto.

En realizaciones del método para tratar cáncer, el cáncer incluye tumores epiteliales, melanoma y leucemia, tal como leucemia promielocítica aguda, linfoma, sarcoma osteogénico, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario y cáncer de pulmón.

La terapia de combinación incluye combinar el método para tratar el cáncer tal como se describe en la invención y uno o más métodos terapéuticos para el cáncer. Los métodos terapéuticos para el cáncer incluyen terapia quirúrgica, radioterapia, la administración de un agente anticancerígeno (que incluye, por ejemplo, antineoplásicos, novantrona, bicalutamida, estrógenos esterificados, goserelina, histrelina, leuprolida, Nilandron, pamoato de triptorelina, docetaxel, taxotere, carboplatino e inhibidores de la angiogénesis de cisplatino), inmunoterapia, antineoplastones, fármacos en investigación, vacunas y terapias menos convencionales (a veces denominadas terapias novedosas o innovadoras, que incluyen, por ejemplo, quimioembolización, terapia hormonal, hipertermia local, terapia fotodinámica, ablación por radiofrecuencia, trasplante de células madre y terapia génica).

En realizaciones del método para tratar cáncer, el uno o más profármacos mutuos se pueden administrar en combinación con otros agentes activos.

En general, el compuesto profármaco mutuo usado en los métodos de tratamiento se administra en una cantidad que logra eficazmente el resultado terapéutico deseado en un sujeto. El compuesto profármaco mutuo se puede administrar como una composición farmacéutica o en ausencia de un vehículo o diluyente. Naturalmente, las dosis de los diversos profármacos mutuos variarán un poco dependiendo de los componentes de los profármacos, la velocidad de la hidrólisis *in vivo*, etc. Los expertos en la técnica pueden determinar la dosificación óptima del compuesto profármaco mutuo basándose en la experiencia clínica y la indicación del tratamiento.

Preferentemente, la cantidad de compuestos profármacos mutuos administrados a un sujeto es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, más preferentemente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg/kg. Otras dosis preferidas incluyen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal y de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal.

Los compuestos profármacos mutuos también se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable u otras formas físicas (por ejemplo, polimorfos) mediante métodos conocidos en el campo de la técnica.

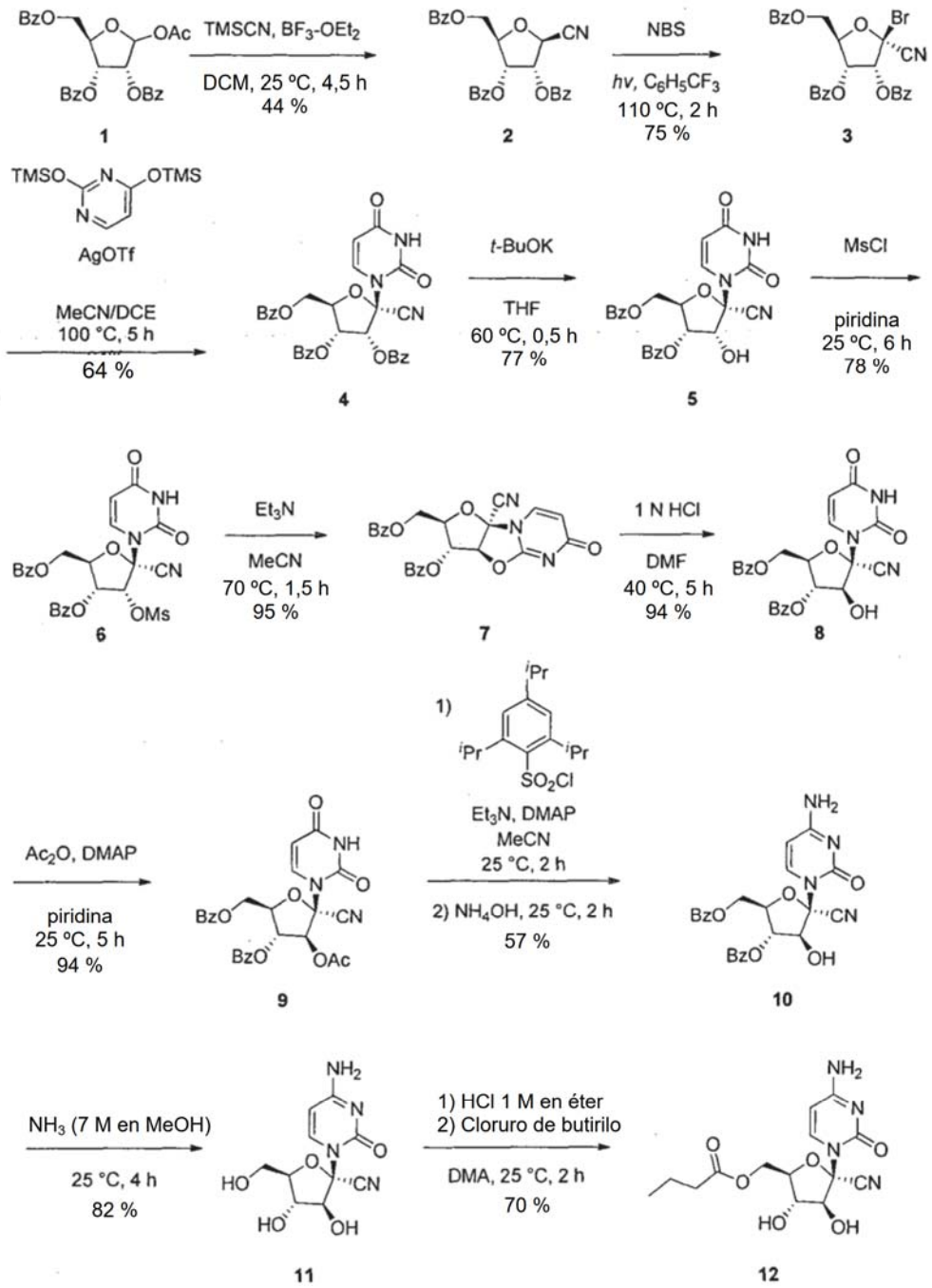
Los sujetos que se pueden tratar usando los compuestos de la presente invención incluyen mamíferos, tales como seres humanos.

La presente invención también incluye el uso de uno o más del compuesto profármaco mutuo de la presente invención como tratamiento médico de una enfermedad tal como una enfermedad autoinmune o cáncer.

La presente invención incluye también un kit que comprende uno o más del compuesto profármaco mutuo de la presente invención e instrucciones para su uso.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar de manera adicional la presente invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1: Síntesis de 5-mono-n-butil-1'-CN-Ara-C



Etapa 1: Preparación de dibenzoato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-((benzoiloxi)metil)-5-cianotetrahidrofuran-3,4-diilo (2)

A una solución de β-D-ribofuranosa 1-acetato 2,3,5-tribenzoato (25,0 g, 49,6 mmol) en diclorometano (DCM, 62 ml) se le añadió cianotrimetilsilano (27,9 ml, 223 mmol). La mezcla de reacción se trató con $BF_3 \cdot OEt_2$ (6,7 ml, 54,5 mmol), en agitación a 25 °C durante 4,5 h, después se vertió lentamente en bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con dietil éter. Las capas de éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano:EtOAc = 3:1) para dar el compuesto 2 (16,0 g, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo.
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14-8,12 (m, 2H), 7,98-7,91 (m, 4H), 7,61-7,54 (m, 3H), 7,48-7,36 (m, 6H), 6,01 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 5,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,98 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de dibenzoato de (2*S*,3*R*,4*R*,5R)-5-((benzoiloxi)metil)-2-bromo-2-cianotetrahidrofuran-3,4-diilo (3)

A una solución del compuesto 2 (16,0 g, 33,9 mmol) en α,α,α-trifluorotolueno (340 ml) se le añadió N-bromo-

succinimida (NBS) (14,5 g, 81,5 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se irradió con una lámpara de mercurio, se agitó a 110 °C durante 2 h y se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 4:1) para dar el compuesto 3 (20,0 g, 75 %) en forma de un aceite incoloro.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10-7,98 (m, 5H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,63-7,32 (m, 9H), 6,34 (d, *J* = 4,8 Hz, 0,5H), 6,22-6,15 (m, 0,5H), 5,86 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 0,5H), 5,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 0,5H), 5,02-4,97 (m, 0,5H), 4,92 (d, *J* = 2,8 Hz, 0,5H), 4,84-4,73 (m, 1,5H), 4,61 (dd, *J* = 12,4, 4,4 Hz, 0,5H).

Etapa 3: Preparación de benzoato de ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(benzoiloxi)-5-ciano-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (4)

La mezcla de reacción del compuesto **3** (18,0 g, 33,8 mmol) obtenido en la etapa 2, 2,4-bis((trimetilsilil)oxi)pirimidina (15,2 g, 59,2 mmol) y trifluorometanosulfonato de plata (AgOTf) (13,0 g, 50,9 mmol) en acetonitrilo (MeCN)/1,2-dicloroeteno (DCE) (163 ml/163 ml) se agitó a 100 °C durante 5 h, se enfrió a 25 °C y se inactivó con salmuera. Los precipitados se eliminaron por filtración y el filtrado se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:EtOAc = 5:1) para dar el compuesto 4 (14,5 g, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s a, 1H), 8,07-7,92 (m, 6H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,48-7,34 (m, 6H), 6,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 5,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,93 (dd, *J* = 13,2, 2,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 12,8; 3,2 Hz, 1H).

Etapa 4: Preparación de benzoato de ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(benzoiloxi)-5-ciano-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (5)

A una solución enfriada (-60 °C) del compuesto **4** (14,5 g, 24,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 579 ml) se le añadió *t*-butóxido de potasio (10,1 g, 89,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 0,5 h y se inactivó con ácido trifluoroacético (TFA) a la misma temperatura. Después de calentar a 25 °C, los precipitados se eliminaron por filtración y el filtrado se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:EtOAc = 5:1) para dar el compuesto 5 (9,2 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (s a, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,48-7,41 (m, 4H), 5,73-5,69 (m, 2H), 5,12 (s a, 1H), 5,02 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H).

Etapa 5: Preparación de benzoato de ((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(benzoiloxi)-5-ciano-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-((metilsulfonil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)metilo (6)

A una solución enfriada (0 °C) del compuesto 5 (8,7 g, 18,2 mmol) en piridina (260 ml) se le añadió cloruro de mesilo (MsCl) (2,2 ml, 28,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 6 h. Después de evaporado, el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 1:1) para dar el compuesto 6 (7,5 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,88 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 4H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,54-7,47 (m, 4H), 5,91-5,85 (m, 2H), 5,50 (dd, *J* =8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,02-4,98 (m, 1H), 4,72-4,59 (m, 2H), 3,49 (a, 3H).

Etapa 6: Preparación de benzoato de ((2*R*,3*R*,3aS,9aR)-3-(benzoiloxi)-9a-ciano-6-oxo-2,3,3a,9a-tetrahidro-6H-furo[2',3':4,5]oxazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)metilo (7)

Una solución del compuesto **6** (7,5 g, 13,5 mmol) y trimetilamina (Et_3N) (9,4 ml, 67,5 mmol) en MeCN (135 ml) se agitó a 70 °C durante 1,5 h. Después de evaporado, el residuo se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar el compuesto 7 (5,9 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,70-7,44 (m, 7H), 6,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,61-4,51 (m, 2H).

Etapa 7: Preparación de benzoato de ((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(benzoiloxi)-5-ciano-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (8)

Una solución del compuesto 7 (6,5 g, 14,2 mmol) y HCl 1 N (141 ml) en dimetilformamida (DMF) (176 ml) se agitó a 40 °C durante 5 h. Después de evaporado, El residuo se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:EtOAc = 5:1) para dar el compuesto 8 (6,4 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,73 (s, 1H), 8,09-8,03 (m, 4H), 7,73-7,65 (m, 3H), 7,59-7,51 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,01 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 8,0 Hz,

2H).

Etapa 8: Preparación de benzoato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-2-((benzoiloxi)metil)-5-ciano-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-3-ilo (9)

La mezcla de reacción del compuesto **8** (6,4 g, 13,4 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (164 mg, 0,8 mmol) y anhídrido acético (Ac_2O) (6,4 ml) en piridina (176 ml) se agitó a 25 °C durante 5 h. Después de evaporado, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 1:1) para dar el compuesto 9 (6,7 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,43 (s a, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 4H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 12,4, 2,8 Hz, 1H), 4,87-4,84 (m, 1H), 4,76 (dd, *J* = 12,4, 4,8 Hz, 1H).

Etapa 9: Preparación de benzoato de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-2-((benzoiloxi)metil)-5-ciano-4-hidroxitetrahidrofuran-3-ilo (10)

Una solución del compuesto **9** (2,8 g, 5,5 mmol), DMAP (1,4 g, 12,0 mmol), Et_3N (1,7 ml, 12,0 mmol) y cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (3,6 g, 12,0 mmol) en MeCN (128 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se trató con NH_4OH acuoso (35 ml) y se agitó a 25 °C durante 2 h. Después de evaporado, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 13:1) para dar el compuesto **10** (1,5 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,17-8,10 (m, 4H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 4H), 5,9 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,94-4,91 (m, 1H), 4,83-4,70 (m, 2H).

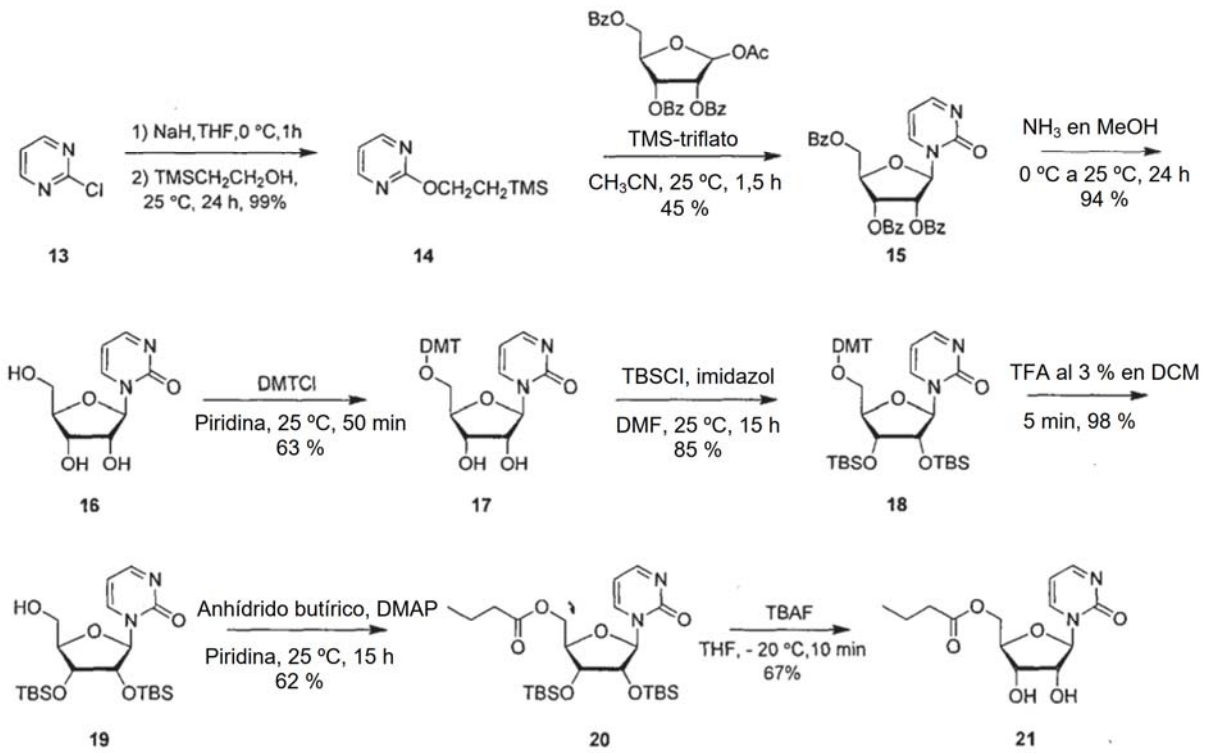
Etapa 10: Preparación de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (11, fórmula (II))

La mezcla de reacción del compuesto **10** (500 mg, 1,1 mmol) en NH_3 7 N en MeOH (10,4 ml) se agitó a 25 °C durante 4 h y se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 4:1) para dar el compuesto **11** (240 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 7,7 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,75-3,61 (m, 2H).

Etapa 11: Preparación de butirato de ((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (12)

A una solución del compuesto **11** (700 mg, 2,6 mmol) en dimetilacetamida (DMA, 9,6 ml) se le añadió HCl 1 M en éter (3,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y después se trató con cloruro de butirilo (330 l, 3,1 mmol) en dimetilacetamida (5,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 9:1) para dar el compuesto **12** (500 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,40-4,27 (m, 2H), 4,1 (s, 1H), 2,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 0,951 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).
MS (EI) para $C_{14}H_{18}N_4O_6$, encontrado 339,1 (MH+).

Ejemplo 2: síntesis de 5-mono-n-butil-zebularina (21)



Etapa 1: Preparación de 2-(2-(trimetilsilil)etoxi)pirimidina (14)

A una solución enfriada (0 °C) de NaH (7,9 g, 331,8 mmol) en THF (190 ml) se le añadió 2-(trimetilsilil)etanol (9,8 g, 82,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se trató con el compuesto **13** (9,5 g, 82,9 mmol) y se agitó a 25 °C durante 24 h más. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 2:1) para dar el compuesto **14** (17,0 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,46-4,42 (m, 2H), 1,21-1,17 (m, 2H), 0,08 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de dibenzoato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-((benzoiloxi)metil)-5-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (15)

A una solución del compuesto **14** (5,9 g, 29,8 mmol) y β-D-ribofuranosa 1-acetato 2,3,5-tribenzoato (15 g, 29,9 mmol) en MeCN anhidro (370 ml) se le añadió triflato de TMS (5,9 g, 26,8 mmol) a 25 °C en atmósfera de gas N_2. Después de agitar a 25 °C durante 1,5 h, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió inmediatamente en DCM y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, salmuera y agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 1:4) para dar el compuesto **15** (7,3 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 3H), 7,98-7,91 (m, 4H), 7,59-7,46 (m, 5H), 7,40-7,36 (m, 4H), 6,41 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 6,8, 4,4 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 5,2, 4,0 Hz, 1H), 4,90-4,82 (m, 2H), 4,71 (dd, *J* = 12,4, 4,0 Hz, 1H).

Etapa 3: Preparación de 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona (16)

A una solución enfriada (0 °C) del compuesto **15** (9,5 g, 17,6 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió NH_3 7 N en MeOH (245 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 h y se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para dar el compuesto **16** (3,8 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,79 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 8,57 (dd, *J* = 4, 2,8 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 6,8, 4,4 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 3H), 3,98 (dd, *J* = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 12,8, 2,0 Hz, 1H).

Etapa 4: Preparación de 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(((3-metoxifenil)(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona (17)

A una solución enfriada (0 °C) del compuesto **16** (3,0 g, 13,2 mmol) en piridina (33 ml) se le añadió cloruro de 4,4'-dimetoxitrifenilmetilo (DMTCl) (5,6 g, 16,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 50 minutos. Después de evaporado a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar el compuesto **17** (4,4 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (dd, *J* = 4,4, 3,2 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 7,63-7,16 (m, 9H), 6,84-6,81 (m, 4H), 6,14 (dd, *J* = 6,8, 4,0 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,43-4,39 (m, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,51-3,41 (m, 2H).

Etapa 5: Preparación de 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona (18)

A una solución del compuesto 17 (5,6 g, 10,6 mmol) en DMF anhidro (45 ml) se le añadió imidazol (5,1 g, 74,2 mmol) y *terc*-butilclorodimetilsilano (TBSC1) (8 g, 52,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 97:3) para dar el compuesto 18 (6,3 g, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 3,6, 2,4 Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 9H), 6,85-6,82 (m, 4H), 5,79 (dd, *J* = 6,4, 4,0 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 2H), 3,84 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,34 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,31 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

Etapa 6: Preparación de 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,-3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona (19)

Al compuesto **18** (6,3 g, 8,5 mmol) se le añadió solución de TFA al 3 % (8,5 ml) en DCM (284 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos, se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida. Inmediatamente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 1:1 a EtOAc puro) para dar el compuesto 19 (3,9 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (dd, *J* = 4,4, 2,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 1H) 6,41 (dd, *J* = 6,4, 4,0 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,20-4,07 (m, 3H), 3,78 (dd, J = 12,4, 1,6 Hz, 1H), 0,88 (s, 18H), 0,11 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,06 (s, 6H).

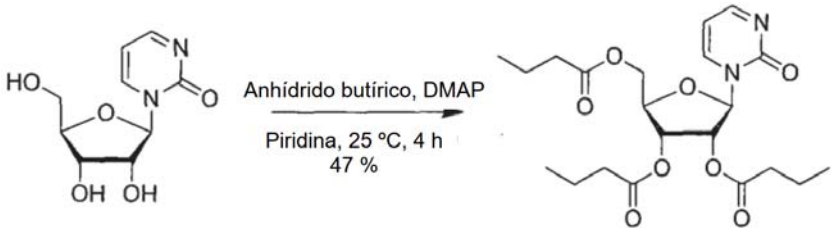
Etapa 7: Preparación de butirato de ((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-5-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (20)

A una solución en agitación del compuesto **19** (3,8 g, 8,3 mmol), piridina (14 ml) y anhídrido butírico (2,7 ml, 16,6 mmol) se le añadió DMAP (203 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 4:1 a hexano:EtOAc = 1:1) para dar el compuesto 20 (2,7 g, 62 %) en forma de un aceite incoloro.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (dd, *J* = 4,0, 2,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J* = 6,8, 4,0 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,46-4,33 (m, 3H), 4,28 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 2,35-2,31 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,01-0,97 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,32 (s, 3H), 0,17 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

Etapa 8: Preparación de butirato de ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (21)

A la solución enfriada (0 °C) del compuesto **20** (2,7 g, 5,1 mmol) en THF (51 ml) se le añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) 1 M (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 10 min y después se cargó inmediatamente a la columna de gel de sílice sin concentración (DCM puro a DCM:MeOH = 20:1) para dar el compuesto **21** (1,0 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (dd, *J* = 4,0, 2,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 6,8, 4,0 Hz, 1H), 5,84 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,53-4,43 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 12,4, 2,8 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 12,4, 4,0 Hz, 1H), 4,26-4,17 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H), 0,97-0,90 (m, 3H).
MS (EI) para $C_{13}H_{18}N_2O_6$, encontrado 299,1 (MH^+).

Ejemplo 3: Síntesis de 2',3',5'-tri-n-butil-zebularina (22)

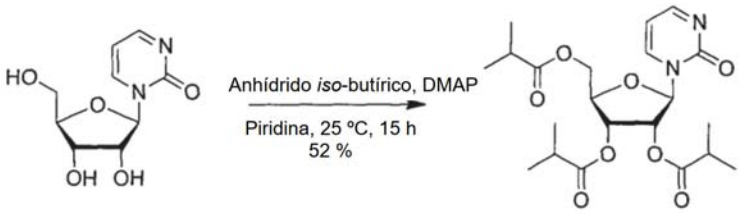


16 22

Preparación de dibutirato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-((butiriloxi)metil)-5-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (22)

A una solución del compuesto **16** (1,0 g, 4,4 mmol) en piridina (12,5 ml) se le añadió anhídrido butírico (12,5 ml) y DMAP (37,5 mg, 0,31 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 h y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 1:1) para dar el compuesto **22** (900 mg, 47 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (dd, *J* = 4,0, 2,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 6,8, 4,4 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 5,6, 4,0 Hz, 1H), 5,24 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,43-4,37 (m, 3H), 2,37-2,30 (m, 6H), 1,69-1,59 (m, 6H), 0,95-0,91 (m, 9H).
MS (EI) para $C_{21}H_{30}N_2O_8$, encontrado 439,2 (MH^+).

Ejemplo 4: Síntesis de 2',3',5'-tri-*iso*butil-zebularina (23)



16 23

Preparación de bis (2-metilpropanoato) de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-((isobutiriloxi)metil)-5-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (23)

A una solución del compuesto **16** (1,0 g, 4,4 mmol) en piridina (12,5 ml) se le añadió anhídrido *iso*-butírico (12,5 ml) y DMAP (37,5 mg, 0,31 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 h y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 1:1) para dar el compuesto 23 (1,0 g, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 6,8, 4,0 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,48 (dd, *J* = 6,0, 3,6 Hz, 1H), 5,36 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,38-4,24 (m, 3H), 2,58-2,51 (m, 3H), 1,06 (dd, J = 6,8, 3,2 Hz, 18H).
MS (EI) para $C_{21}H_{30}N_2O_8$, encontrado 439,1 (MH^+).

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de citidina desaminasa (CDA)

Se compararon las actividades de la citidina desaminasa humana en citidina, Ara-C y compuesto **11**.

La citidina desaminasa humana recombinante purificada (CDA) de *E. coli* marcada con His_6 se incubó con 0,01 mM de cada una de citidina, Ara-C y compuesto **11**, respectivamente, en una reacción de 1 ml, que contiene Tris-HCl 20 mM (pH 8,0), DTT 1 mM, EDTA 2 mM, NaCl 100 mM y glicerol al 40 % a 25 °C. Los cambios en la observancia a DO_{282} se registraron cada 10 segundos durante 3 minutos usando el método espectrofotométrico continuo (A. Amici, et al., Br. J. Haematol., 1989; 73(3): 392-395).

[Tabla 1]

Compuesto	Velocidad relativa de rxn
citidina	1
Ara-C	0,4
11	<0,01

Como se muestra en la Tabla 1 y la Fig. 1, el Compuesto **11** es resistente a la desaminación por CDA.

Ejemplo de ensayo 2: Prueba de actividad antiproliferativa

Se compararon las actividades antiproliferativas en CI_{50} (uM) de Ara-C (citarabina), Compuesto **11** (Ejemplo comparativo) y Compuesto **12** (Ejemplo 1) frente a las líneas celulares contra el cáncer hematológico (MOLT-4, MV-4-11 y HL-60), cáncer de hígado (Hep G2) y cáncer de colon (HCT 116) (Corning n.º 3603).

El ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega n.º G7572) se usó para medir la concentración de inhibición del 50 % (CI_{50}) de Ara-C y los compuestos **11** y **12** contra las líneas celulares MOLT-4 (leucemia linfoblástica aguda humana), MV-4-11 (leucemia mielomonocítica B bifenotípica humana), HL-60 (leucemia promielocítica aguda humana), Hep G2 (carcinoma hepatocelular humano) y HCT 116 (carcinoma colorrectal humano). Se cultivaron seiscientas células en 90 µl de medio en placas por pocillo en duplicados en una placa de 96 pocillos. Las células se incubaron en una incubadora humidificada a 37 °C con CO_2 al 5 % durante el ensayo. Se añadió DMSO a los compuestos de prueba con una concentración final de DMSO del 0,1% [v/v] del cultivo. Se añadieron 100 µl de CellTiter-Glo® al volumen igual de células cultivadas para leer la luminiscencia en el lector EnVision Multi Label. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

[Tabla 2]

Tipo de cáncer	Estirpe celular	CI_{50} (uM)		
		Ara-C	Compuesto **11**	Compuesto **12**
hematológico	MOLT-4	0,02	1,06	1,14
hematológico	MV-4-11	3,1	5,0	0,13
hematológico	HL-60	0,63	2,41	5,06
cáncer de hígado	HepG2	1,91	6,0	0,56
cáncer de colon	HCT 116	0,29	0,96	0,22

Tal como se muestra en la Tabla 2, el Compuesto **12** preparado en el Ejemplo 1 presenta las actividades proliferativas sobre cáncer hematológico, cáncer de hígado y células de cáncer de colon.

Ejemplo de ensayo 3: Farmacocinética animal del Compuesto 12

Se evaluó la farmacocinética del Compuesto **12** preparado en el Ejemplo 1 en ratones ICR y ratas SD después de la administración intravenosa (IV) a 10 mg/kg y la administración peroral (PO) a un nivel de dosis de 10 mg/kg, respectivamente.

Para el análisis de compuestos séricos, se recogieron muestras de sangre por punción cardíaca durante un trascurso de 24 horas. Se añadieron 20 µl de plasma enriquecido en una placa de 96 pocillos, agregando diez volúmenes de patrón interno (PI) en acetonitrilo (ACN) para precipitar proteínas, se mezclaron completamente, se centrifugaron durante 10 min a 4.000 rpm. Se transfirieron 150 µl de sobrenadante a otra placa de 96 pocillos previamente marcada, se mezclaron con 150 µl de agua, luego se inyectaron 5 µl o 10 µl en el sistema de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) en las siguientes condiciones:

Columna: API-4000 + Waters UPLC (TCLM08);
Fase móvil: agua: MeOH = 100:0, 30: 70, 5:95 y 100:0 (% de v/v);
Caudal: 0,45 ml/min.

El límite inferior de cuantificación (LIDC) fue de 1 ng/ml. Los parámetros farmacocinéticos de la vida media ($T_{1/2}$), la eliminación (CL), la concentración plasmática máxima observada ($C_{máx}$), el momento en que se alcanza la concentración sérica máxima del compuesto ($T_{máx}$) y la biodisponibilidad (F%), la exposición (AUC) y el volumen de distribución (V_{ss}) del compuesto se calcularon utilizando Phoenix WinNonlin 6.3 (modelo no compartimentalizado). Los resultados se muestran en la Tabla 3, y las Figs. 2 y 3.

[Tabla 3]

Animal	vía	mpk (mg)	$T_{1/2}$ (h)	CL (ml/min/kg)	% de F
ratón	IV	10	3,1	21,6	-
	PO	10	4,6	-	62
rata	IV	10	3,1	11,4	-
	PO	10	2,5	-	48,8

Tal como se muestra en la Tabla 3 y las Figs. 2 y 3, el Compuesto **12** exhibe buena PK en ratón y rata, tanto en vías

IV como PO.

Ejemplo de ensayo 4: Eficacia del Compuesto 12 administrado por PO en xenoinjerto de leucemia humana HL-60

Las actividades de inhibición del crecimiento tumoral (ICT) de Ara-C administrado por IP y Compuesto **12** administrado por PO se compararon en xenoinjertos de leucemia humana HL-60.

Se observaron inhibiciones del crecimiento tumoral en modelo *in vivo* de xenoinjerto de ratón subcutáneo (línea celular HL-60, Corning n.º 3603). Se usaron ratones hembra NOD/SCID de 6 ~ 8 semanas de vida y un peso aproximado de 18 a 22 g para la inoculación de tumores. Cada ratón se inoculó por vía subcutánea en el flanco derecho con células cancerosas HL-60 (1 x 10^7 células) en una mezcla de 100 µl de PBS y 100 µl de matrigel™ para el desarrollo de tumores. Se usaron ocho ratones para cada grupo (n=8 / grupo). Las cantidades de compuestos tratados se representan en miligramos (mg) de compuesto por kilogramo (kg) de peso corporal del animal (mg/kg, mpk). La vía de administración del compuesto de prueba fue inyección intraperitoneal (IP) o inyección peroral (PO, oral). Se usaron tres grupos de ratones, es decir, grupo de vehículos (grupo de control), grupo de Ara-C (tratamiento a 40 mpk de citarabina mediante inyección IP; Grupo comparativo) y grupo de compuesto **12** (tratamiento a 60 mpk de Compuesto **12** a través de inyección PO). El programa de administración general fue de 2 ciclos de tratamiento durante 5 días (5d CON), seguido de 2 días sin tratamiento (2d SIN). Los tamaños de los tumores se midieron usando un calibre, una vez cada 4 días, y el volumen del tumor se expresó en mm^3 usando la ecuación 1:

[Ecuación 1]

$$V = 0{,}5\ a \times b^2$$

En donde, a y b son los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente.

Los resultados del volumen tumoral (mm^3) y los resultados de peso corporal (g) de los tres grupos se muestran en las Figs. 4A y 4B, respectivamente. También, la inhibición del crecimiento tumoral (% de ICT) y el cambio de peso corporal (% de PC) en comparación con la de Ara-C se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

muestra	vía	pautas de administración	% de ICT	% de cambio de PC
Vehículo	IP	5d CON/ 2d SIN x 2	0	+ 11,5
Ara-C	40 mpk, IP	5d CON/ 2d SIN x 2	46	-6,2
Compuesto 12	60 mpk, PO	5d CON/ 2d SIN x 2	50	-0,9

Tal como se muestra en la Tabla 4, y las Figs. 4A y 4B, la dosificación oral del Compuesto 12 muestra una potencia comparable a la dosificación IP de Ara-C, con cambios similares en el peso corporal.

Ejemplo de ensayo 5: Eficacia de inhibición del crecimiento tumoral del Compuesto 12

Se compararon las actividades de inhibición del crecimiento tumoral de Ara-C y Compuesto **12** administrados por IP en xenoinjerto de leucemia humana HL-60.

Se observaron inhibiciones del crecimiento tumoral en modelo *in vivo* de xenoinjerto de ratón subcutáneo (línea celular HL-60, Corning n.º 3603). Se usaron ratones hembra NOD/SCID de 6 ~ 8 semanas de vida y un peso aproximado de 18 a 22 g para la inoculación de tumores. Cada ratón se inoculó por vía subcutánea en el flanco derecho con células tumorales HL-60 (1 x 10^7 células) en una mezcla de 100 µl de PBS y 100 µl de matrigel™ para el desarrollo de tumores. Se usaron ocho ratones para cada grupo (n=8 / grupo). Las cantidades de compuestos tratados se representan en miligramos (mg) de compuesto por kilogramo (kg) de peso corporal del animal (mg/kg, mpk). La vía de administración de todos los compuestos de prueba fue a través de inyección IP. Se usaron cinco grupos de ratones, es decir, grupo de vehículos (grupo de control), Grupo Ara-C (tratamiento de 60 mpk de citarabina; Grupo comparativo) y grupo de compuesto **12** (tratamiento en varias cantidades de 20, 40 y 60 mpk de Compuesto **12**). La pauta de administración total fue de 2 ciclos de tratamiento de compuesto durante 5 días, seguido de 2 días sin tratamiento. Los tamaños de los tumores se midieron usando un calibre, una vez cada 4 días, y el volumen del tumor se expresó en mm^3 usando la Ecuación 1.

Los resultados del volumen tumoral (mm^3) y de peso corporal (g) de cinco grupos se muestran en las Figs. 5A y 5B, respectivamente. También, La inhibición del crecimiento tumoral (% de ICT) en comparación con la de Ara-C se muestra en la Tabla 5.

[Tabla 5]

	vehículo	Compuesto **12**	Compuesto **12**	Compuesto **12**	Ara-C
dosis	-	20 mpk	40 mpk	60 mpk	60 mpk
TGI (%)	-	36	46	59	60

Tal como se muestra en la Tabla 5, y las Figs. 5A y 5B, en la dosificación IP, el Compuesto **12** a 40 mpk, a una dosis media de (0,11 umol/kg), Ara-C a 60 mpk, presentó una ICT comparable (%) a Ara-C a 60 mpk (0,25 umol/kg), con cambio de peso corporal comparable.

Ejemplo de ensayo 6: Farmacocinética de los compuestos 16, 22 y 23

La farmacocinética del Compuesto **16**(Ejemplo comparativo) preparado en la etapa 3 del Ejemplo 2, y los profármacos mutuos de Compuestos **22** y **23** preparado en los ejemplos 3 y 4, respectivamente, se evaluaron en ratones SCID/ después de la administración oral (PO) e intravenosa (IV) de acuerdo con la vía/dosis como se muestra en la Tabla 4.

Se recogieron muestras de sangre durante 24 horas y se prepararon muestras de plasma. Las concentraciones plasmáticas de los compuestos de prueba se analizaron por LC/MS/MS. La concentración plasmática máxima ($C_{máx}$), la exposición (AUC), la biodisponibilidad (% de F), la vida media ($T_{1/2}$), la eliminación (CL), el volumen de distribución (V_{ss}), el momento en que se alcanza la concentración sérica máxima del compuesto ($T_{máx}$) y el tiempo medio de residencia (TMR) se calcularon como en el Ejemplo de prueba 3. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Compuestos	Vía/dosis (mpk)	$C_{máx}$ (uM)	AUC (ug*h.ml)	% de F	$T_{1/2}$ (h)	CL(ml/min/kg)	V_{ss} (l/kg)	$T_{máx}$	TMR
16	IV/100	-	54,6	-	2,03	30,22	0,91	-	-
	PO/500	22,3	20,9	8,4	2,44	-	-	-	-
22	PO/75	0,88	0,5	2,4	1,3	-	-	0,3	1,8
	PO/150	4,4	1,1	2,7	1,6	-	-	0,5	1,2
23	PO/75	5,3	1,8	8,8	8,8	-	-	0,3	2,8
	PO/150	30,7	6,5	16	4,9	-	-	0,5	1,3

Ejemplo de ensayo 7: Eficacia de inhibición del crecimiento tumoral de los Compuestos 22 y 23

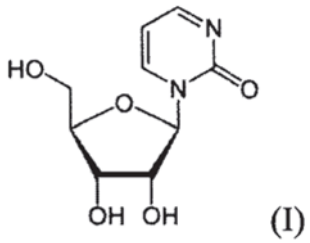
Se compararon las actividades de inhibición del crecimiento tumoral de los compuestos **22** y **23** en xenoinjerto MOLT-4.

Los modelos de xenoinjerto se desarrollaron como en el Ejemplo de prueba 3, excepto por usar la línea celular MOLT-4 (Corning n.º 3603) en lugar de la línea celular HL-60. La vía de administración del compuesto de prueba fue inyección BID o inyección QD. Se usaron tres grupos de ratones, es decir, grupo de vehículos (grupo de control), grupo de Compuesto **22** (tratamiento a 150 mpk del compuesto **22** a través de inyección BID o QD) y grupo de Compuesto **23** (tratamiento a 150 mpk del compuesto **23** mediante inyección BID o QD). La pauta de administración total fue de 2 ciclos de tratamiento de muestra durante 5 días (5d CON), seguido de 2 días sin tratamiento (2d SIN). Los tamaños de los tumores se midieron como en el Ejemplo de prueba 4. Los resultados se muestran en la Fig. 6.

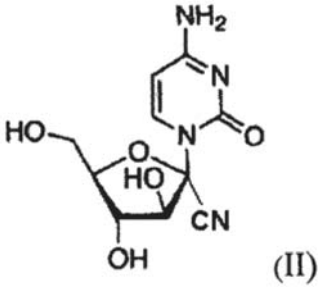
Como se muestra en la Fig. 6, los profármacos mutuos (Compuestos **22** y **23**) presentan actividades anticancerígenas significativas (40 % de ICT), mientras que la zebularina presenta actividad marginal (10 % de ICT).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto profármaco mutuo que consiste en un nucleósido de zebularina representado por la fórmula (I) o 1'-ciano-citarabina representado por la fórmula (II) unido covalentemente a uno o más ácidos grasos de cadena corta (SCFA), en donde los SCFA se seleccionan entre el grupo que consiste en ácido butírico y ácido isobutírico y los SCFA están unidos en la posición 5 'o las posiciones 2', 3 'y 5' del nucleósido de fórmula (I) o (II):



(I)



(II).

2. El compuesto profármaco mutuo de la reivindicación 1, en donde los SCFA son uno o tres equivalentes al nucleósido de fórmula (I) o (II).

3. El compuesto profármaco mutuo de la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

1) Butirato de ((2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo;
2) Butirato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo;
3) Dibutirato de (2R,3R,4R,5R)-2-((butiriloxi)metil)-5-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo y
4)Bis (2-metilpropanoato) de (2R,3R,4R,5R)-2-((isobutiriloxi)metil)-5-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo.

4. Una composición farmacéutica para su uso para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección modulada por nucleósidos anticancerígenos e inhibidores de histona desacetilasa, que comprende el compuesto profármaco mutuo de la reivindicación 1 como ingrediente activo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 4, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona entre el grupo que consiste en una enfermedad autoinmune, tumores epiteliales, melanoma, leucemia, leucemia promielocítica aguda, linfoma, sarcoma osteogénico, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón y una combinación de los mismos.

Fig. 1

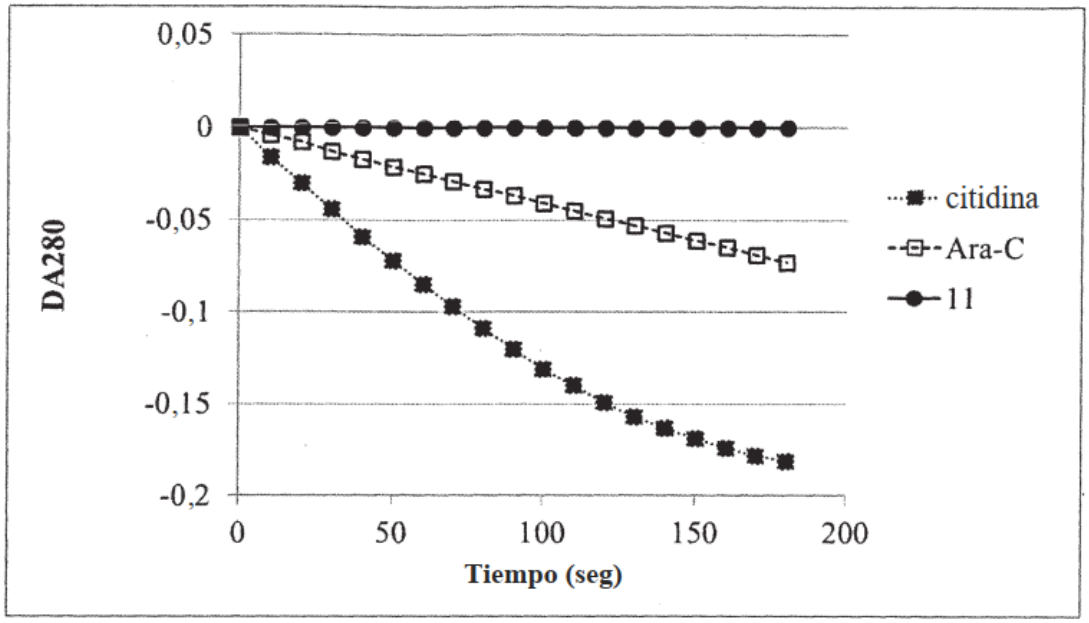

0,05
0
-0,05
-0,1
-0,15
-0,2
DA280
0
50
100
150
200
Tiempo (seg)
citidina
Ara-C
11

Fig. 2

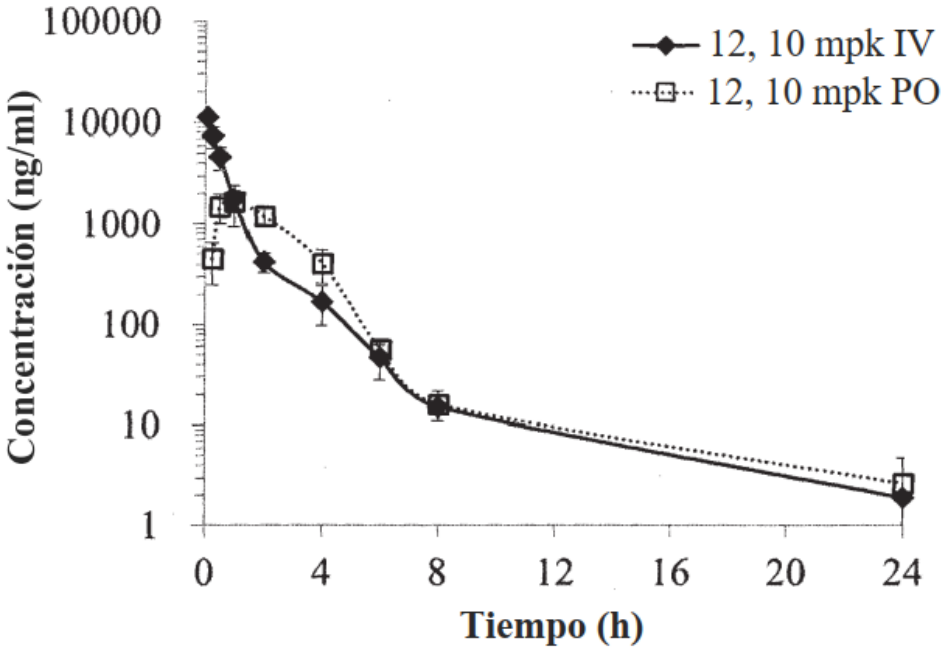

100000
10000
1000
100
10
1
Concentración (ng/ml)
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)
12, 10 mpk IV
12, 10 mpk PO

Fig. 3

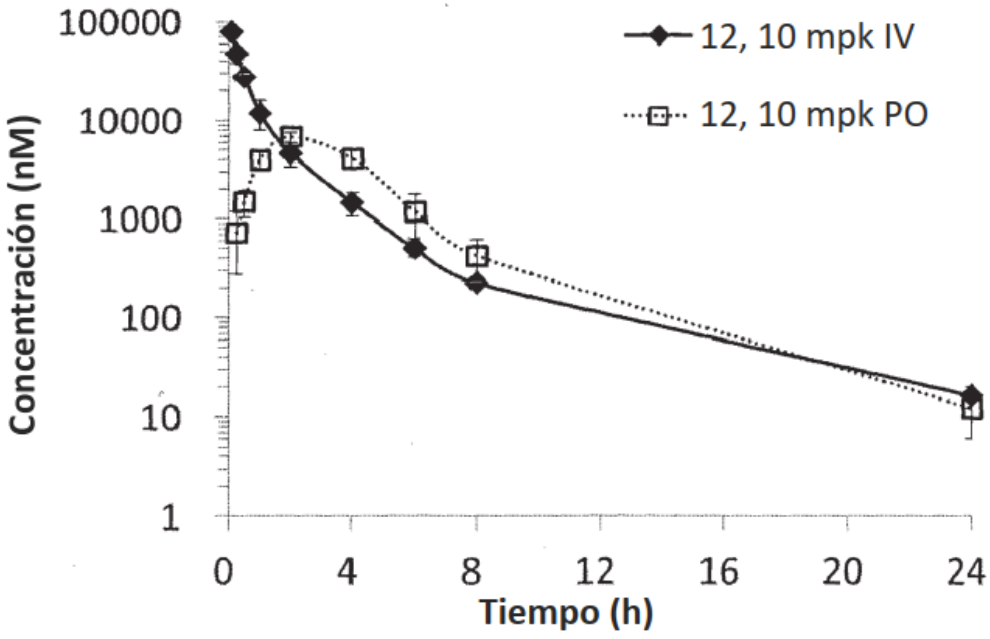

100000
10000
1000
100
10
1
Concentración (nM)
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)
12, 10 mpk IV
12, 10 mpk PO

Fig. 4A

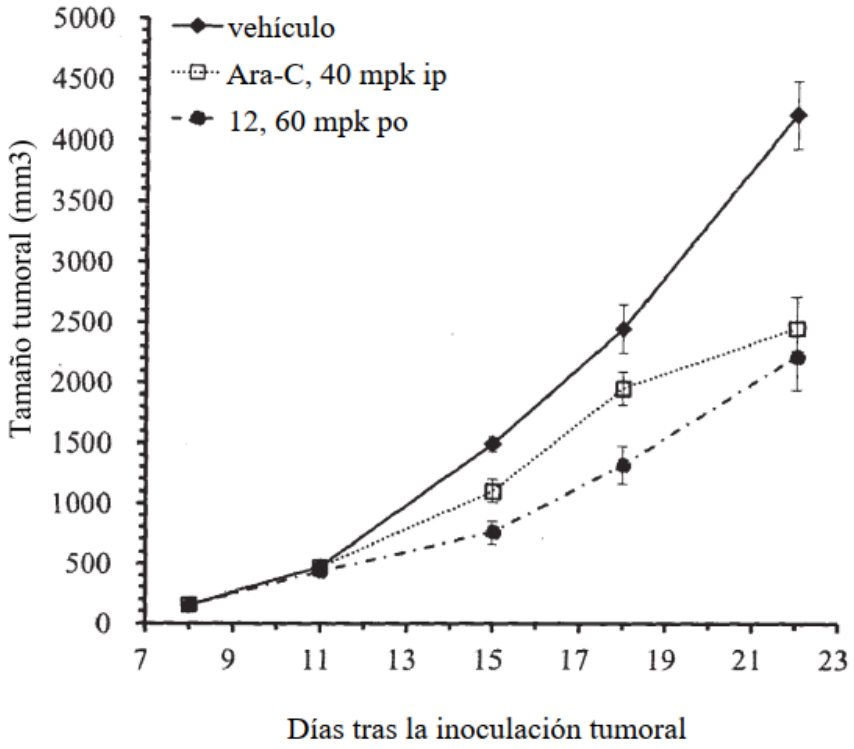

vehículo
Ara-C, 40 mpk ip
12, 60 mpk po
Tamaño tumoral (mm3)
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
7
9
11
13
15
17
19
21
23
Días tras la inoculación tumoral

Fig. 4B

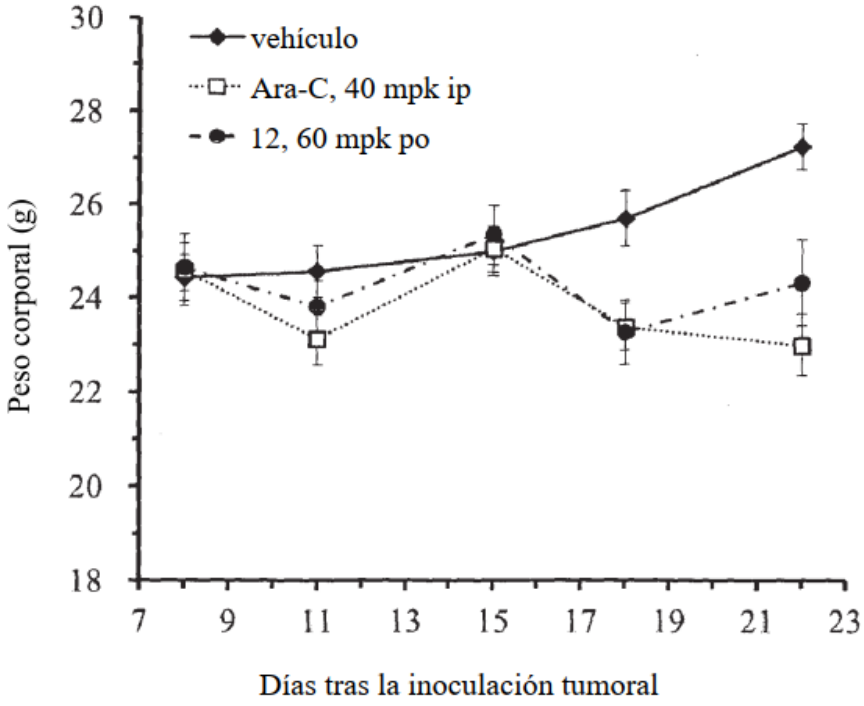

vehículo
Ara-C, 40 mpk ip
12, 60 mpk po
Peso corporal (g)
30
28
26
24
22
20
18
7
9
11
13
15
17
19
21
23
Días tras la inoculación tumoral

Fig. 5A

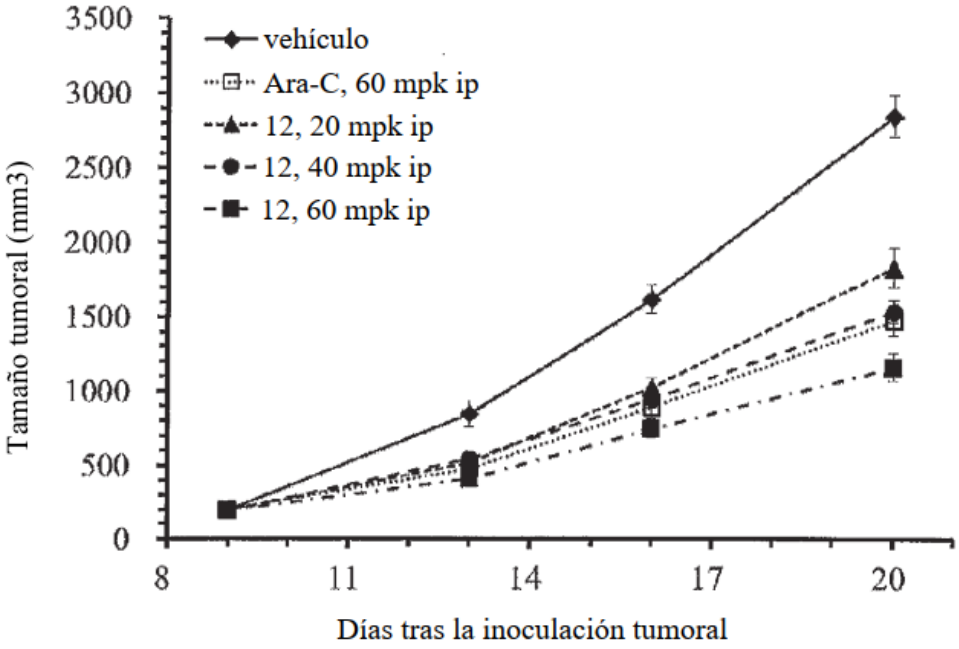

3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
Tamaño tumoral (mm3)
vehículo
Ara-C, 60 mpk ip
12, 20 mpk ip
12, 40 mpk ip
12, 60 mpk ip
8
11
14
17
20
Días tras la inoculación tumoral

Fig. 5B

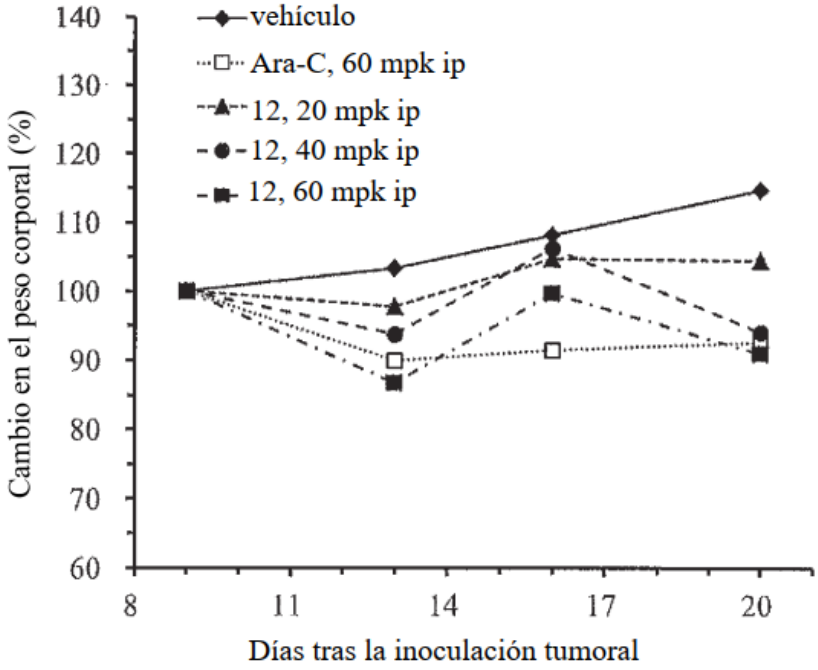
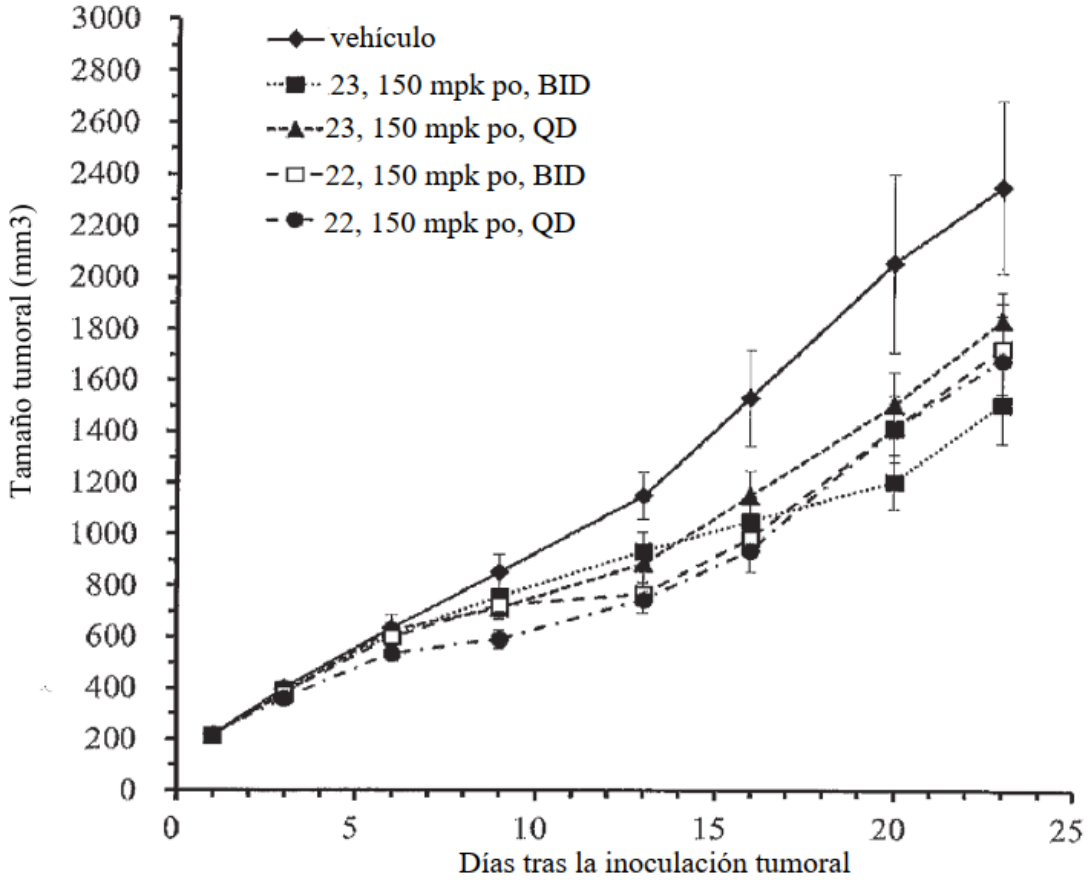

140
130
120
110
100
90
80
70
60
Cambio en el peso corporal (%)
vehículo
Ara-C, 60 mpk ip
12, 20 mpk ip
12, 40 mpk ip
12, 60 mpk ip
8
11
14
17
20
Días tras la inoculación tumoral

Fig. 6


vehículo
23, 150 mpk po, BID
23, 150 mpk po, QD
22, 150 mpk po, BID
22, 150 mpk po, QD
Tamaño tumoral (mm3)
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
Días tras la inoculación tumoral