

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 231**

51 Int. Cl.:

C07D 309/30 (2006.01)

C07F 7/04 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2017 PCT/US2017/065652**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2018 WO18107180**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2017 E 17879211 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024 EP 3551615**

54 Título: **Estereotetradas escalables de polipropionato lactona**

30 Prioridad:

09.12.2016 US 201662497952 P

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

15.10.2024

73 Titular/es:

**AKANOCURE PHARMACEUTICALS, INC. (33.3%)
Purdue Research Park, 3495 Kent Avenue,
Suite E-100
West Lafayette, Indiana 47906, US;
NOSHI, MOHAMMAD N. (33.3%) y
FUCHS, PHILIP L. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**NOSHI, MOHAMMAD N. y
FUCHS, PHILIP L.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 982 231 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

Estereotetradas escalables de polipropionato lactona

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/497,952, presentada el 9 de diciembre de 2016.

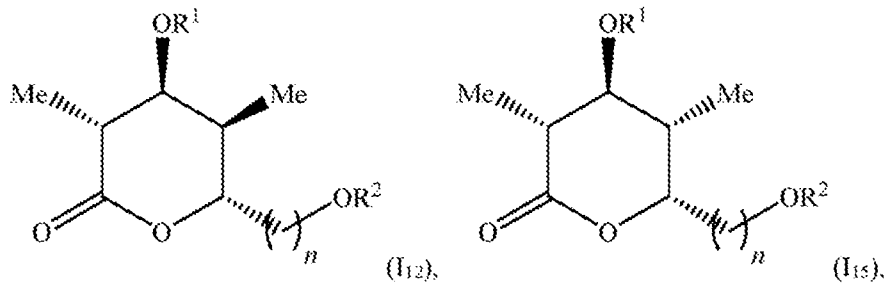
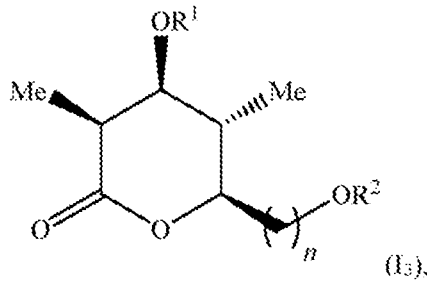
Campo

La presente tecnología está dirigida a estereotetradas de polipropionato lactona como herramientas valiosas para múltiples aplicaciones de síntesis.

10 El artículo científico "Development of a Third-Generation Total Synthesis of (+)-Discodermolide: An Expedient Still-Gennari-Type Fragment Coupling Utilizing an dAdvanced [beta]-Ketophosphate" (Ian Paterson et al.; Journal of Organic Chemistry, vol. 70, no. 14, 1 de julio de 2005, páginas 5494-5507) divulga un producto estereotrado que comprende terc-butil-dimetilsililo. El artículo científico "Synthesis of the C1-C20 and C15-C27 Segments of Aplyronine A" (Wan Pyo Hong et al.; Organic Letters, vol. 13, no.24, 16 de diciembre de 2011, páginas 6342-6345) divulga un producto estereotrado que comprende terc-butil-dimetilsililo. El artículo científico "Diastereoselective Dihydroxylation and Regioselective Deoxygenation of Dihydropyranones: A Novel Protocol for the Stereoselective Synthesis of C1 - C8 and C15 - C21 Subunits of (+)-Discodermolide" (P. Veeraraghavan Ramachandran et al.; The Journal of Organic Chemistry, vol. 69, no. 19, 1 de septiembre de 2004, páginas 6294-6304) divulga un producto estereotrado que comprende terc-butil-dimetilsililo.

Sumario

20 En un aspecto, se proporciona un compuesto según cualquiera de las fórmulas I₃, I₁₂ e I₁₅.



o un solvato del mismo, en el que

R¹ es independientemente en cada aparición terc-butil-dimetilsililo (TBS);

R² es independientemente en cada aparición trifenílsililo;

25 n es 2; y

en el que el compuesto es un sólido cristalino.

Descripción de los dibujos.

La figura 1 proporciona una fotografía de cristales de una realización de la presente tecnología, según los ejemplos de trabajo.

La figura 2 proporciona una fotografía de cristales de otra realización de la presente tecnología, según los ejemplos de trabajo.

5 Descripción detallada

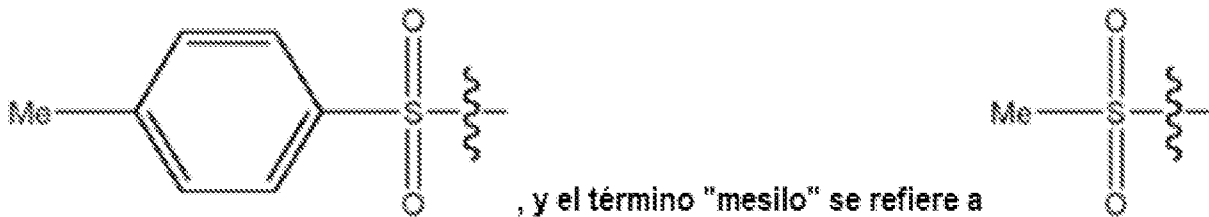
Los siguientes términos se utilizan en todo el documento como se define a continuación.

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, artículos singulares tales como "un" y "una" y "el" y referentes similares en el contexto de la descripción de los elementos (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben ser interpretado para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente. La enumeración de intervalos de valores en el presente documento simplemente pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se enumerara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y cada uno de los ejemplos, o lenguaje de ejemplo, (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, tiene como objetivo simplemente iluminar mejor las realizaciones y no plantea una limitación en el alcance de las reivindicaciones a menos que se indique lo contrario. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse en el sentido de que indica que algún elemento no reivindicado es esencial.

20 Como se utiliza en el presente documento, "aproximadamente" lo entenderán las personas con conocimientos habituales en la técnica y variará hasta cierto punto dependiendo del contexto en el que se utilice. Si hay usos del término que no están claros para los expertos en la técnica, dado el contexto en el que se usa, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10 % del término particular.

25 Generalmente, la referencia a un determinado elemento tal como hidrógeno o H significa incluir todos los isótopos de ese elemento. Por ejemplo, si se define que un grupo R incluye hidrógeno o H, también incluye deuterio y tritio. De esta manera, los compuestos que comprenden radioisótopos tales como tritio, C¹⁴, P³² y S³⁵ están dentro del alcance de la presente tecnología. Los procedimientos para insertar tales marcadores en los compuestos de la presente tecnología serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica basándose en la divulgación del presente documento.

30 Los términos "pivaloilo", "tosilo" y "mesilo" serán entendidos por personas con conocimientos habituales en la técnica. Sin embargo, en la medida en que uno o más de tales términos no sean claros para los expertos en la técnica, el término "pivaloilo" se refiere a (CH₃)₃CC(O)-, el término "tosilo" se refiere a



35 Como comprenderá un experto en la técnica, para todos y cada uno de los fines, particularmente en términos de proporcionar una descripción escrita, todos los intervalos divulgados en el presente documento también abarcan todos y cada uno de los posibles subintervalos y combinaciones de subintervalos de los mismos. Se puede reconocer fácilmente que cualquier intervalo enumerado describe suficientemente y permite dividir el mismo intervalo en al menos mitades, tercios, cuartos, quintos, décimos, etc. iguales. Como ejemplo no limitante, cada intervalo discutido en el presente documento se puede descomponer fácilmente. en un tercio inferior, un tercio medio y un tercio superior, etc.

40 Como también comprenderá un experto en la técnica, todos los lenguajes tales como "hasta", "al menos", "mayor que", "menor que" y similares incluyen el número citado y se refieren a intervalos que posteriormente pueden dividirse en subintervalos como se analizó anteriormente. Por último, como comprenderá un experto en la técnica, un intervalo incluye cada miembro individual. De esta forma, por ejemplo, un grupo que tiene de 1-3 átomos se refiere a grupos que tienen 1, 2 o 3 átomos. De manera similar, un grupo que tiene de 1-5 átomos se refiere a grupos que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos, etc.

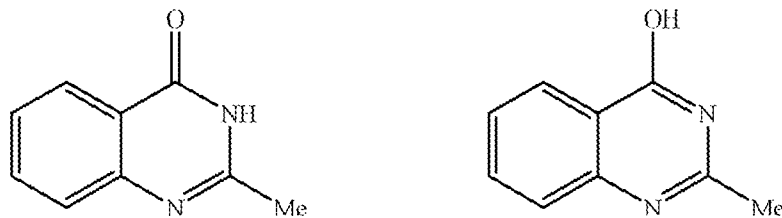
50 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento están dentro del alcance de la presente tecnología e incluyen sales de adición de ácidos o bases que retienen la actividad farmacológica deseada y no son biológicamente indeseables (por ejemplo, la sal no es excesivamente tóxica, alergénica o irritante, y es biodisponible). Cuando el compuesto de la presente tecnología tiene un grupo básico, tal como, por ejemplo, un grupo amino, se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos (tales como ácido

clorhídrico, ácido bórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico), ácidos orgánicos (por ejemplo, alginato, ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico, ácido glucónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico) o aminoácidos ácidos (tales como ácido aspártico y ácido glutámico).

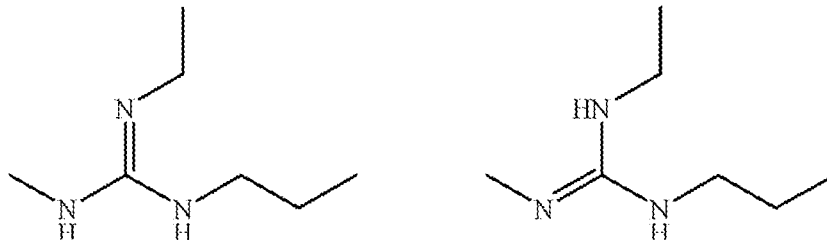
5 Cuando el compuesto de la presente tecnología tiene un grupo ácido, tal como, por ejemplo, un grupo ácido carboxílico, puede formar sales con metales, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺), amoníaco o aminas orgánicas (por ejemplo, dicitclohexilamina, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina) o aminoácidos básicos (por ejemplo, arginina, lisina y ornitina). Tales sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre o ácido libre con un ácido o base adecuada, respectivamente, y aislando la sal así formada.

15 Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la presente tecnología pueden presentar los fenómenos de tautomerismo, isomería conformacional, isomería geométrica y/o estereoisomería. Los dibujos de fórmulas dentro de la memoria descriptiva y las reivindicaciones pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, estereoquímicas o isoméricas geométricas.

20 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. La presencia y concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, las quinazolinonas pueden presentar las siguientes formas isoméricas, que se denominan tautómeros entre sí:



Como otro ejemplo, las guanidinas pueden presentar las siguientes formas isoméricas en solución orgánica prótica, también denominadas tautómeros entre sí:



25 Debido a los límites de la representación de compuestos mediante fórmulas estructurales, debe entenderse que todas las fórmulas químicas de los compuestos descritos en el presente documento representan todas las formas tautoméricas de compuestos y están dentro del alcance de la presente tecnología.

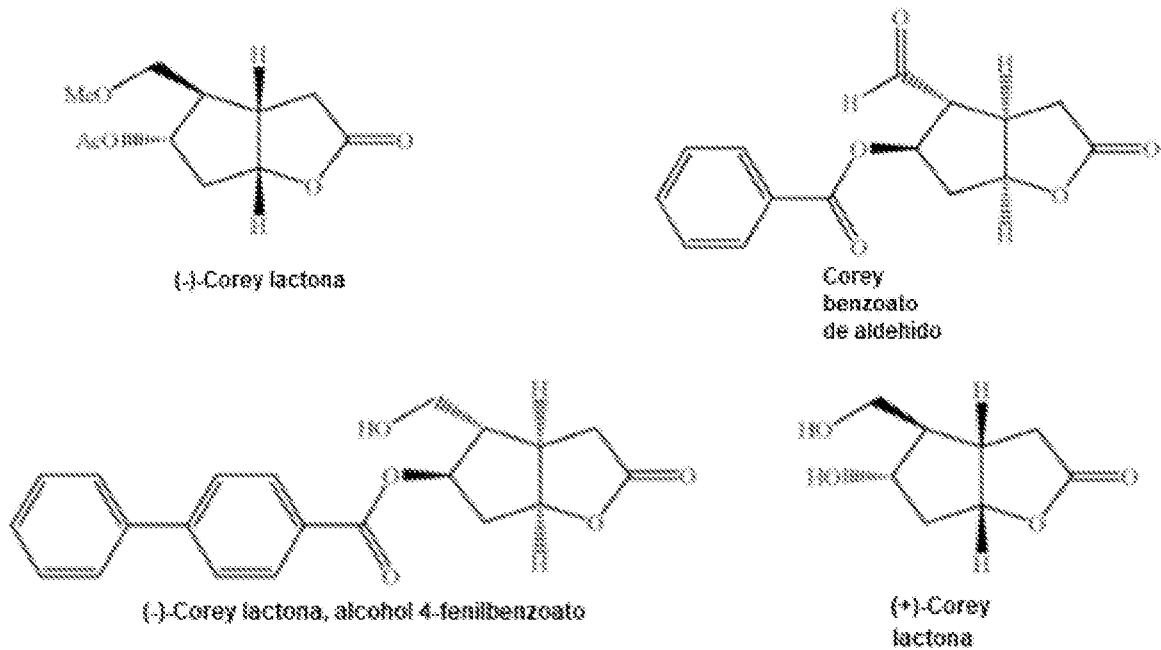
30 Los estereoisómeros de compuestos (también conocidos como isómeros ópticos) incluyen todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas de una estructura, a menos que se indique expresamente la estereoquímica específica. De esta forma, los compuestos utilizados en la presente tecnología incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos asimétricos, como se desprende de las representaciones. Tanto las mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales, pueden aislarse o sintetizarse de modo que estén sustancialmente libres de sus socios enantioméricos o diastereoméricos, y todos estos estereoisómeros están dentro del alcance de la presente tecnología.

35 Los compuestos de la presente tecnología pueden existir como solvatos, especialmente hidratos. Se pueden formar hidratos durante la fabricación de los compuestos o composiciones que comprenden los compuestos, o se pueden formar hidratos con el tiempo debido a la naturaleza higroscópica de los compuestos. Los compuestos de la presente tecnología también pueden existir como solvatos orgánicos, incluidos solvatos de DMF, éter y alcohol, entre otros. La identificación y preparación de cualquier solvato particular está dentro de la habilidad del experto habitual en química orgánica o medicinal de síntesis.

40 La tecnología actual

5 La síntesis histórica de las "lactonas Corey" (véase el esquema I; Corey, E. J.; Weinschenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 5675) que portan estereocentros contiguos ha permitido poderosamente la síntesis total enantioselectiva de múltiples prostaglandinas, una familia de moléculas excepcionalmente bioactivas con efectos similares a los de las hormonas en animales y humanos. Desde que Corey reveló sus lactonas quirales en 1969, y con el continuo descubrimiento de nuevos productos naturales bioactivos, existe una necesidad insatisfecha de potentes herramientas sintéticas que puedan permitir la síntesis de tales productos naturales a escalas prácticas.

Esquema 1.

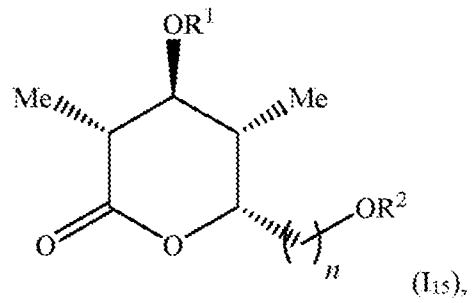
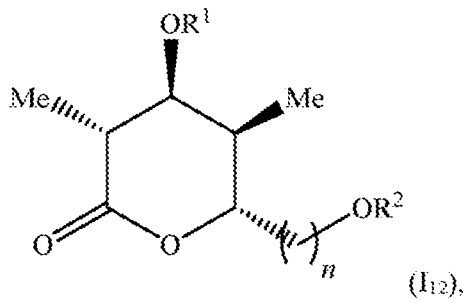
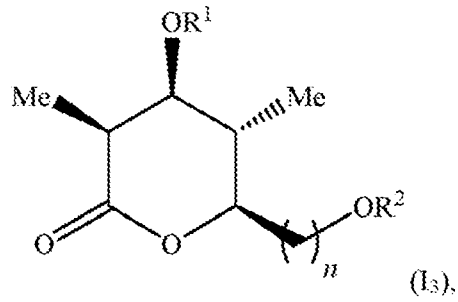


10 Hasta la fecha se han descubierto más de 10,000 productos naturales de policétidos, de los cuales el 1 % posee la actividad biológica deseada. Sin embargo, esta fracción aparentemente pequeña constituye más de cinco veces el número de cualquier otra familia de productos naturales, posicionando así a los policétidos como el punto de partida ideal para el descubrimiento de fármacos.

15 Una característica clave de los productos naturales de policétidos es la existencia de matrices estereodefinidas complejas de estereocentros contiguos de grupos metilo e hidroxilo alternos conocidos como "polipropionatos". En muchos casos, el número de estereocentros contiguos es cuatro, creando de esta forma una "estereotetrada". Los obstáculos sintéticos para elaborar tales estereotetradas de manera selectiva y enantiopura, así como proporcionar una ruta de síntesis con la flexibilidad y robustez para fabricar estas complejas matrices a escala práctica, es un desafío importante.

20 La presente tecnología está dirigida a estereotetradas de polipropionatolactona como herramientas valiosas para muchas aplicaciones de síntesis. Estas aplicaciones incluyen, pero no se limitan a, procedimientos tales como aperturas de lactonas a fragmentos lineales diferenciados en los extremos, protecciones selectivas, desprotecciones selectivas, reducciones a aldehídos, reducciones a lactoles, procedimientos de olefinación que conducen a olefinas cis y/o trans, procedimientos de olefinación que conducen a E y/o Z-olefinas, reducciones a alcoholes, funcionalización posterior de alcoholes primarios que incluyen, pero no se limitan a, yodaciones, tosilaciones, formaciones organometálicas y acoplamiento posteriores que involucran formaciones de enlaces carbono-carbono. Por ejemplo, las estereotetradas de polipropionato lactona de la presente tecnología se pueden utilizar en la síntesis de Apironina A así como análogos de la misma, como se ilustra en Hong, W. P. et al. "Synthesis of the C1-C20 and C15-C27 Segments of Aplyronine A" *Org. Lett.*, 2011, 13(24), 6342-6345.

De esta forma, en un aspecto, se proporciona un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I₃, I₁₂ e I₁₅:



o un solvato del mismo, en el que

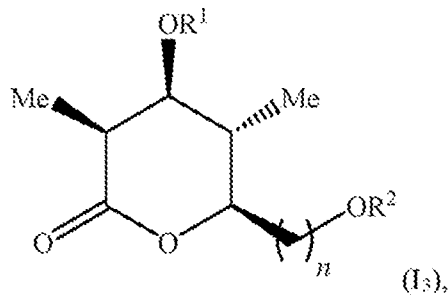
R¹ es independientemente en cada aparición terc-butil-dimetilsililo (TBS);

R² es independientemente en cada aparición trifenílsililo;

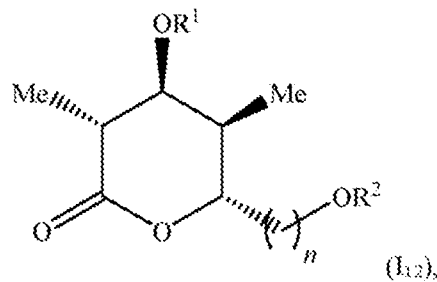
5 n es 2; y

en el que el compuesto es un sólido cristalino.

El compuesto de la presente invención puede ser un compuesto de fórmula I₃:

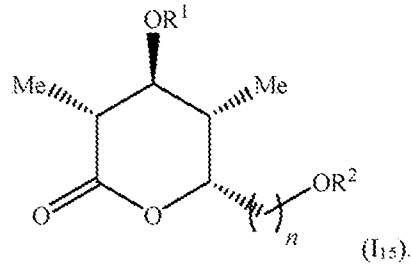


El compuesto de la invención puede ser un compuesto de fórmula I₁₂:



10

El compuesto de la invención puede ser un compuesto de fórmula I₁₅:



donde R^1 , R^2 y n son como se definen anteriormente.

R^1 es independientemente en cada aparición TBS. R^2 es independientemente en cada aparición trifenilsililo. El compuesto de fórmula I es un sólido cristalino. Como sólidos cristalinos, esto permite empaquetar, enviar y pesar fácilmente tales compuestos. Además, los compuestos en los que R^1 y/o R^2 incluyen grupos aromáticos, por ejemplo, trifenilsililo, son UV-activos, lo que permite un fácil seguimiento de las reacciones que implican dichos compuestos sin necesidad de técnicas de tinción.

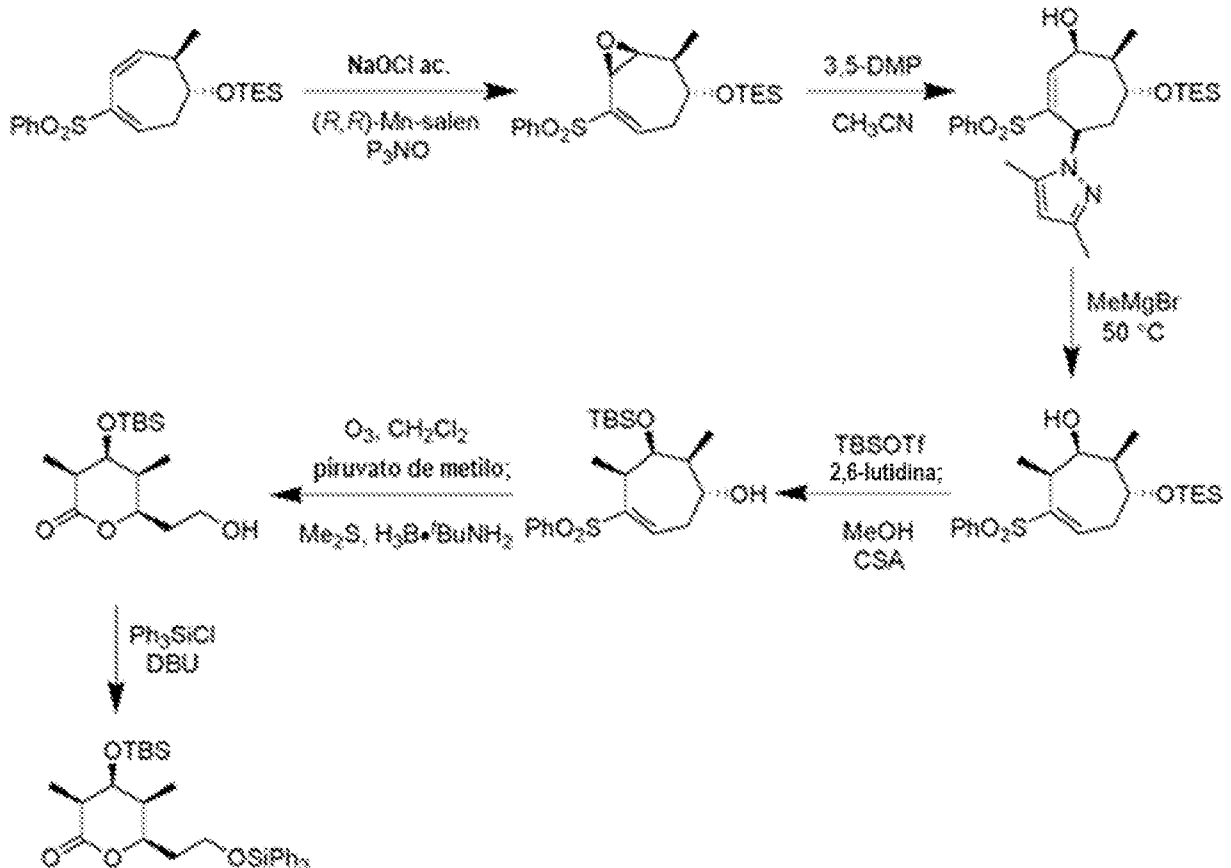
Los ejemplos en el presente documento se proporcionan para ilustrar las ventajas de la presente tecnología y para ayudar adicionalmente a una persona con conocimientos habituales en la técnica a preparar o utilizar los compuestos de la presente tecnología. Los ejemplos en el presente documento también se presentan para ilustrar más completamente los aspectos preferidos de la presente tecnología.

Ejemplos

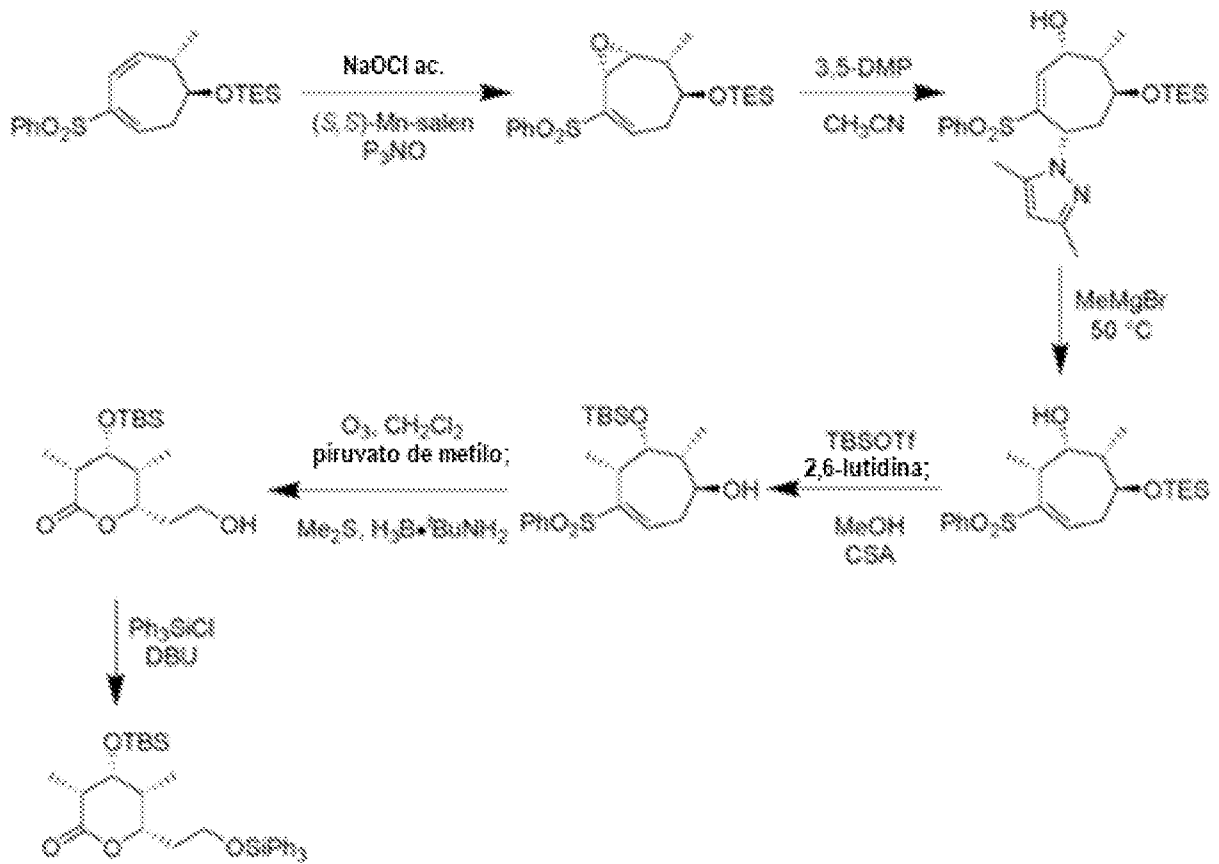
Procedimientos de síntesis representativos

Además de los procedimientos descritos en Hong, W. P. et al. "Synthesis of the C1-C20 and C15-C27 Segments of Aplyronine A" *Org. Lett.*, 2011, 13(24), 6342-6345, a continuación, se ilustran diversos procedimientos de síntesis representativos en los esquemas 2-17.

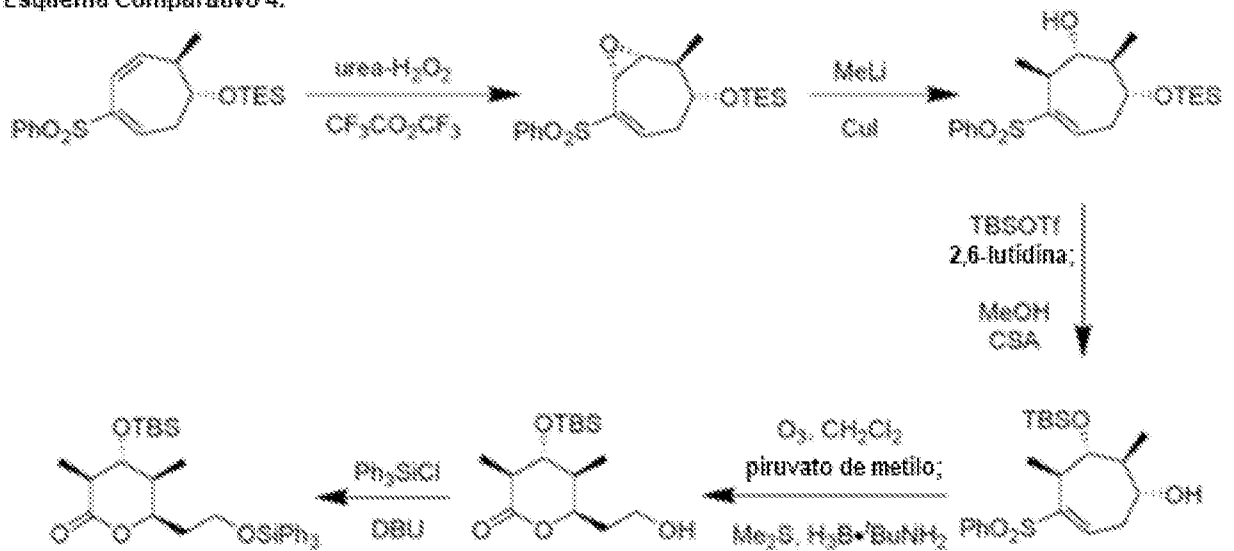
Esquema Comparativo 2.



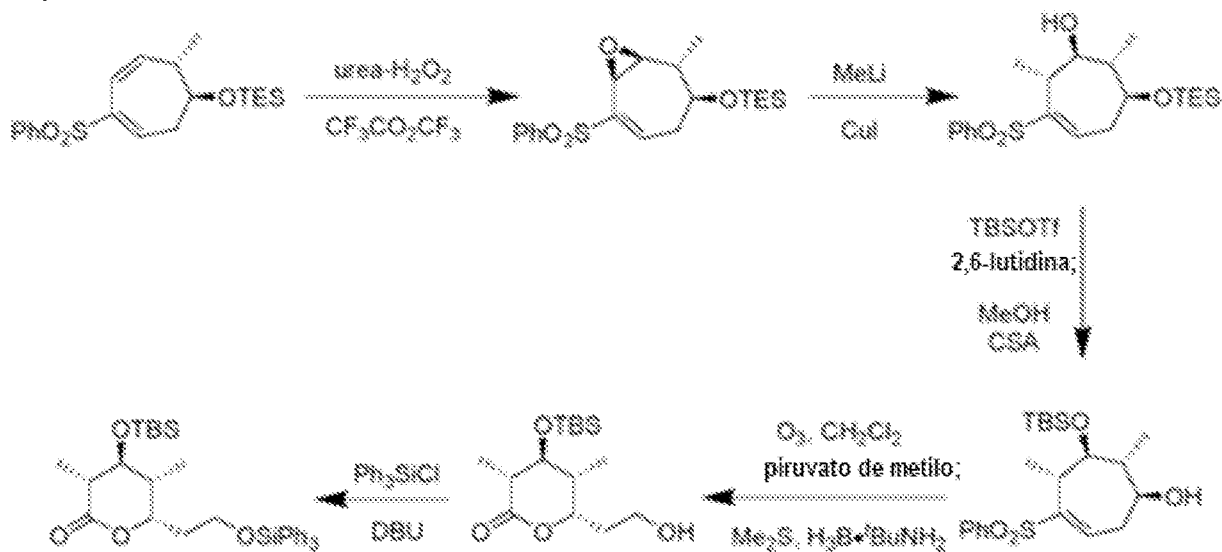
Esquema Comparativo 3.



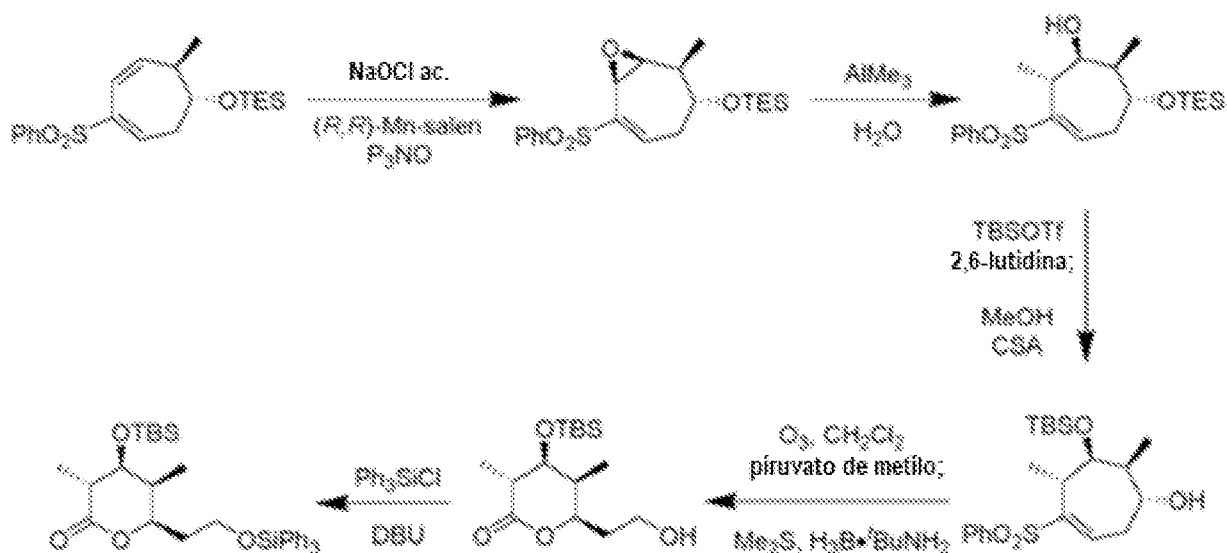
Esquema Comparativo 4.



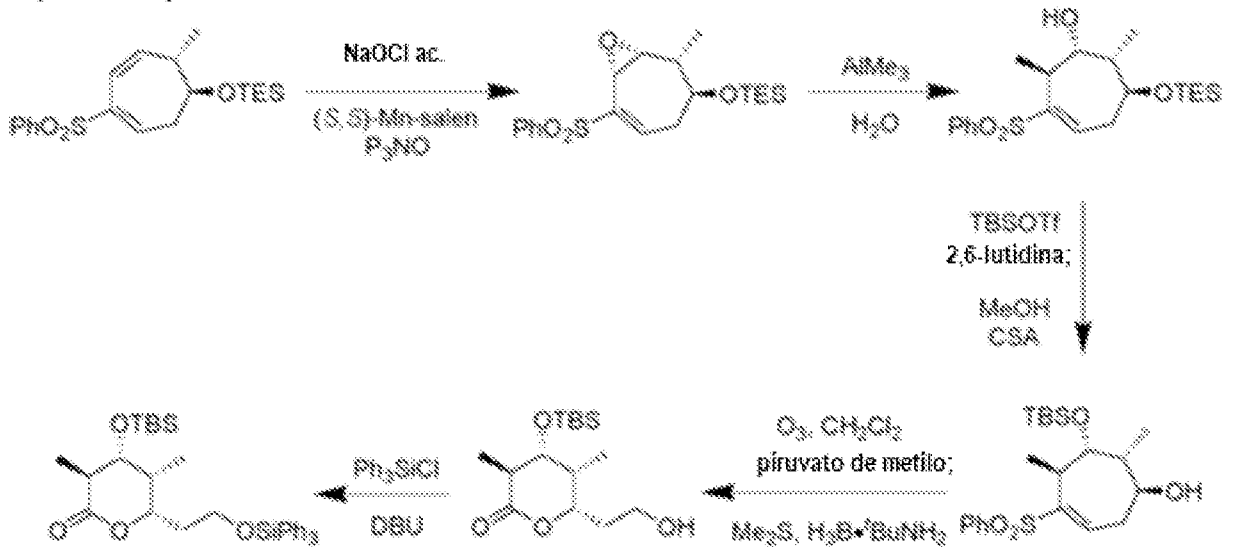
Esquema 5.



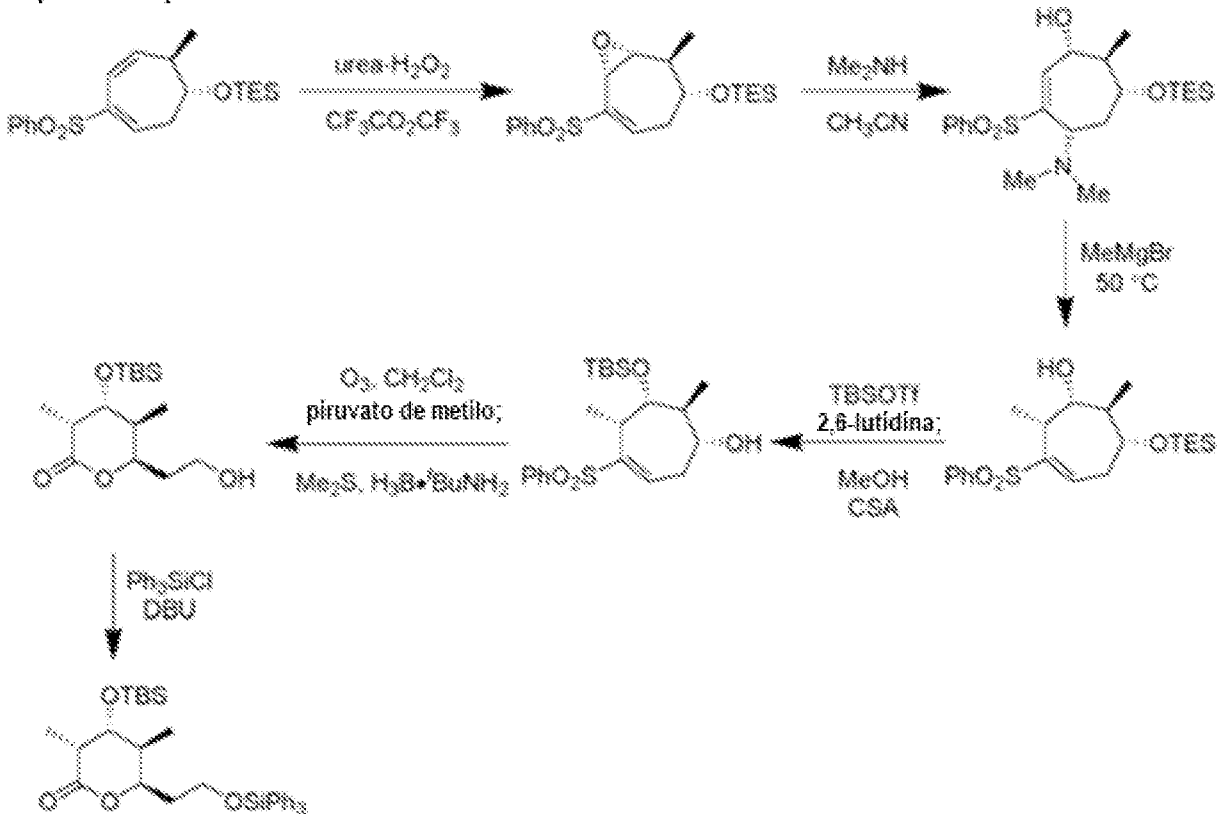
Esquema Comparativo 5.



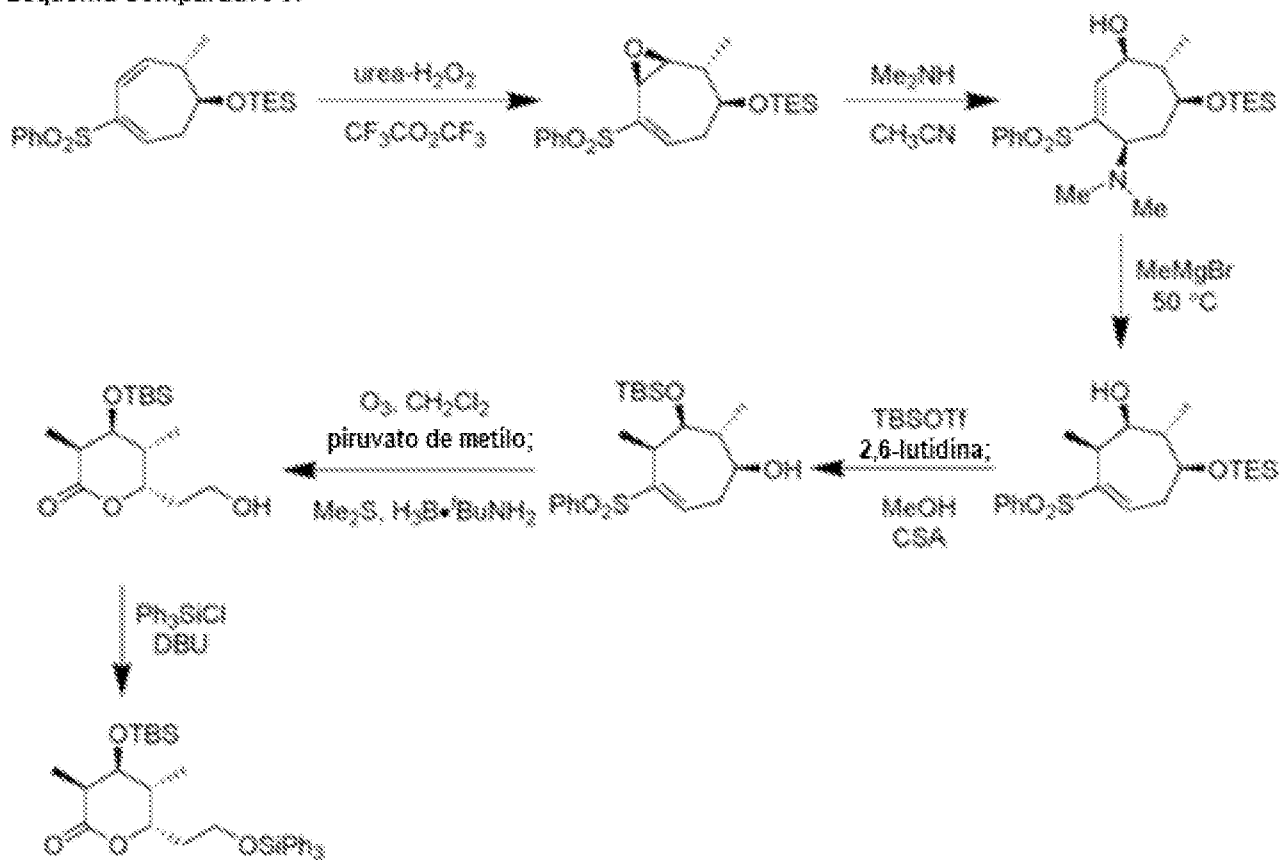
Esquema Comparativo 7.



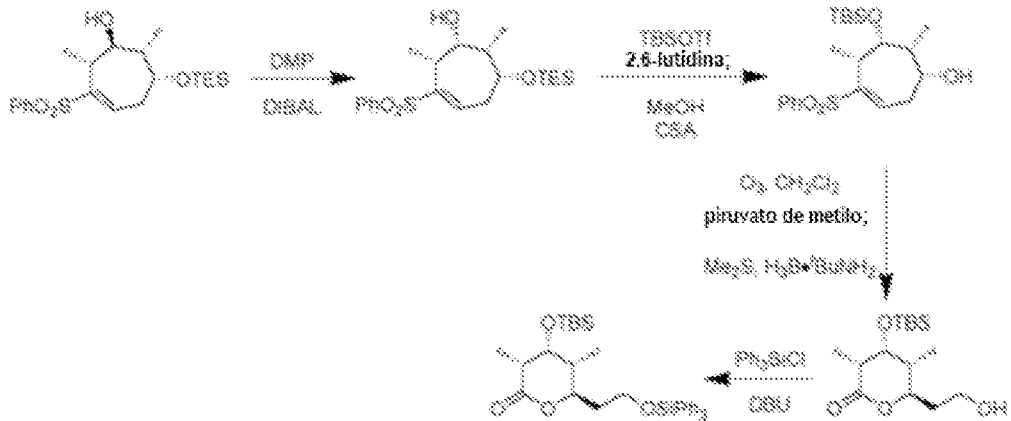
Esquema Comparativo 8.



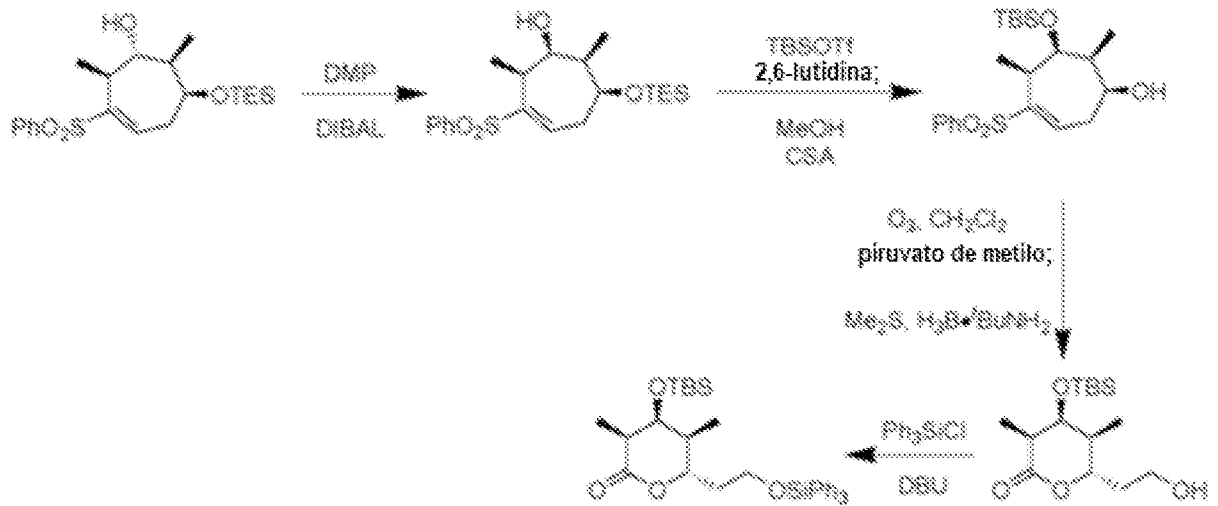
Esquema Comparativo 9.



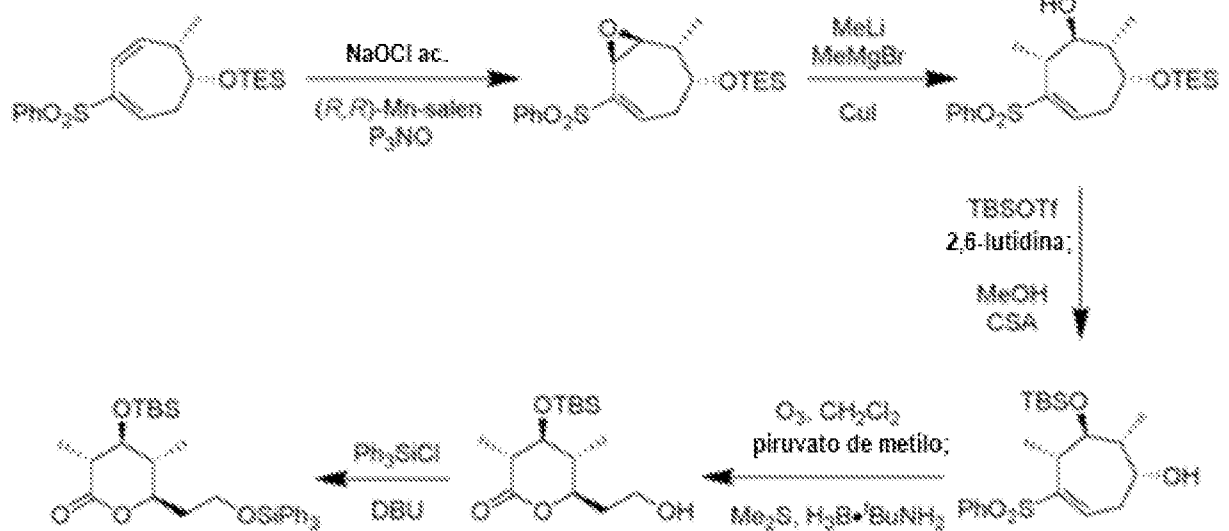
Esquema Comparativo 10.



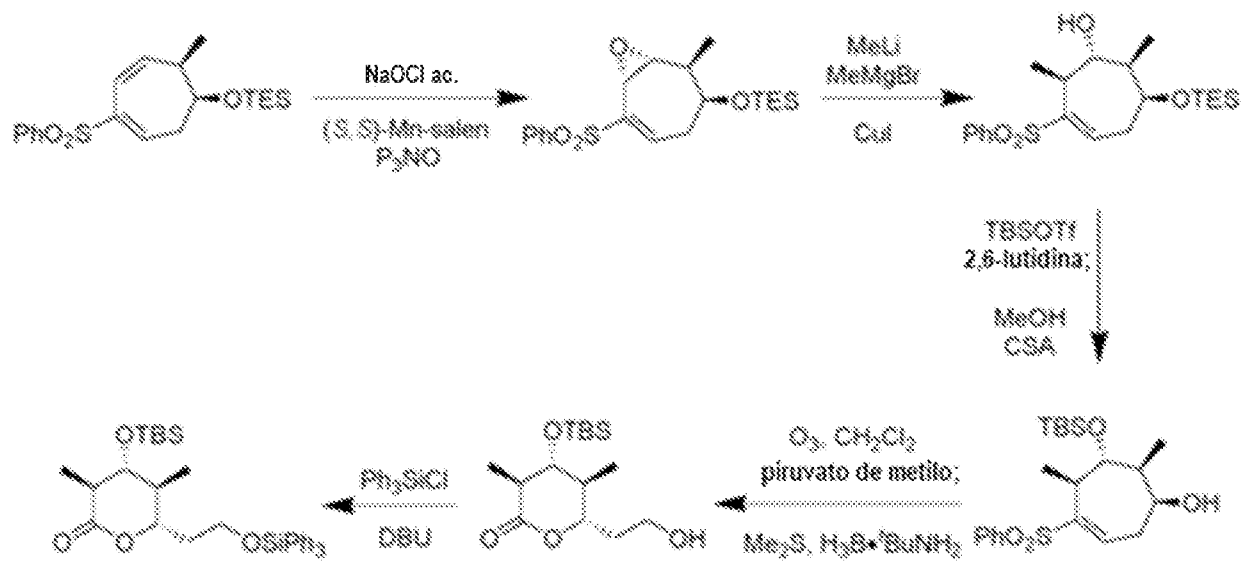
Esquema Comparativo 11.



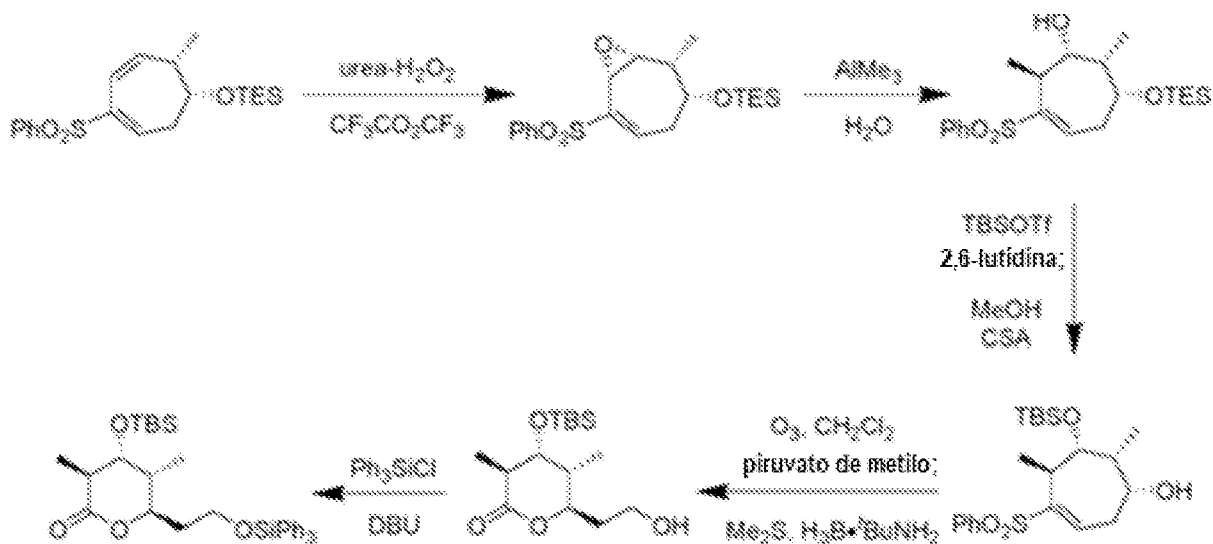
Esquema Comparativo 12.



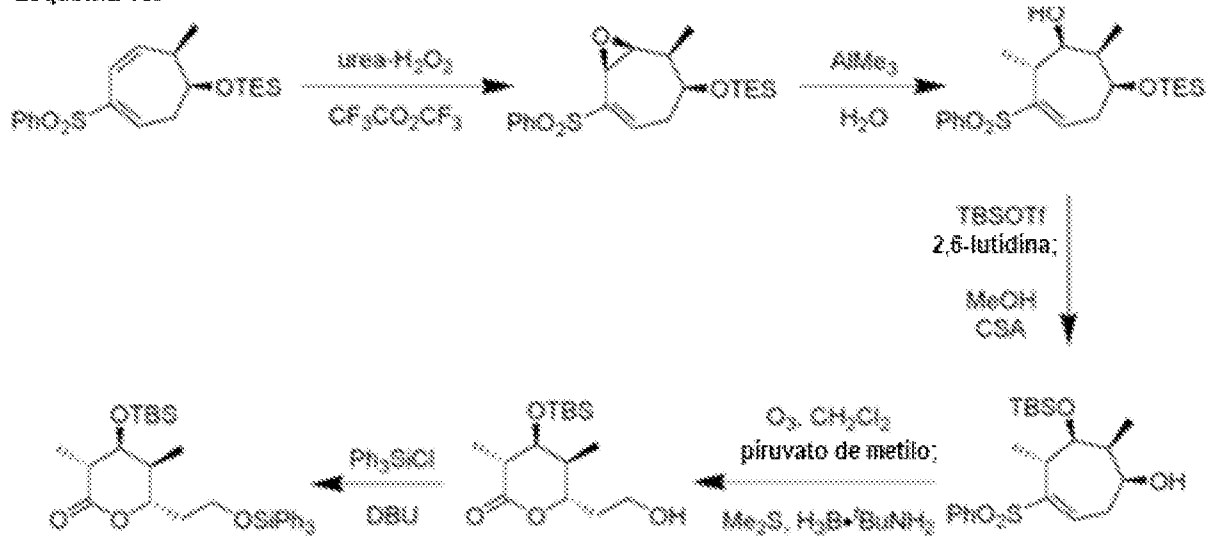
Esquema Comparativo 13.



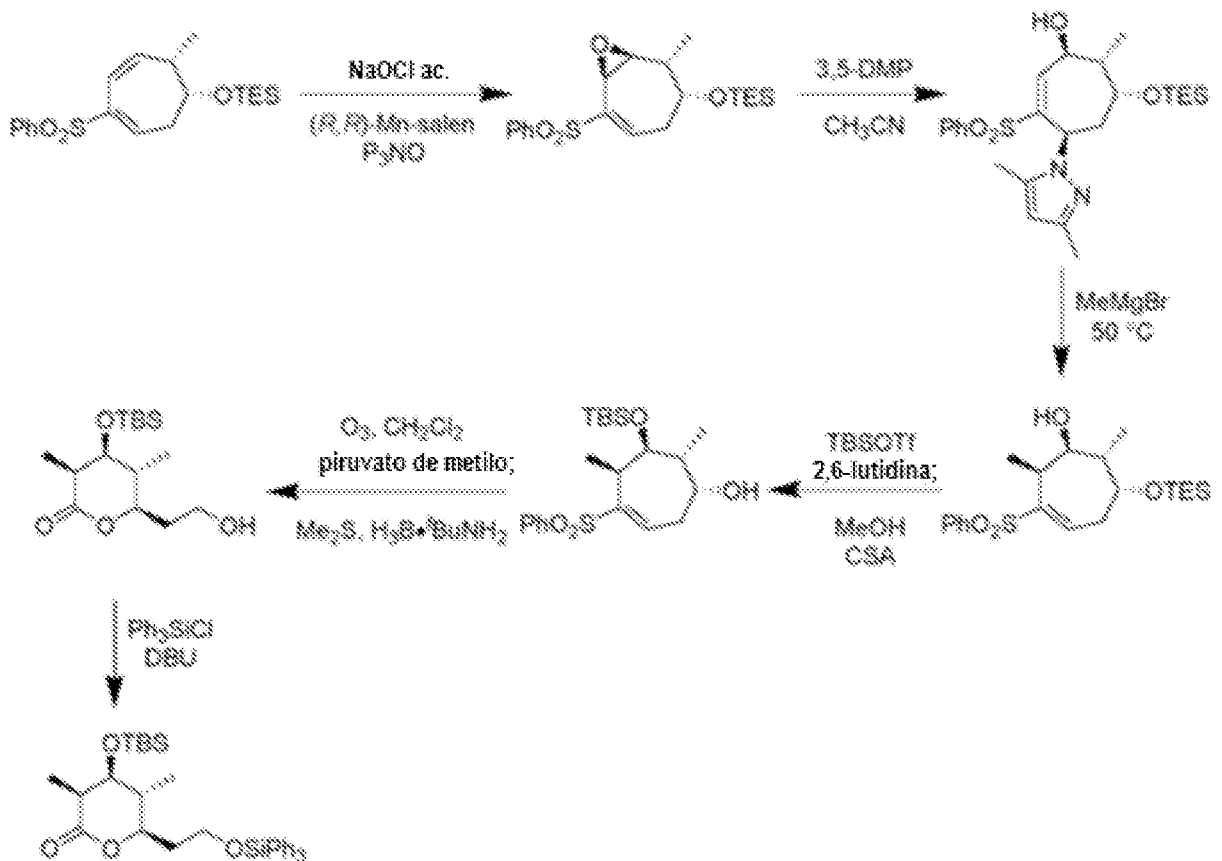
Esquema Comparativo 14.



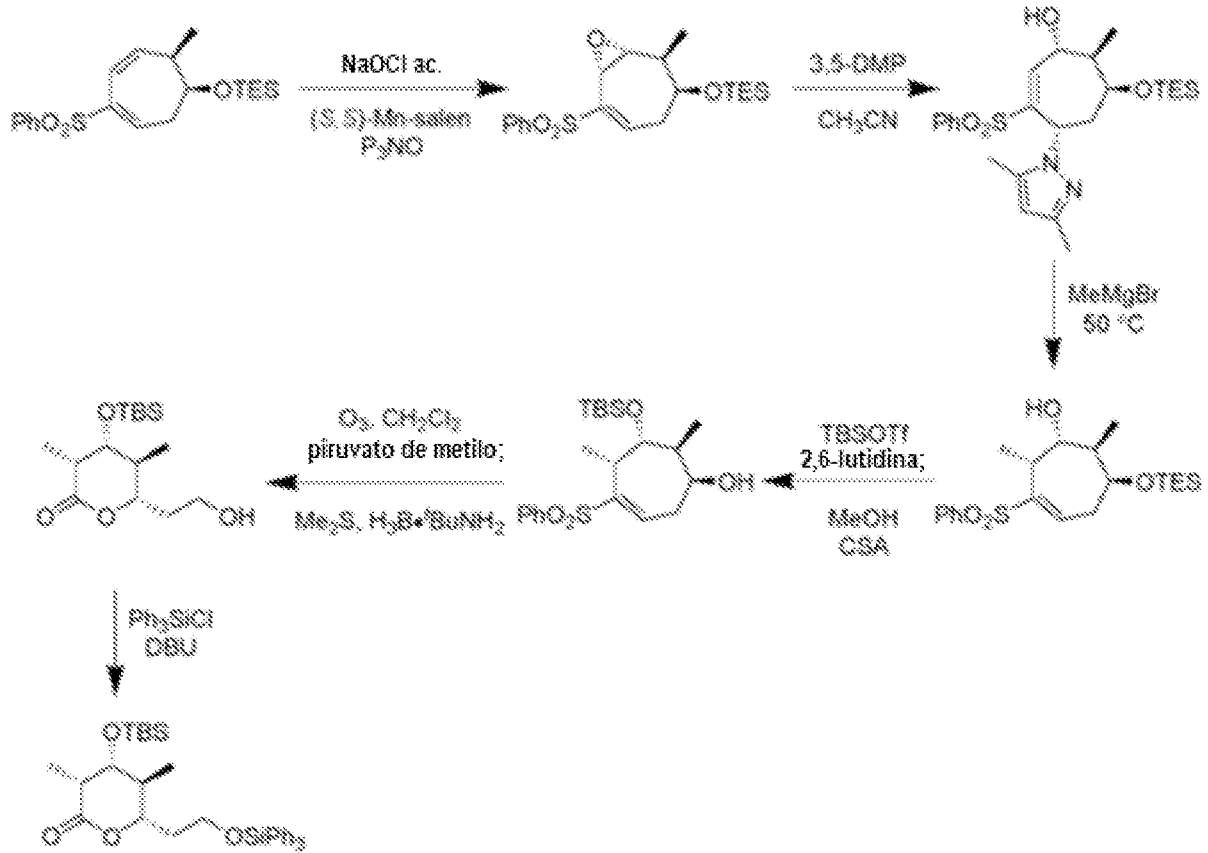
Esquema 15.



Esquema 16.



Esquema Comparativo 17.

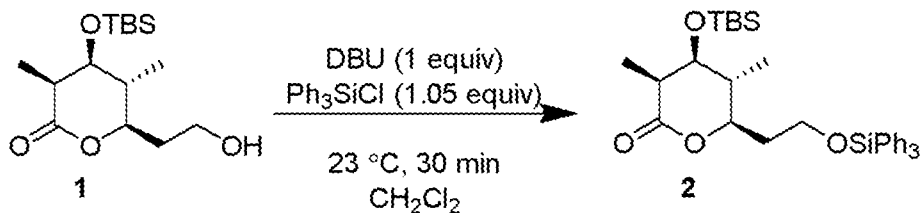


Síntesis de ejemplo de determinados compuestos de la tecnología actual

Detalles analíticos y de síntesis generales:

- 5 Todos los reactivos químicos y disolventes secos se adquirieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. A menos que se indique lo contrario, las reacciones se realizaron en material de vidrio estándar seco y bajo una atmósfera de argón. Se registró ¹H en un espectrómetro de 300 MHz utilizando tetrametilsilano como estándar interno. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) se informan en Hz.

Ejemplo 1. Compuesto cristalino de ejemplo de la presente tecnología



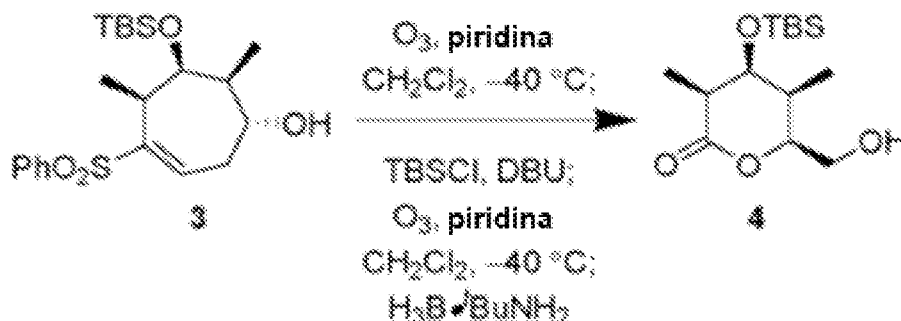
10

15

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se cargó alcohol 1 (1.25 g, 4.14 mmol, 1 equiv.), Ph₃SiCl (1.336 g, 4.35 mmol, 1.05 equiv.) y diclorometano seco (10 mL) en condiciones anhidras estrictas para dar una solución clara e incolora. La solución se agitó a 23 °C, durante 5 minutos, luego se agregó gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno ("DBU"; 625 mL, 4.14 mmol, 1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó durante 30-60 minutos. La reacción se diluyó con hexano (10 mL), se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo en bruto. La cristalización en hexano-diclorometano proporcionó 2 como prismas de color blanco (3.8 g, 92 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.57 (m, 6H), 7.46-7.33 (m, 9H), 4.13-3.92 (m, 2H), 3.87 (dt, J = 3.0, 15.0 Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 2.36 (ddd, J = 3.0, 9.0, 15.0 Hz, 1H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.15

(d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H). La figura 1 proporciona una fotografía de cristales de 2 durante la cristalización.

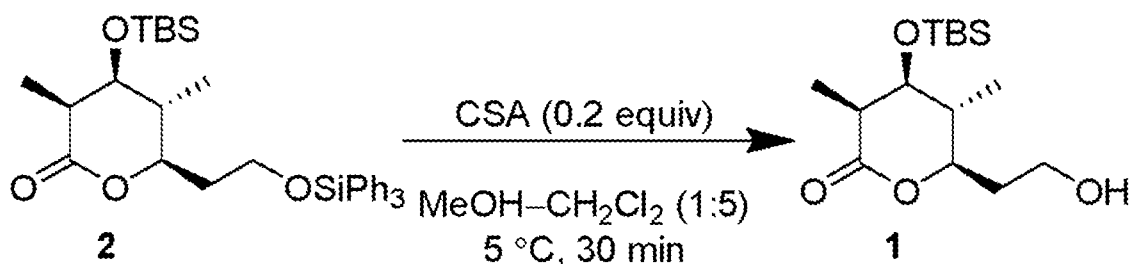
Ejemplo comparativo 2. Elaboración en un solo recipiente a modo de ejemplo de un compuesto comparativo



5 A un matraz seco de 3 bocas de 100 mL se le ajustó un adaptador de entrada de gas unido a un tubo de dispersión de gas, un tubo de secado y una salida a una solución acuosa de yoduro de potasio al 10 %. El matraz se cargó con 3 (5.0 g, 12.18 mmol, 1 equiv.), piridina (4.9 mL, 60.9 mmol, 5.0 equiv.) y diclorometano seco (60 mL). La solución resultante se enfrió a -40°C , se burbujeó ozono durante 60 minutos y luego se purgó con argón durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío, después de lo cual el aceite resultante se disolvió en diclorometano (30 mL). A esta mezcla se le agregó TBSCl (5.67 g, 36.54 mmol, 3.0 equiv.) seguido de DBU (5.5 mL, 36.54 mmol, 3.0 equiv.).

10 Después de 30 minutos, la solución de color amarillo se enfrió a -40°C , se agregó piridina (4.9 mL, 60.9 mmol, 5.0 equiv.) y se burbujeó ozono durante 60 minutos, después se purgó con argón durante 30 minutos. Después de enfriar durante 30 minutos a 5°C , se agregó $\text{H}_3\text{B}\cdot\text{tBuNH}_2$ (1.59 g, 18.27 mmol, 1.5 equiv.) y se continuó la agitación durante 30 minutos. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso al 5 % (30 mL), NaHCO_3 acuoso saturado (30 mL), se secó con salmuera (30 mL), luego con sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color marrón en bruto. La purificación sobre una almohadilla corta de sílice proporcionó el alcohol 4 en forma de un aceite de color amarillo pálido. (2.42 g, 69 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.83 (dt, $J = 3.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 5.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 8.9, 16.5$ Hz, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 4.8, 16.3$ Hz, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

20 Ejemplo 3. Desprotección selectiva y fácil a modo de ejemplo de un grupo trifenilsililo primario de un compuesto de la presente invención en presencia de un grupo terc-butildimetilsililo secundario

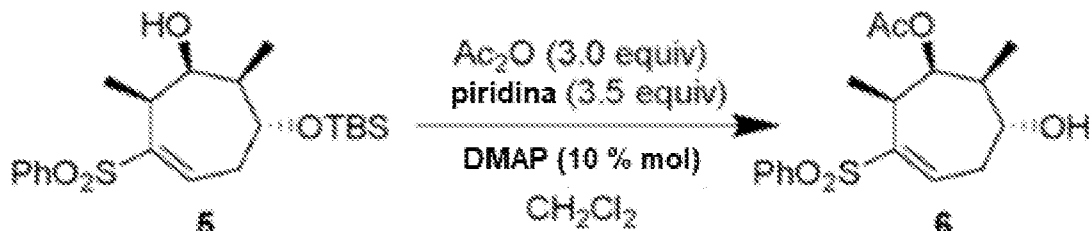


25 Se cargó un matraz de 50 mL con 2 (560 mg, 1 mmol, 1 equiv.), metanol (2.0 mL), diclorometano (10.0 mL) y la solución se enfrió a 5°C , durante 30 minutos. Se agregó en porciones ácido (+)-alcanforsulfónico (47.4 mg, 0.2 mmol, 0.2 equiv.), y la solución se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL), se secó con salmuera (20 mL), luego con sulfato de sodio anhidro. La filtración seguida de concentración al vacío dio un aceite en bruto de color amarillo. La purificación por filtración sobre una almohadilla corta de sílice proporcionó 1 en forma de un aceite incoloro (266 mg, 88 %). En particular, el grupo terc-butildimetilsililo estaba completamente intacto en estas condiciones, y el producto 1 recibido representó 100 % de selectividad en la eliminación del grupo trifenilsililo en presencia del grupo terc-butildimetilsililo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.01 (dt, $J = 2.4, 9.6$ Hz, 1H), 3.90 (dt, $J = 4.5, 10.8$ Hz, 1H), 3.85 (dt, $J = 5.1, 10.8$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 2.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.63 (dq, $J = 3.3, 6.9$ Hz, 1H), 1.98 (dddd, $J = 2.4, 5.4, 8.1, 14.1$ Hz, 1H), 1.85 (dt, $J = 4.8, 9.3$ Hz, 1H), 1.80 (dt, $J = 4.5, 9.3$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

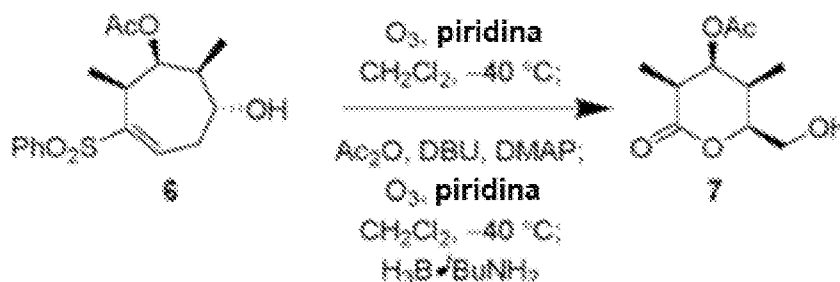
35 Se observó consistentemente que 2 de los ejemplos 1 y 3 es UV-activo bajo luz UV de 254/365 nm, mientras que 1 carece de actividad UV. La actividad UV es una ventaja ya que proporciona un seguimiento sencillo de la reacción sin necesidad de técnicas de tinción especiales. Además, las muestras de 2 se mantuvieron estables a -20°C , durante

períodos prolongados (meses) sin pérdida de actividad UV ni desilación de los grupos trifenilsililo y terc-butildimetilsililo.

Ejemplo comparativo 4. Síntesis de ejemplo de compuestos cristalinos comparativos adicionales



5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 mL con 5 (5.0 g, 12.18 mmol, 1 equiv.), diclorometano (30 mL), piridina (3.43 mL, 42.62 mmol, 3.5 equiv.), y 4-dimetilaminopiridina (150 mg, 1.218 mmol, 0.1 equiv.). Se agregó gota a gota anhídrido acético (3.45 mL, 36.54 mmol, 3.0 equiv.) y se continuó la agitación durante 12 h. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso al 5 % (30 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL), se secó con salmuera (30 mL) y con Na₂SO₄ anhidro. La filtración seguida de concentración al vacío proporcionó un sólido cristalino de color amarillo. La
10 recristalización en hexano-diclorometano proporcionó 6 en forma de cristales de color amarillo pálido (3.9 g, 95 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (dt, *J* = 1.5, 6.9 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 1.5, 6.9 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.95 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 3.9, 7.2, 14.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 6.6, 15.9 Hz, 1H), 2.61 (dt, *J* = 7.2, 15.6 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).



15 A un matraz seco de 3 bocas de 100 mL se le colocó un adaptador de entrada de gas conectado a un tubo de dispersión de gas, un tubo de secado y una salida a una solución acuosa de yoduro de potasio al 10 %. El matraz se cargó con 6 (2.0 g, 5.92 mmol, 1 equiv.; descrito anteriormente), piridina (2.4 mL, 29.6 mmol, 5.0 equiv.) y diclorometano seco (60 mL). La solución resultante se enfrió a -40 °C, se burbujó ozono durante 60 minutos y luego se purgó con argón durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío, el aceite resultante se disolvió en diclorometano (15 mL) y se
20 agregó anhídrido acético (2.8 mL, 29.6 mmol, 5.0 equiv.) seguido de DBU (1.8 mL, 11.84 mmol, 2.0 equiv.). Después de 12 h, se enfrió la solución de color amarillo a -40 °C, se agregó piridina (2.4 mL, 29.6 mmol, 5.0 equiv.) y se burbujó ozono durante 60 minutos, después se purgó con argón durante 30 minutos. Después de enfriar durante 30 minutos a 5 °C, se agregó H₃B·tBuNH₂ (773 mg, 8.88 mmol, 1.5 equiv.) y se continuó la agitación durante 30 minutos. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso al 5 % (30 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL), se secó con salmuera (30 mL) y luego con sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color marrón en bruto. La purificación sobre una almohadilla corta de sílice proporcionó el alcohol 7 en forma de cristales de color amarillo pálido (793 mg, 62 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.92 (dd, *J* = 4.3, 5.2 Hz, 1H), 4.72 (dt, *J* = 3.2, 4.8 Hz, 1H), 3.84-3.81 (2H, 3.82 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H)), 2.70 (dq, *J* = 5.2, 6.6 Hz, 1H), 2.23-2.07 (4H, 2.15 (qdd, *J* = 3.2, 4.3, 6.8 Hz, 1H, 1H, 2.07 (s, 3H)), 1.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). La figura 2
30 proporciona una fotografía de los cristales de 7.

Las realizaciones, descritas ilustrativamente en el presente documento, pueden practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no divulgadas específicamente en el presente documento. De esta forma, por ejemplo, los términos "que comprende", "que incluye", "que contiene", etc. se leerán
35 de forma amplia y sin limitación. Además, los términos y expresiones empleados en el presente documento se han utilizado como términos de descripción y no de limitación, y no existe ninguna intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir ningún equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero se reconoció que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la tecnología reivindicada. Además, se comprenderá que la frase "que consiste esencialmente en" incluye aquellos elementos específicamente enumerados y aquellos elementos adicionales que no afectan materialmente las características básicas y novedosas de la
40 tecnología reivindicada. La frase "que consiste esencialmente en" excluye cualquier elemento no especificado.

5 Además, cuando las características o aspectos de la divulgación se describen en términos de grupos Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la divulgación también se describe en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush. Cada una de las especies más limitadas y grupos subgenéricos que caen dentro de la divulgación genérica también forman parte de la invención. Esto incluye la descripción genérica de la invención con una condición o limitación negativa que elimina cualquier materia del género, independientemente de si el material extirpado se menciona específicamente en el presente documento o no.

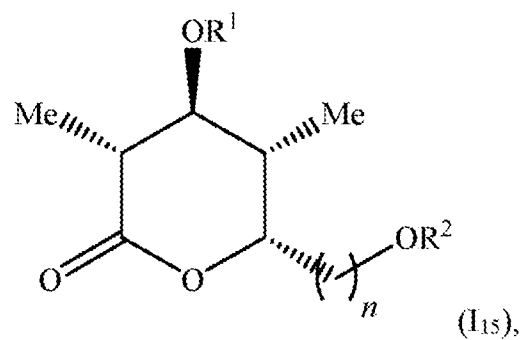
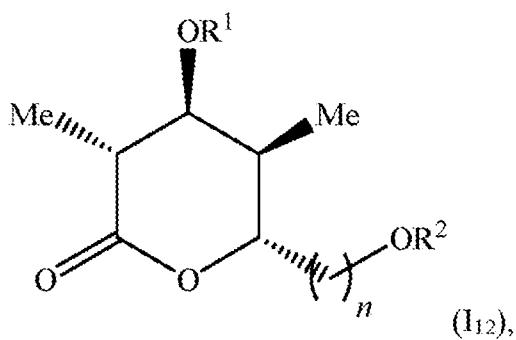
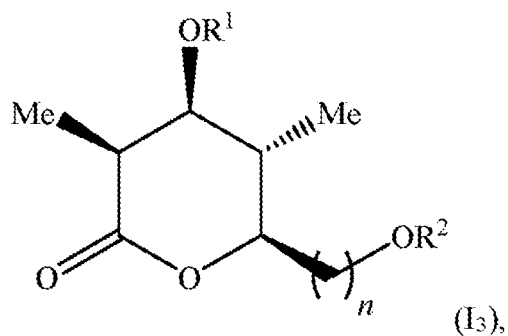
10 Como comprenderá un experto en la técnica, para todos y cada uno de los fines, particularmente en términos de proporcionar una descripción escrita, todos los intervalos divulgados en el presente documento también abarcan todos y cada uno de los posibles subintervalos y combinaciones de subintervalos de los mismos. Se puede reconocer fácilmente que cualquier intervalo enumerado describe suficientemente y permite dividir el mismo intervalo en al menos mitades, tercios, cuartos, quintos, décimos, etc. iguales. Como ejemplo no limitante, cada intervalo discutido en el presente documento se puede descomponer fácilmente. en un tercio inferior, un tercio medio y un tercio superior, etc. Como también comprenderá un experto en la técnica, todos los lenguajes tales como "hasta", "al menos", "mayor que", "menor que" y similares, incluyen el número citado y se refieren a intervalos que posteriormente pueden dividirse en subintervalos como se analizó anteriormente. Por último, como comprenderá un experto en la técnica, un intervalo incluye cada miembro individual.

15

Otras realizaciones se establecen en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I₃, I₁₂ e I₁₅:



o un solvato del mismo, en el que

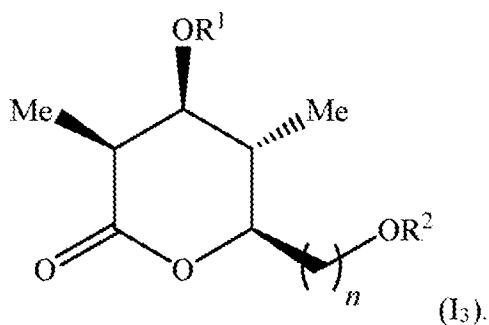
5 R¹ es independientemente en cada aparición terc-butil-dimetilsililo (TBS);

R² es independientemente en cada aparición trifenilsililo;

n es 2; y

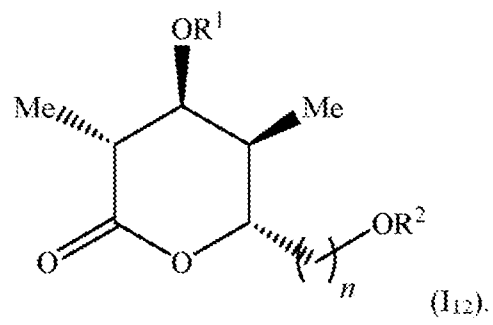
en el que el compuesto es un sólido cristalino.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula I₃, o un solvato del mismo:



10

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula I₁₂, o un solvato del mismo:



4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula I₁₅, o un solvato del mismo:

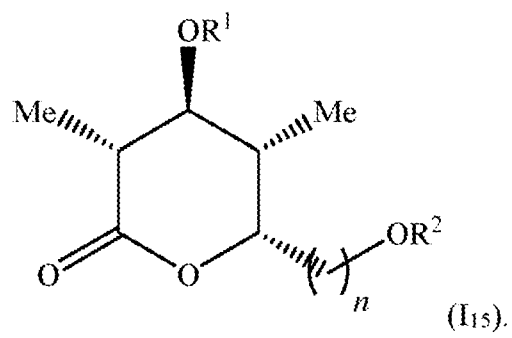


FIG. 1

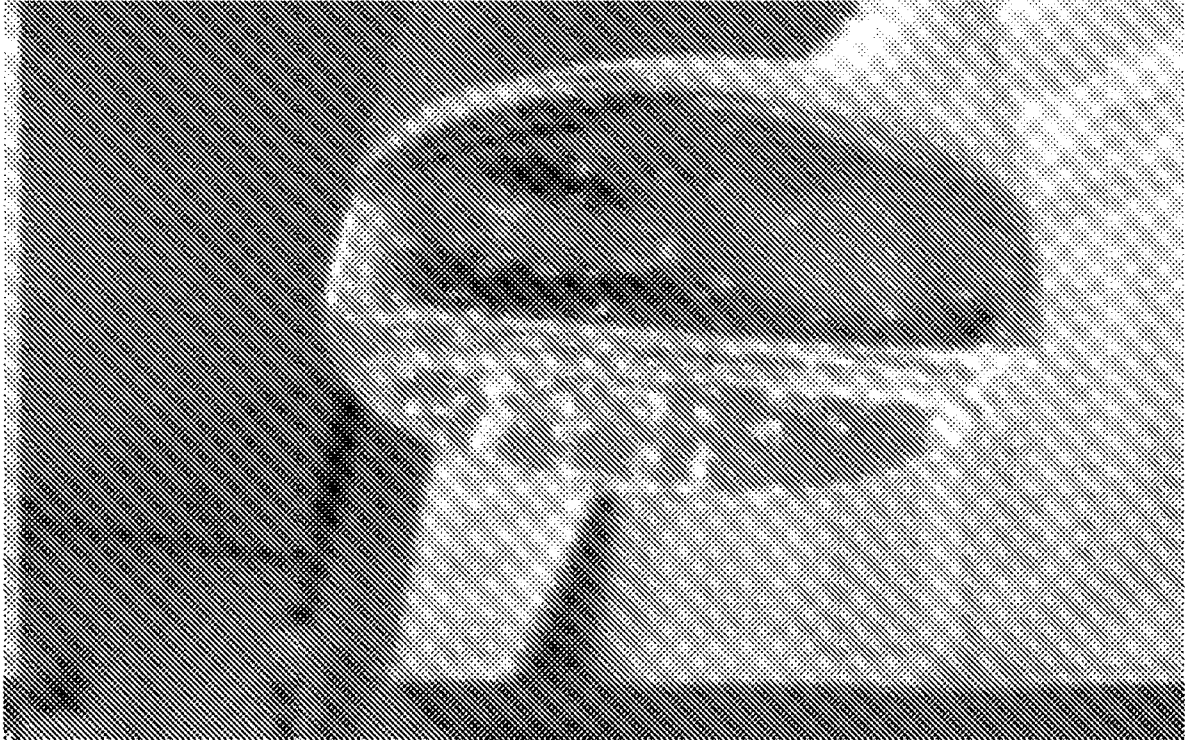


FIG. 2

