



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 327 803**

(51) Int. Cl.:

**C07D 417/06** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **99915273 .9**

(96) Fecha de presentación : **05.04.1999**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1073647**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2001**

(54) Título: **Derivados de 12,13-ciclopropano epotilona.**

(30) Prioridad: **21.04.1998 US 82564 P**

(73) Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company  
P.O. Box 4000  
Princeton, New Jersey 08543-4000, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.11.2009**

(72) Inventor/es: **Vite, Gregory, D.;  
Kim, Soong-Hoon, Kim y  
Hofle, Gerhard**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.11.2009**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 327 803 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

Derivados de 12,13-ciclopropano epotilona.

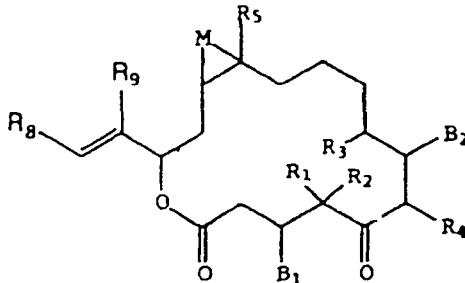
5 El documento WO 98/25929 se refiere a ciertos análogos de la epotilona. Se ha indicado que varios de los análogos presentan una actividad citotóxica superior comparada con la epotilona A o la epotilona B como se demuestra por su capacidad mejorada para inducir la polimerización y estabilización de microtúbulos.

10 KC Nicolaou, y col., describe la síntesis y las propiedades biológicas de la C12,13-ciclopropil-epotilona A y de epotilonas relacionadas en Chemistry & Biology, 1998, Vol. 5, No. 7, páginas 365 a 372. Los compuestos y diversos otros análogos de epotilona se seleccionaron por su capacidad para inducir la polimerización de tubulina y la muerte de una serie de células tumorales.

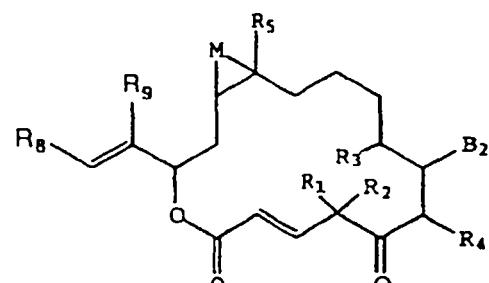
15 La presente invención se refiere a compuestos con las fórmulas

15

20



25



30

en las que

35 B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub> se seleccionan del grupo constituido por H u OR<sub>6</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> se seleccionan entre H, y alquilo inferior;

40 R<sub>5</sub> se selecciona del grupo constituido por H, alquilo, y alquilo sustituido;

R<sub>8</sub> es 2-metil-4-tiazolilo o 2-metil-3-oxo-4-tiazolilo;

R<sub>9</sub> es hidrógeno o alquilo inferior;

45 R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo;

M es CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>.

50 R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan del grupo constituido por H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo, R<sub>12</sub>C=O, R<sub>13</sub>OC=O, R<sub>14</sub>NHC=O, hidroxi, O-alquilo, alquilo O-sustituido, y NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>;

R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub> y R<sub>19</sub> se seleccionan del grupo constituido por H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, acilo y arilo sustituido;

55 R<sub>16</sub> se selecciona del grupo constituido por H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo, R<sub>17</sub>C=O, R<sub>18</sub>OC=O, R<sub>19</sub>SO<sub>2</sub>, hidroxi, O-alquilo, y alquilo O-sustituido;

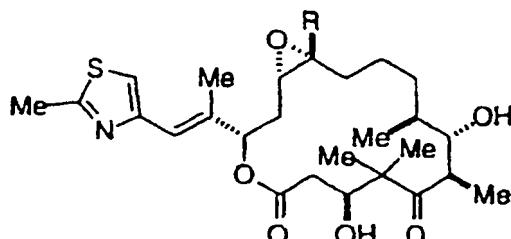
y cualquiera de sus sales, solvatos o hidratos.

60

65

Las epotilonas son compuestos macrólidos que tienen utilidad en el campo farmacéutico. Por ejemplo, las epotilonas A y B que tienen las estructuras:

5



10

**Epotilona A**      **R = H**

15

**Epotilona B**      **R = Me**

20 se ha encontrado que ejercen efectos estabilizadores de los microtúbulos similares al taxol, y por tanto con actividad citotóxica contra células que proliferan rápidamente, tales como, células tumorales u otras enfermedades celulares hiperproliferativas, véase, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1996, 35, No. 13/14.

25 A continuación se listan definiciones de diversos términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos como se usan a lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que se limiten de otra forma en ejemplos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

30 El término “alquilo” se refiere a grupos hidrocarburos sin sustituir de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 7 átomos de carbono. La expresión “alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo sin sustituir de 1 a 4 átomos de carbono.

35 El término “alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi, cicloalcoxi, hetero-  
ciclooxy, oxo, alcanoilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, hetero-  
cicloamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo, arilo o aralquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustitui-  
do, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido (por ejemplo,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo (por ejemplo,  $\text{CONH}_2$ ), carbamilo sustituido (por ejemplo,  $\text{CONH}$ -alquilo,  $\text{CONH}$ -arilo,  $\text{CONH}$ -aralquilo o casos en los que hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo, arilo o aralquilo), alcoxi-  
carbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos, tales como, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares. Cuando se indica anteriormente que el sustituyente está adicionalmente sustituido, lo estará con halógeno, alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo.

45 El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “arilo” se refiere a grupos hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen entre 6 y 12 átomos de carbono en la fracción anular, tales como grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

50

El término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo unido directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.

55

El término “arilo sustituido” se refiere a un grupo arilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes tales como alquilo, alquilo sustituido, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquilogoxi, heterocicloxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxycarbonilo, alquiltiono, ariltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido y ariloxi. El sustituyente puede estar adicionalmente sustituido por halo, hidroxi, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquilo o aralquilo sustituido.

60

El término “cicloalquilo” se refiere a sistemas anulares hidrocarburos cíclicos saturados, opcionalmente sustituidos, que contienen de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo que pueden estar adicionalmente fusionados con un anillo carbocíclico  $\text{C}_3\text{-C}_7$  insaturado. Grupos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo como se ha descrito anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes alquilo.

65

Los términos “heterocíclico” y “heterociclo” se refieren a un grupo cíclico aromático o no aromático, completamente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que es un sistema anular monocíclico de 4 a 7 miembros,

5 bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno

5 también pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

10 Grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, piperazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperacileno, 2-oxopiperacileno, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxacepinilo, acepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, N-oxo-piridilo, piracileno, pirimidinilo, piridacileno, tetrahidropiracileno, tetrahidropiperidinilo, tetrahidropiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilsulfóxido, tiomorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triacileno, y triazolilo.

15 Grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolicinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tales como 20 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiacinilo, benzofurazanilo, benzotripiranilo, benzotriazolilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotripiranilo, dihidrobenzotripiranilsulfona, dihidrobenzopiranilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalacileno, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, y tienotienilo.

25 Sustituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo como se ha descrito anteriormente o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes alquilo. También se incluyen heterociclos más pequeños, tales como, epóxidos y aziridinas.

30 El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

35 Los compuestos con las fórmulas I y II pueden formar sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio, con metales alcalino-térreos tales como calcio y magnesio, con bases orgánicas tales como diciclohexilamina, tributilamina, piridina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Estas sales se pueden obtener, por ejemplo, intercambiando los protones del ácido carboxílico, si contienen un ácido carboxílico, en los compuestos con las fórmulas I y II con el ión deseado en un medio en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido de evaporación. Se pueden formar otras sales como es sabido por aquellos expertos en la materia.

40 Los compuestos con las fórmulas I y II forman sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen aquéllas formadas con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maléico, ácido bencenosulfónico, ácido toluensulfónico y diversos otros (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares). Tales sales se forman haciendo reaccionar un compuesto con las fórmulas I y II en una cantidad equivalente del ácido en un medio en el que la sal precipita o en medio acuoso seguido de evaporación.

45 Además, se forman iones bipolares ("sales internas").

50 Los compuestos con las fórmulas I y II también pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para dar el agente bioactivo (es decir, el compuesto con las fórmulas I y II) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención.

55 Por ejemplo, los compuestos con la fórmula I y II pueden formar un resto éster carboxilato. Los ésteres carboxilato se forman de manera conveniente esterificando cualquiera de las funciones ácido carboxílico encontradas en la estructura(s) anular descrita.

60 Diversas formas de profármacos son muy conocidas en la materia. Para ejemplos de esos derivados de profármaco, véase:

65 a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, y col., (Acamedic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard, p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); y

e) N. Kakeya, y col., Chem. Pharm. Bull. 32, 692 (1984).

# ES 2 327 803 T3

Además se debe entender que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos con las fórmulas I y II también están dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación son conocidos de forma general en la materia.

## 5 *Uso y utilidad*

Los compuestos con las fórmulas I y II son agentes X que estabilizan los microtúbulos. Así, son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, incluyendo (pero no limitado a) los siguientes:

- 10 - carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cérvix, tiroides y piel; incluyendo carcinoma de células escamosas;
- tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma no de Hodgkins, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett;
- 15 - tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas crónicas y agudas y leucemia promielocítica;
- 20 - tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma;
- otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, neuroblastoma y glioma;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma, y schwanno-
- 25 mas;
- tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, y osteosarcoma; y
- otros tumores, incluyendo melanoma, xenoderma pigmentoso, keratoactantoma, seminoma, cáncer folicular ti-
- 30 roide y teratocarcinoma.

Los compuestos con las fórmulas I y II también pueden inhibir la angiogénesis tumoral, afectando así al crecimiento de tumores. Estas propiedades anti-angiogénesis de los compuestos con las fórmulas I y II también pueden ser útiles en el tratamiento de ciertas formas de ceguera relacionadas con la vascularización de la retina, artritis, especialmente 35 artritis inflamatoria, esclerosis múltiple, restenosis y psoriasis.

Los compuestos con las fórmulas I y II pueden inducir o inhibir la apoptosis, un proceso de muerte celular fisiológica crítico para el desarrollo y la homeostasis normales. Las alteraciones de las vías apoptóticas contribuyen a la patogénesis de una variedad de enfermedades humanas. Los compuestos con las fórmulas I y II, como moduladores de la apoptosis, serán útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades humanas con aberraciones 40 en la apoptosis incluyendo cáncer (particularmente, pero no limitado a, linfomas foliculares, carcinomas con mutaciones en p53, tumores de mama, próstata y ovario, dependientes de hormonas, y lesiones precancerosas tales como poliposis adenomatosa familiar), infecciones víricas (incluyendo, pero no limitado a, herpesvirus, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus de Sindbis y adenovirus), enfermedades autoinmunitarias (incluyendo, pero no limitado a, 45 lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por el sistema inmunitario, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino y diabetes mellitus autoinmunitaria), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero no limitado a, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el sida, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar), sida, síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada a infarto de miocardio, ictus y lesión por reperfusión, arritmia, 50 ateroesclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por una toxina o por alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero no limitado a, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema músculo-esquelético (incluyendo, pero no limitado a, osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a aspirina, fibrosis cística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón, y dolor por cáncer.

55 Los compuestos de esta invención también son útiles en combinación con agentes y tratamientos anticancerígenos y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación. Si se formula como una dosis fija, esa combinación de productos emplea los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito a continuación y los otros agentes farmacéuticamente activos dentro de su rango de dosificación aprobado. Los compuestos con las fórmulas I y II se pueden usar secuencialmente con agentes y tratamientos anticancerígenos y citotóxicos conocidos, incluyendo 60 radiación, cuando no sea apropiada una formulación de combinación. Son especialmente útiles las combinaciones de fármacos citotóxicos en los que el segundo fármaco seleccionado actúa en una fase diferente del ciclo celular, por ejemplo, en la fase S, que los presentes compuestos con las fórmulas I y II que ejercen sus efectos en la fase G<sub>2</sub>-M.

65 Los presentes compuestos pueden existir como múltiples isómeros ópticos, geométricos y esteroisómeros. Todos esos isómeros y sus mezclas en forma racémica están incluidos dentro de la presente invención.

Los compuestos de esta invención se pueden formular con un vehículo o diluyente farmacéutico para la administración oral, intravenosa o subcutánea. La composición farmacéutica se puede formular de una manera clásica usando

vehículos, diluyentes y aditivos sólidos o líquidos, apropiados para el modo de administración deseado. Oralmente, los compuestos se pueden administrar en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y similares. Los compuestos se administran en un intervalo de dosificación de 0,05 a 200 mg/kg/día aproximadamente, preferentemente inferior a 100 mg/kg/día, en una dosis unitaria o en 2 a 4 dosis divididas.

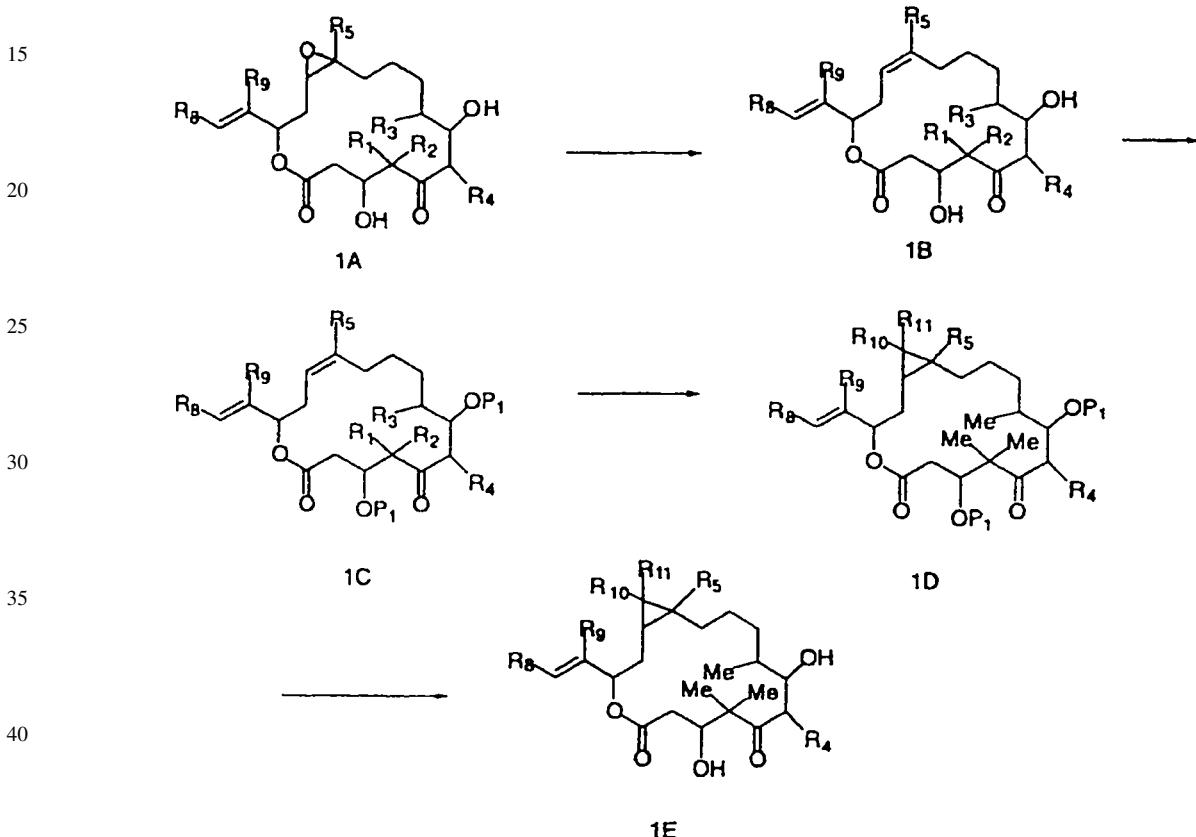
5

### Procedimientos de preparación

Los compuestos con las fórmulas I y II se preparan mediante los siguientes esquemas.

10

Esquema 1



Los compuestos con la fórmula I se pueden preparar como se resume en el Esquema 1. Un compuesto con la fórmula 1B se puede preparar a partir de una epotilona con la fórmula 1A mediante reducción con un agente reductor tal como "titanoceno reactivo" ( $Cp_2TiCl_2/Mg$ ) o volframio metálico ( $WCl_6/n\text{-BuLi}$ ). Opcionalmente, un compuesto con la fórmula 1C, en la que  $P_1$  es un grupo protector de oxígeno tal como trietilsililo, se puede preparar a partir de un compuesto con la fórmula 1B mediante procedimientos conocidos en la materia. Un compuesto con la fórmula 1D, en la que  $R_{10}$  y  $R_{11}$  son H, se puede preparar a partir de un compuesto con la fórmula 1C mediante adición de un grupo carbeno según el procedimiento de Denmark (Denmark, S. E., y col., J. Org. Chem., (1991) 56, 6974). Cuando  $P_1$  es un grupo protector de oxígeno, una etapa de desprotección usando, por ejemplo cuando  $P_1$  es un grupo trietilsililo, fluoruro de hidrógeno en acetonitrilo o fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF o ácido tricloroacético en diclorometano proporciona un compuesto con la fórmula I (1E) en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se definen como se ha descrito anteriormente.

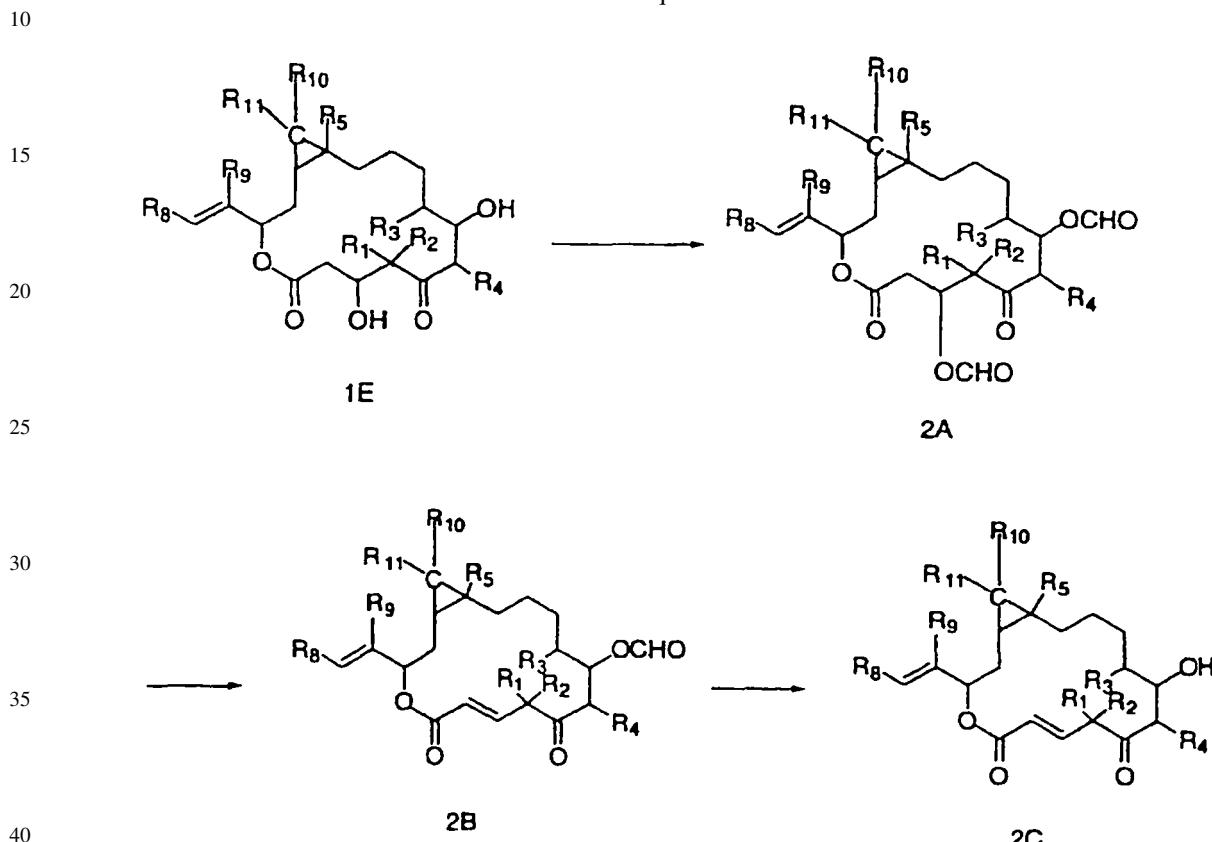
Alternativamente, un compuesto con la fórmula 1B se puede convertir directamente a un compuesto con la fórmula I (1E) sin usar grupos protectores de oxígeno (es decir,  $P_1$  es H) usando el procedimiento descrito anteriormente para la conversión de 1C a 1D.

Alternativamente, un compuesto con la fórmula 1B, o su forma 1C opcionalmente protegida, se puede convertir en un compuesto con la fórmula 1D en la que  $R_{10}$  y  $R_{11}$  son halógeno, tal como bromo, por tratamiento con dihalocarbeno que se puede generar, por ejemplo, por reacción de hidróxido sódico y bromoformo. La deshalogenación de un compuesto con la fórmula 1D se puede conseguir con un agente reductor tal como hidruro de tri-n-butilestaño para dar un compuesto con la fórmula I (1E). Si  $P_1$  es un grupo protector de oxígeno, una etapa de desprotección usando, por ejemplo cuando  $P_1$  es un grupo trietilsililo, fluoruro de hidrógeno en acetonitrilo o fluoruro de tetra-n-butilamonio

en THF o ácido trifluoroacético en diclorometano proporciona un compuesto con la fórmula I (1E) en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se definen como se ha descrito anteriormente.

Otros compuestos con la fórmula I (es decir, 1E en la que  $R_{10}$  y  $R_{11}$  no son H o halo) se pueden preparar a partir de un compuesto con la fórmula 1C por reacción de un diazocompuesto y un catalizador de un metal de transición (véase por ejemplo: Davies, H.M.L., y col., J. Org. Chem., (1991) 56, 3817, y los procedimientos descritos en "The Chemistry of the Cyclopropyl Group" Partes 1 y 2, Z. Rappoport, Ed., John Wiley and Sons: Nueva York (1987)).

## Esquema 2



45 Los compuestos con la fórmula II se pueden preparar a partir de un compuesto con la fórmula IE, en la que  $B_1$  y  $B_2$  son grupos hidroxilo, como se muestra en el Esquema 2. Un compuesto con la fórmula 2A se puede preparar a partir de compuestos con la fórmula I mediante la adición de grupos formilo usando condiciones estándar tales como ácido fórmico, trietilamina, anhídrido acético en diclorometano. La eliminación de un compuesto con la fórmula 2A usando 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-undec-7-eno en diclorometano proporciona un compuesto con la fórmula 2B. La desprotección de un compuesto con la fórmula 2B usando amoniaco en metanol proporciona un compuesto con la fórmula II (2C).

50 La valoración de la actividad biológica *in vitro* de los compuestos con las fórmulas I y II se realizó de la manera siguiente:

## Polimerización de tubulina in vitro

55 Se preparó tubulina de cerebro de ternera ciclada dos veces (2 x ) siguiendo el procedimiento de Williams y Lee (véase Williams, R.C., Jr., y Lee, J. C. Preparation of tubulin from brain. Methods in Enzymology 85, Pt. D: 376-385, 1982) y se almacenó en nitrógeno líquido antes de su uso. La cuantificación de la potencia de la polimerización de tubulina se consiguió siguiendo un procedimiento modificado de Swindell, y col., (véase Swindell, C.S., Krauss, N.E., Horwitz, S.B., y Ringel, I. Biologically active taxol analogues with deleted A-ring side chain substituents and variable C-2' configurations. J. Med. Chem. 34: 1176-1184, 1991). Estas modificaciones, en parte, dieron como resultado la expresión de la potencia de la polimerización de tubulina en forma de concentración eficaz para cualquier compuesto dado. Para este procedimiento, se añaden concentraciones diferentes de compuesto en tampón de polimerización (MES 0,1 M, EGTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM, pH 6,6) a tubulina en tampón de polimerización a 37°C en pocillos de microcubetas de un espectrofotómetro UV de Beckman (Beckman Instruments) Modelo DU 7400. Se usa una concentración final de proteína de microtúbulos de 1,0 mg/ml y una concentración de compuesto generalmente de 2,5, 5,0, y 10  $\mu$ M. Se calcularon las pendientes iniciales del cambio de DO medidas cada 10 segundos mediante el programa que acompaña al instrumento después de definir manualmente los momentos iniciales y finales de la región lineal que engloba al menos 3 puntos temporales. Bajo estas condiciones las variaciones lineales generalmente fueron de <10<sup>-6</sup>,

pendientes que abarcan entre 0,03 y 0,002 unidades de absorbancia/minuto, y la absorbancia máxima fue de 0,15 unidades de absorbancia. La concentración efectiva ( $CE_{0,01}$ ) se define como la concentración interpolada capaz de inducir una pendiente inicial de una tasa de 0,01 DO/minuto y se calcula usando la fórmula:  $CE_{0,01} = \text{concentración}/\text{pendiente}$ . Los valores de  $CE_{0,01}$  se expresan como media con la desviación estándar obtenida a partir de tres concentraciones 5 diferentes. Los valores de  $CE_{0,01}$  para los compuestos en esta invención caen en el intervalo de 0,01-1000  $\mu\text{M}$ .

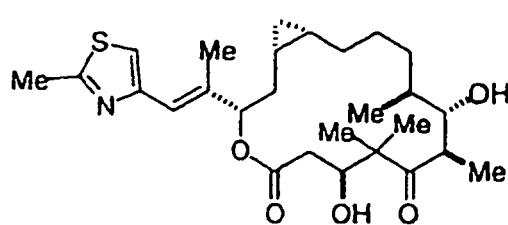
Citotoxicidad (in vitro)

La citotoxicidad se valoró en células de carcinoma de colon humano HCT-116 mediante el ensayo con MTS 10 (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfenil)-2H-tetrazolio, sal interna) como se informa en T.L. Riss, y col., "Comparison of MTT, XTT, and a novel tetrazolium compound MTS for *in vitro* proliferation and chemosensitivity assays", Mol. Biol. Cell 3 (Suppl.): 184a, 1992. Las células se cultivaron en placa a 4000 células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos y 24 horas más tarde se añadieron los fármacos y se realizaron diluciones 15 seriadas. Las células se incubaron a 37°C durante 72 horas, momento en el que se añadió el colorante de tetrazolio X, MTS a 333  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (concentración final), en combinación con el agente acoplante de electrones metosulfato de fenantrina a 25  $\mu\text{M}$  (concentración final). Una enzima deshidrogenasa en células vivas reduce el MTS hasta una forma que absorbe la luz a 492 nm que se puede cuantificar espectrofotométricamente. Cuanto mayor es la absorbancia mayor es el número de células vivas. Los resultados se expresan como  $CI_{50}$ , que es la concentración de fármaco necesario para 20 inhibir la proliferación celular (es decir, absorbancia a 450 nm) al 50% de la de células control sin tratar. Los valores de  $CI_{50}$  para compuestos de esta invención caen en el intervalo de 0,01-1000 nM. Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplo 1

25

30



35 *[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16R\*]-7,11-Dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabiciclo[4.1.0]heptadecano-5,9-diona*

A. *[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,16R\*(E)]-4,8-Dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-oxa-13(Z)-ciclohexadeceno-2,6-diona. [Epotilona D]*

40

A THF anhídrico (5 ml) a -78°C en argón se le añadió  $\text{WCl}_6$  (198 mg, 0,5 mmol) seguido de la adición de  $n\text{BuLi}$  (0,625 ml de disolución 1,6 M en hexanos, 1,0 mmol). La mezcla de reacción de dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 20 min. Se retiró una alícuota (0,50 ml, 0,05 mmol) del reactivo de volframio y se añadió a epotilona B (9,0 mg, 0,018 mmol) en argón y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min y a continuación la reacción se inactivó con la adición de  $\text{NaHCO}_3$  saturado (1 ml). La reacción se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3 x 1 ml). Los extractos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se filtraron. Los compuestos volátiles se retiraron sobre vacío. El residuo se sometió a cromatografía con el 35% de  $\text{EtOAc}$ /hexanos para dar el compuesto A (7,0 mg, 0,014 mmol) con el 80% de rendimiento. m/z: 492,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

50

B. *[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,16R\*(E)]-4,8-Bistriethylsiloxy-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-oxa-13(Z)-ciclohexadeceno-2,6-diona. [Bis-Triethylsiloil Epotilona D]*

55

A una disolución del compuesto A (30 mg, 0,061 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhídrico (1,25 ml) en argón se le añadió  $\text{N,N}$ -diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,92 mmol, 15 eq) seguido de cloruro de triethylsiloilo (0,10 ml, 0,61 ml, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 18 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y a continuación se le añadió 2,6-lutidina (0,021 ml, 0,18 mmol, 3 eq) seguido de trifluorometanosulfonato de triethylsiloilo (0,056 ml, 0,24 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 hr y a continuación se echó en una mezcla 1:1 de  $\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$  saturado (1 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se retiraron los compuestos volátiles. El residuo se sometió a cromatografía con el 1% de  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para dar 35 mg del compuesto B (80% de rendimiento) en forma de cristal claro. m/z: 720,5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

60

C. *[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16R\*]-7,11-Dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabiciclo[4.1.0]heptadecano-5,9-diona*

65

A una disolución de dietilcinc (0,24 ml de 1,0 M en heptano, 0,24 mmol, 5 eq) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) a -15°C en argón se le añadió cloroyodometano (0,035 ml, 0,48 mmol, 10 eq), y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió lentamente disolución del compuesto B (35 mg, 0,048 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,40 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 hrs. La reacción se inactivó con la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (1,5 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3

x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y los compuestos volátiles se retiraron sobre vacío. Al residuo se le añadió ácido trifluoroacético/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 15% (0,50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Los compuestos volátiles se retiraron en una corriente de aire y el residuo se sometió a cromatografía con  $\text{EtOAc}/\text{hexanos}$  al 70% para dar 2,2 mg del compuesto del título (10% de rendimiento- dos etapas) en forma de película blanca; m/z: 506,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )+.

Alternativamente, se añadió hidróxido sódico (0,3 ml de disolución al 50% en  $\text{H}_2\text{O}$ ) al compuesto 1B (109 mg, 0,15 mmol),  $\text{PhCH}_2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NCl}$  (0,7 mg, 0,002 mmol), y  $\text{EtOH}$  (0,03 ml) en  $\text{CHBr}_3$  (1,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 40°C durante 2 hr. La mezcla de reacción parda se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y se purificó por cromatografía súbita (gradiente en etapas: 5 al 25% de  $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexanos}$ ) para dar un compuesto intermedio de dibromociclopropano en forma de aceite pardo claro (40 mg, 30% de rendimiento). ( $\text{M}+\text{H}$ )+ 892,3.

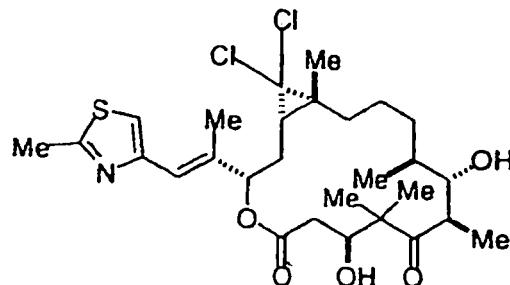
Se añadió  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (3,4 mmol, 0,91 ml) al compuesto intermedio de dibromociclopropano (0,34 mmol, 305 mg) y 2,2-azobisisobutironitrilo (0,034 mmol, 6 mg) en hexanos (7,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 5 hr. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía súbita (gradiente en etapas: hexanos al 20% de  $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexanos}$ ) para dar un compuesto intermedio de ciclopropano reducido en forma de película clara (228 mg, 91%). ( $\text{M}+\text{H}$ )+ 734,7.

El compuesto intermedio de ciclopropano (0,31 mmol, 228 mg) se disolvió en  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (disolución al 20% en volumen, 10 ml) y se agitó a -15°C durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía súbita (70% de  $\text{EtOAc}/\text{hexanos}$ ) para dar el compuesto del título en forma de aceite claro (111 mg, 71%). ( $\text{M}+\text{H}$ )+ 506,3. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) d 7,04 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,16 (dd,  $J$  = 8,0, 3,4 Hz, 1H), 4,17 (dd,  $J$  = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 3,23 (dc,  $J$  = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,52 (dd,  $J$  = 15,1, 9,7 Hz, 1H), 2,41 (dd,  $J$  = 15,2, 2,9 Hz, 1H), 1,98-2,02 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,40-1,58 (m, 5H), 1,36 (s, 3H), 1,20-1,33 (m, 1H), 1,11-1,17 (m, 1H), 1,15 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,96 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,40-0,54 (m, 1H), 0,37 (dd,  $J$  = 8,8, 4,1 Hz, 1H), -0,14(-0,10) (m, 1H).

### Ejemplo 2

30

35



40

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]-17-Dicloro-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabiciclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

A. [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]-17-Dicloro-7,11-bistrietsilsiloxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabiciclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

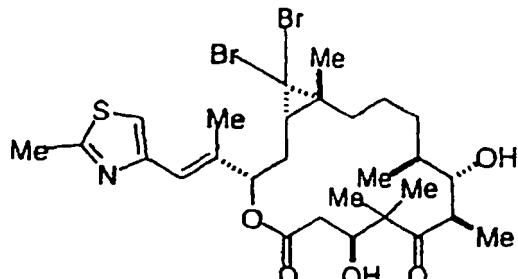
Se añadió hidróxido sódico (1,7 ml de disolución al 50% en  $\text{H}_2\text{O}$ ) al compuesto 1B (1,04 g, 1,44 mmol), cloruro de benciltrimetilamonio (7 mg, 0,03 mmol), y  $\text{EtOH}$  (0,06 ml) en  $\text{CHCl}_3$  (11 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción parda se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (60 ml), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y se purificó por cromatografía súbita (gradiente en etapas: hexanos al 8% de  $\text{EtOAc}/\text{hexanos}$ ) para dar el compuesto A en forma de aceite pardo claro (361 mg, 31% de rendimiento). ( $\text{M}+\text{H}$ )+ 804,5.

B. [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]-17-Dicloro-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabiciclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

El compuesto A (0,27 mmol, 220 mg) en  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (disolución al 20% en volumen, 10 ml) se agitó a 15°C durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía súbita (70% de  $\text{EtOAc}/\text{hexanos}$ ) para dar el compuesto del título en forma de aceite pardo claro (126 mg, 81%). ( $\text{M}+\text{H}$ )+ 574,4.

65

### Ejemplo 3



*[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]-]17-Dibromo-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabiciclo[4.1.0]heptadecano-5,9-diona*

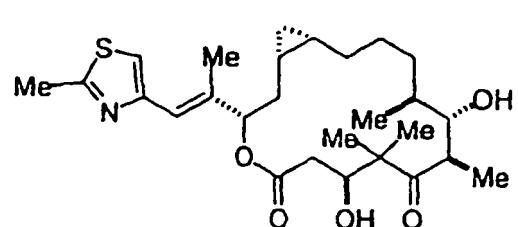
A.  $[1S-[1R^*,3R^*(E),7R^*,10S^*,11R^*,12R^*,16S^*]]\text{-}17\text{-Dibromo-7,11-bistriethylsiloxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona}$

Se añadió hidróxido sódico (0,3 ml de disolución al 50% en H<sub>2</sub>O) al compuesto 1B (109 mg, 0,15 mmol), cloruro de benciltrimetilamonio (0,7 mg, 0,002 mmol), y EtOH (0,03 ml) en CHBr<sub>3</sub> (1,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 40°C durante 2 hr. La mezcla de reacción parda se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía súbita (gradiente en etapas- 5 al 25% de Et<sub>2</sub>O/hexanos) para dar el compuesto A en forma de aceite pardo claro (40 mg, 30% de rendimiento). (M+H)<sup>+</sup> 892.3.

B. [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-17-Dibromo-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabaciclo[4.1.0]heptadecano-5,9-diona

El compuesto A (0,0045 mmol, 4 mg) en  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (disolución al 15% en volumen, 10 ml) se agitó a -15°C durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía súbita (70% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título en forma de aceite claro (2 mg, 66%). ( $\text{M}+\text{H}$ ) + 664,2.

#### Ejemplo 4



[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16R\*]-7,11-Dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabiciclo[4.1.0]heptadecano-5,9-diona

A. *[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,16R\*(E)]]-4,8-Dihidroxi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-oxa-13(Z)-ciclohexadeceno-2,6-diona. [Epotilona C]*

A un matraz de dos bocas se le añadieron trozos cortados de virutas de magnesio (24 mg, 1,0 mmol). El matraz se secó a la llama sobre vacío y se enfrió en argón. Se añadió dicloruro de bis(ciclopentadienil)titánio (250 mg, 1,0 mmol) seguido de THF anhídrico (5 ml). La suspensión agitada se evacuó con bajo vacío, y el matraz de reacción se llenó con argón. La suspensión roja se volvió oscura, virando a un verde intenso homogéneo después de 1,5 h, habiéndose consumido casi todo el magnesio metálico. Se retiró una alícuota (3,5 ml, 0,70 mmol, 3,5 eq) y se enfrió a -78°C en argón. A esta disolución se le añadió epotilona A (99 mg, 0,20 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó 15 min. Los compuestos volátiles se retiraron sobre vacío y el residuo se sometió a cromatografía dos veces en sílice (25 g), eluyendo con el 35% de EtOAc/hexanos para dar 76 mg (80%) del compuesto A en forma de aceite viscoso amarillo pálido.

B.  $[4S-[4R^*,7S^*,8R^*,9R^*,16R^*(E)]]\cdot4,8\text{-Bis}(t\text{-butildimetilsiloxi})\text{-}5,5,7,9\text{-tetrametil-}16\text{-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]\text{-}1-oxa-13(Z)\text{-ciclohexadeceno-2,6-diona}}$

Se añadió trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (0,1 ml, 0,43 mmol) al compuesto A (76 mg, 0,16 mmol) y 2,6-lutidina (0,074 ml, 0,64 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 30 min, y se inactivó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y se purificó por cromatografía súbita (10% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto B en forma de sólido blanco (89 mg, 79%). ( $\text{M}+\text{H}$ ) + 706,2.

10 C. [1*S*-[1*R*\*,3*R*\*(*E*),7*R*\*,10*S*\*,11*R*\*,12*R*\*,16*S*\*]-17-Dibromo-7,11-bis(*t*-butildimethylsiloxy)-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabiciclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

15 A una disolución del compuesto B (85 mg, 0,12 mmol) en  $\text{CHBr}_3$  (1,0 ml) se le añadió cloruro de benciltrimetilamonio (3,0 mg, 0,013 mmol), EtOH (0,010 ml), y a continuación NaOH al 50% (ac) (0,17 ml, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 50°C durante 48 hr, se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se sometió directamente a cromatografía (7% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto C (15 mg, 14%) en forma de sólido amarillo pálido. ( $M + H$ ) + 878.

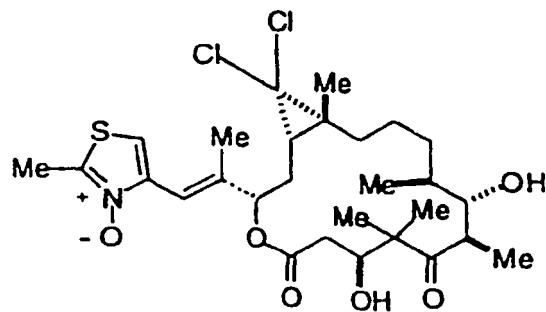
D. [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16R\*]-7,11-Bis(*t*-butildimetilsiloxi)-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabiciclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

25 A una disolución del compuesto C (11,5 mg, 0,013 mmol) en hexanos (0,20 ml) se le añadió hidruro de tributilestaño (0,021 ml, 0,080 mmol) seguido de 2,2-azobisisobutironitrilo (0,0013 mmol, <1 mg). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se retiraron en una corriente de aire, y el residuo se sometió a cromatografía (0 al 8% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto D (7,2 mg, 77%) en forma de aceite claro. (M+H)<sup>+</sup> 720.

E. *[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16R\*]-7,11-Dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabaciclo[4.1.0]heptadecano-5,9-diona*

30 Al compuesto D (7,1 mg, 0,0099 mmol) a -15°C se le añadió ácido trifluoroacético/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 20% (0,30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 2 hr. Los compuestos volátiles se retiraron en una corriente de aire, y el residuo se sometió a cromatografía con 40% de EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título (4,3 mg, 89%) en forma de aceite viscoso claro. (M+H)<sup>+</sup> 492. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 6,93 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,25 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 4,07-4,11 (m, 1H), 3,83-3,87 (in, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,51 (dd, J = 15,0, 9,2 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 15,0, 3,4 Hz, 1H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,67-1,71 (m, 1H), 1,44-1,53 (m, 3H), 1,37-1,45 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,16-1,30 (m, 2H), 1,14 (d, J = 7,0-Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,05-1,13 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,57-0,72 (m, 3H), -0,33 (dd, J = 9,7, 5,3 Hz, 1H).

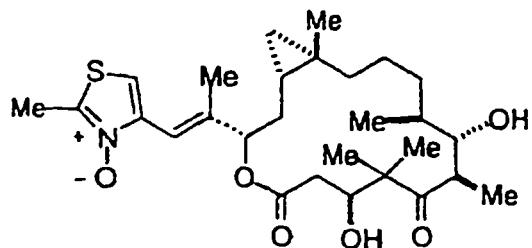
## 40 Ejemplo 5



55  $[1S-[1R^*,3R^*(E),7R^*,10S^*,11R^*,12R^*,16S^*]]-17-Dicloro-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-3-oxo-4-tiazolil)etenil]-4-oxabiciclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona$

60 Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (1,5 mmol, 260 mg) al compuesto 2B (303 mg, 0,53 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr. La mezcla de reacción se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 50 ml),  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (2 x 50 ml de una disolución de 50 mg/ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 50 ml), y a continuación se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó usando HPLC (columna YMC ODS 500 x 30 mm, 15 al 100% de disolvente B durante 50 min; disolvente A: 10:90,  $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ ; disolvente B: 90:10,  $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ ; velocidad de flujo: 20 ml/min) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (91 mg, 27%).  
65  $(\text{M}+\text{H})^+$  590,2.

## Ejemplo 6



[1*S*-[1*R*\*,3*R*\*(*E*),7*R*\*,10*S*\*,11*R*\*,12*R*\*,16*R*\*]-7,11-Dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-3-oxo-4-tiazolil)etenil]-4-oxabiciclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

20 Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0,013 mmol, 2,2 mg) al compuesto 1C (3 mg, 0,006 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 hr. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía súbita (2% de MeOH/CHCl<sub>3</sub>) para dar el compuesto del título (1,0 mg, 32%) en forma de sólido blanco. (M+H)<sup>+</sup> 522,3.

25

30

35

40

45

50

55

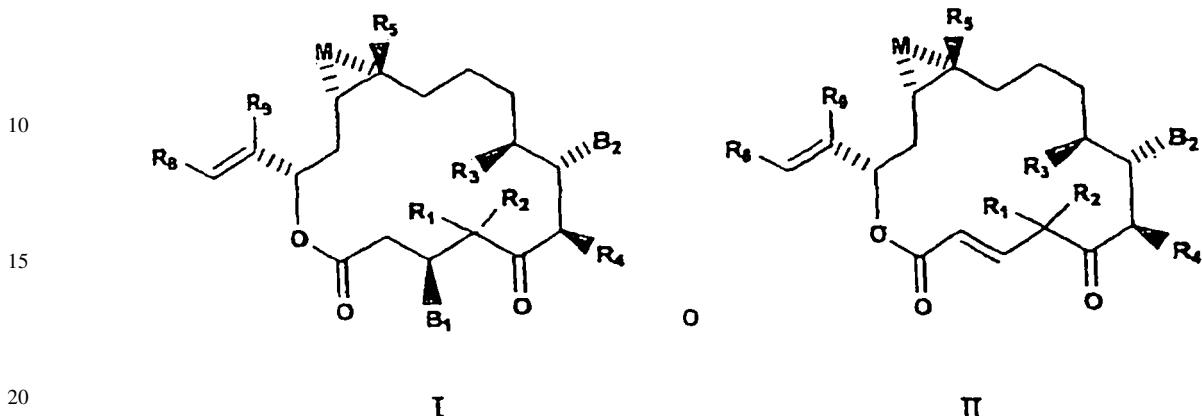
60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto de fórmulas

5



10

I

O

II

O

en las que

25

B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub> se seleccionan del grupo constituido por H u OR<sub>6</sub>;R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> se seleccionan entre H, y alquilo inferior;

30

R<sub>5</sub> se selecciona del grupo constituido por H, alquilo, y alquilo sustituido;R<sub>8</sub> es 2-metil-4-tiazolilo o 2-metil-3-oxo-4-tiazolilo;R<sub>9</sub> es hidrógeno o alquilo inferior;

35

R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo;M es CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>.

40

R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan del grupo constituido por H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo, R<sub>12</sub>C=O, R<sub>13</sub>OC=O, R<sub>14</sub>NHC=O, hidroxi, O-alquilo, alquilo O-sustituido, y NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>;R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub> y R<sub>19</sub> se seleccionan del grupo constituido por H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, acilo y arilo sustituido;

45

R<sub>16</sub> se selecciona del grupo constituido por H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo, R<sub>17</sub>C=O, R<sub>18</sub>OC=O, R<sub>19</sub>SO<sub>2</sub>, hidroxi, O-alquilo, y alquilo O-sustituido;

50

en los que el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburos sin sustituir de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono;

el término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo sin sustituir de 1 a 4 átomos de carbono;

55

el término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi, cicloalcoxi, heterociclooxi, oxo, alcanoilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo, arilo o aralquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, alcoxcarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos, y cuando se indica anteriormente que el sustituyente está adicionalmente sustituido, lo estará con halógeno, alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo;

65

el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo;

el término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen entre 6 y 12 átomos de carbono en la fracción anular, que pueden estar sustituidos;

el término "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo, alquilo sustituido, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alkyltio, cicloalquiltio, heterociclotio, ureido, nitró, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxcarbonilo, alkyltione, ariltione, alkylsulfonilo, sulfonamido y ariloxi, el sustituyente puede estar adicionalmente sustituido por halo, hidroxi, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquilo o aralquilo sustituido;

5 el término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido directamente a través de un grupo alquilo;

10 el término "cicloalquilo" se refiere a sistemas anulares hidrocarburos cíclicos saturados, opcionalmente sustituidos, que contienen de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo que pueden estar adicionalmente fusionados con un anillo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> insaturado, en el que los sustituyentes incluyen uno o más grupos alquilo como se ha descrito anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes alquilo;

15 los términos "heterocíclico" y "heterociclo" se refieren a un grupo cíclico aromático o no aromático, completamente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que es un sistema anular monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono, cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno también pueden estar opcionalmente cuaternizados, el grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, los sustituyentes son uno o más grupos alquilo como se ha descrito anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes alquilo, epóxidos y aziridinas; y

25 el término "heteroátomo" se refiere a oxígeno, azufre o nitrógeno;

y cualquiera de sus sales solvatos o hidratos.

30 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>5</sub> es hidrógeno o metilo.

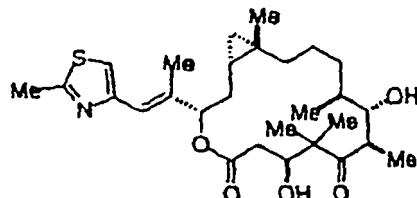
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son halógeno.

35 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son cloro o bromo.

40 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que M es CH<sub>2</sub>.

6. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general I y tiene la fórmula

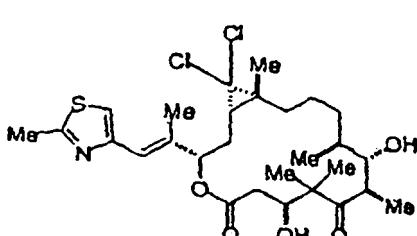
45



50

55 7. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general I y tiene la fórmula

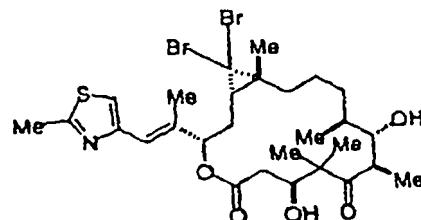
60



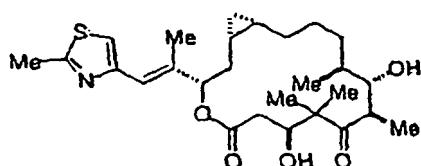
65

ES 2 327 803 T3

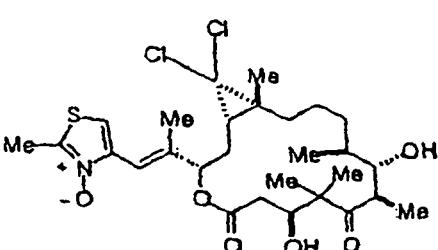
8. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general I y tiene la fórmula



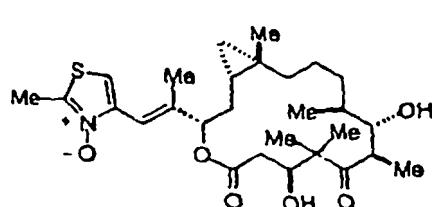
15 9. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general I y tiene la fórmula



10. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general I y tiene la fórmula



40 11. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general I y tiene la fórmula



55 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto con la fórmula I o II como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

60 13. Uso de un compuesto con la fórmula I o II como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la preparación de un medicamento para el tratamiento de formas de ceguera relacionadas con la vascularización de la retina, esclerosis múltiple, restenosis, infecciones víricas, enfermedades autoinmunitarias, trastornos neurodegenerativos, sida, síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada a infarto de miocardio, ictus, lesión por reperfusión, arritmia, ateroesclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o inducidas por alcohol, enfermedades hematológicas, trastornos degenerativos del sistema músculo-esquelético, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis cística, enfermedades renales, y dolor por cáncer.

## ES 2 327 803 T3

14. Uso de un compuesto con la fórmula I o II como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
15. Un compuesto con la fórmula I o II como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de formas de ceguera relacionadas con la vascularización de la retina, esclerosis múltiple, restenosis, infecciones víricas, enfermedades autoinmunitarias, trastornos neurodegenerativos, sida, síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada a infarto de miocardio, ictus, lesión por reperfusión, arritmia, ateroesclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o inducidas por alcohol, enfermedades hematológicas, trastornos degenerativos del sistema músculo-esquelético, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis cística, enfermedades renales, y dolor por cáncer.

16. Un compuesto con la fórmula I o II como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento del cáncer.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65