



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 419**

51 Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 411/06 (2006.01)

C07C 259/00 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04798099 .0**

96 Fecha de presentación : **26.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1687301**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.08.2006**

54

Título: **Tiaepotilonas para el tratamiento de afecciones cancerosas.**

30

Prioridad: **26.11.2003 DE 103 55 223**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2009

73

Titular/es: **LEIBNIZ-INSTITUT FÜR
PFLANZENBIOCHEMIE (IPB)
Weinberg 3
06120 Halle (Saale), DE**

72

Inventor/es: **Wessjohann, Ludger A.;
Eichelberger, Uwe y
Tran Thi Phoung, Thao**

74

Agente: **Mir Playa, Mireia**

ES 2 327 419 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

Tiaepotilonas para el tratamiento de afecciones cancerosas.

Las epotilonas (DE 4138042) son sustancias naturales con extraordinaria acción biológica, p. ej. como inhibidores de mitosis, agentes modificadores de microtúbulos, citotóxicos o fungicidas. En particular disponen de propiedades similares a las del paclitaxel y en cuanto a la actividad superan al paclitaxel (Taxol®) en algunos ensayos. Algunos derivados se encuentran actualmente en aplicación en estudios clínicos para el tratamiento de afecciones cancerosas (Nicolaou *et al.* Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2014-2045; Flörsheimer *et al.* Expert Opin. Ther. Patents 2001, 11, 951-968).

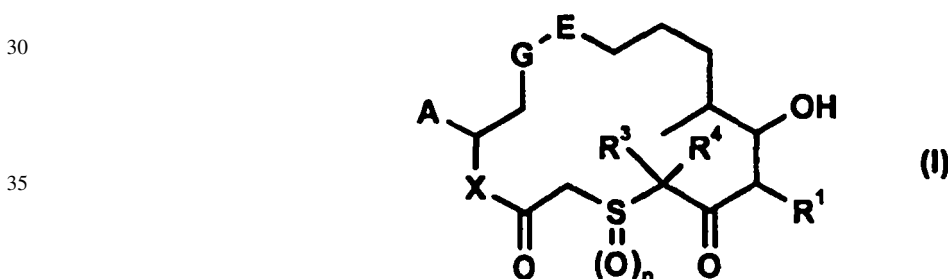
La solicitud de patente internacional WO 03/078411 se refiere a derivados de epotilona 3-ciano-sustituidos que presentan propiedades antiproliferativas, así como además a procedimientos de síntesis para su fabricación y a su uso en el tratamiento de afecciones tumorales.

La solicitud de patente alemana DE 198 20 599 A1 da a conocer asimismo varios derivados de epotilona modificados en la posición C3, así como su síntesis y su uso para la fabricación de fármacos y productos fitosanitarios.

Terasawa y Okada (Tetrahedron (1999) 33, 595-598) describen la transformación de anhídridos de ácido carboxílico con reactivos de Grignard dentro del marco de la fabricación de cetoésteres, produciéndose como producto intermedio de síntesis ácido (2-oxo-butilsulfanil)-acético.

Fue el objetivo de la presente invención el de aportar nuevos derivados tipo epotilona que presentasen un mejor perfil en cuanto a su potencial de desarrollo preclínico y clínico.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



donde

A es un residuo heteroalquilo, un residuo heterocicloalquilo, un residuo heteroalquilocicloalquilo, un residuo heteroarilo o un residuo heteroarilalquilo, y preferiblemente un residuo heteroarilalquilo o un residuo heteroarilo,

G-E está seleccionado de entre los grupos siguientes:



o es parte de un anillo de ciclopropilo dado el caso sustituido, donde el grupo metilo preferido puede estar también sustituido por otro grupo alquilo, siendo preferido el grupo $-(CH)=C(Me)-$,

n es igual a 0, 1 o 2,

R¹ es hidrógeno, un grupo C₁-C₄-alquilo o un grupo C₃-C₄-cicloalquilo, preferiblemente un grupo C₁-C₄-alquilo o un grupo C₃-C₄-cicloalquilo, y con particular preferencia un grupo metilo,

X es un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula NR², donde R² es un átomo de hidrógeno, OH, NH₂, NH(alquilo), N(alquilo)₂ o un residuo alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo, y

ES 2 327 419 T3

R³ y R⁴ son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo C₁-C₄-alquilo o juntamente parte de un grupo cicloalquilo con 3 o 4 átomos cíclicos, preferiblemente un grupo C₁-C₄-alquilo, y con particular preferencia metilo,

- 5 o una sal, un solvato o un hidrato farmacológicamente aceptable o una formulación farmacológicamente aceptable de los mismos.

El vocablo “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificado que presenta de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono, y con particular preferencia de 1 a 6 (es decir, 10 1, 2, 3, 4, 5 o 6) átomos de carbono, como p. ej. el grupo metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terbutilo, n-hexilo, 2,2-dimetilbutilo o n-octilo.

Los vocablos “alqueno” y “alquino” se refieren a grupos hidrocarburo al menos parcialmente insaturados de cadena recta o ramificados que presentan de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono, 15 y con particular preferencia de 2 a 6 (es decir, 2, 3, 4, 5 o 6) átomos de carbono, como p. ej. el grupo alilo, acetilenilo, propargilo, isoprenilo o hex-2-enilo.

El vocablo “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo, un grupo alqueno o un grupo alquino, como se ha definido anteriormente, en el que uno o varios (preferiblemente, 1, 2 o 3) átomos de carbono están sustituidos por un 20 átomo de oxígeno, nitrógeno, fósforo, boro o azufre (preferiblemente de oxígeno, azufre o nitrógeno), como p. ej. un grupo alquilo, como p. ej. metoxi o etoxi, o un grupo metoximetilo, nitrilo, metilcarboxialquiléster o 2,3-dioxietilo. El vocablo “heteroalquilo” se refiere además a un ácido carboxílico o a un grupo sacado de un ácido carboxílico, como p. ej. acilo, aciloxi, carboxialquilo, carboxialquiléster como p. ej. metilcarboxialquiléster, carboxialquilamida, 25 alcocarbonilo o alcocarbonilo.

La expresión “cicloalquilo” o “ciclo-” se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado que presenta uno o varios anillos (preferiblemente 1 o 2 anillos) que forman un esqueleto que contiene de 3 a 14 átomos de carbono, 30 y preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono, como p. ej. el grupo ciclopropilo, ciclohexilo, tetralina o ciclohex-2-enilo.

La expresión “heterocicloalquilo” o “heterociclo-” se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o varios (preferiblemente 1, 2 o 3) átomos de carbono están sustituidos por un átomo de oxígeno, 35 nitrógeno, fósforo o azufre (preferiblemente de oxígeno, azufre o nitrógeno), y puede corresponder por ejemplo al grupo piperidina, morfolina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, N-metilpiperacina o N-fenilpiperacina.

Los vocablos “alquilcicloalquilo” y “heteroalquilcicloalquilo” se refieren a grupos que de acuerdo con las definiciones anteriores contienen tanto grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo como grupos alquilo, alqueno, alquino 40 y/o heteroalquilo.

La expresión “arilo” o “ar-” se refiere a un grupo aromático que tiene uno o varios anillos, y preferiblemente 1 o 2, y es formado por un esqueleto que contiene de 5 a 14 átomos de carbono, y preferiblemente 5 o 6 a 10 átomos de 45 carbono, como p. ej. un grupo fenilo, naftilo, 2-, 3- o 4-metoxifenilo, 2-, 3- o 4-etoxifenilo, 4-carboxifenilalquilo o 4-hidroxifenilo.

El vocablo “heteroarilo” se refiere a un grupo arilo en el que uno o varios (preferiblemente 1, 2 o 3) átomos de carbono están sustituidos por un átomo de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre (preferiblemente de oxígeno, azufre o 50 nitrógeno), como p. ej. el grupo 4-piridilo, 2-imidazolilo, 3-pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiofeno e isoquinolinilo.

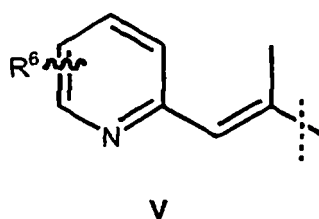
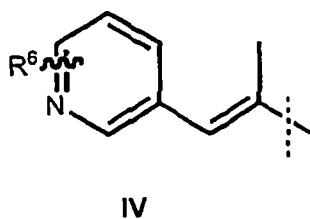
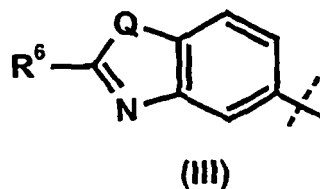
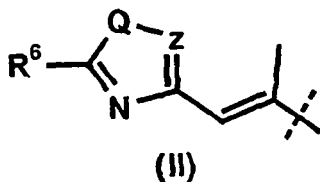
Los vocablos “aralquilo” y “heteroaralquilo” se refieren a grupos que de acuerdo con las definiciones anteriores contienen tanto grupos arilo o heteroarilo como grupos alquilo, alqueno, alquino y/o heteroalquilo y/o cicloalquilo 55 y/o heterocicloalquilo, como p. ej. el grupo tetrahydroisoquinolinilo, bencilo, 2- o 3-etilindolilo o 4-metilpiridino.

Los vocablos “alquilo”, “alqueno”, “alquino”, “heteroalquilo”, “cicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aralquilo” y “heteroaralquilo” engloban a los grupos insustituidos pero también a los respectivos 60 grupos en forma sustituida. Estos grupos sustituidos, identificados dado el caso mediante la expresión “dado el caso sustituido” se refieren a grupos en los que uno o varios átomos de hidrógeno (preferiblemente 1, 2 o 3, y en particular 1 o 2) de tales grupos están sustituidos por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o grupos OH, SH, NH o NO₂. Estos vocablos se refieren además a grupos que están sustituidos con grupos alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo insustituidos (tratándose preferiblemente 65 de grupos alquilo, alqueno, alquino y arilo) (es decir que uno o varios átomos de hidrógeno (preferiblemente 1, 2 o 3, y en particular 1 o 2) están sustituidos por estos grupos), siendo éstos como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) pueden debido a su sustitución contener uno o varios centros de quiralidad. La presente invención comprende por consiguiente tanto todos los enantiómeros puros como todos los diastómeros puros, 70 así como también sus mezclas en toda proporción de mezcla. Además quedan comprendidos por la presente invención también todos los isómeros cis/trans de los compuestos de fórmula general (I), así como mezclas de los mismos.

Son preferidos compuestos de fórmula (I) en los que A es un grupo de fórmula $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHR}^5$, $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CHR}^5$, $-\text{C}(\text{Cl})=\text{CHR}^5$ o $-\text{CH}=\text{CHR}^5$, donde R^5 es un residuo heteroarilo o un residuo heteroarilalquilo.

5 Son además preferidos compuestos de fórmula (I) en los que A presenta la fórmula general (II) a (V), y preferiblemente (II) o (III):



donde Q es un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula NR^7 , donde R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo C_1 - C_4 -alquilo o un grupo C_1 - C_4 -heteroalquilo, z es un átomo de nitrógeno o un grupo CH y R^6 es un grupo de fórmula OR^8 o NHR^8 , un grupo alquilo, alquenoilo, alquinilo o heteroalquilo (preferiblemente un grupo de fórmula CH_2OR^8 o CH_2NHR^8), donde R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo C_1 - C_4 -alquilo o un grupo C_1 - C_4 -heteroalquilo (preferiblemente un átomo de hidrógeno). Son preferidos los grupos (II), (III) y (V), y en particular el grupo (II). R^6 es preferiblemente un grupo alquilo, y en particular metilo.

Con particular preferencia, z es un grupo CH.

Son nuevamente preferidos compuestos de fórmula (I) donde Q es un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y en particular un átomo de azufre, preferiblemente en el grupo (II).

Son particularmente preferidos compuestos de fórmula (I) donde R^6 es un grupo de fórmula CH_3 , CH_2OH o CH_2NH_2 .

Preferiblemente además, R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_1 - C_4 -alquilo (y con particular preferencia un átomo de hidrógeno).

Son además preferidos compuestos de fórmula (I) donde X es un átomo de oxígeno.

R^1 es además preferiblemente un grupo metilo, etilo o propilo, y con particular preferencia un grupo metilo.

De nuevo preferiblemente, R^3 y R^4 son grupos metilo.

Son ejemplos de sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) sales (o sales mixtas) de ácidos minerales fisiológicamente aceptables tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico o sales de ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluolsulfónico, ácido láctico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido salicílico. Los compuestos de fórmula (I) pueden estar solvatizados, y en particular hidratados. La hidratación puede p. ej. producirse durante el proceso de fabricación o bien como consecuencia de la naturaleza higroscópica de los compuestos inicialmente anhidros de fórmula (I). Si los compuestos de fórmula (I) contienen átomos de C asimétricos, pueden estar en forma de compuestos aquirales, mezclas de diastómeros, mezclas de enantiómeros o compuestos ópticamente puros. Además quedan comprendidos por la presente invención también todos los isómeros cis/trans de los presentes compuestos de fórmula general (I), así como mezclas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen al menos un compuesto de fórmula (I) como sustancia activa y facultativamente sustancias portadoras y/o adyuvantes.

Las prodrogas (véase p. ej. R. B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, capítulo 8, pp. 361 y sig.), que son asimismo objeto de la presente invención, constan de un compuesto de fórmula (I) y al menos un grupo protector farmacológicamente aceptable que es disociado bajo condiciones fisiológicas, como p. ej. un grupo alcoxi, aralquilo, acilo o aciloxi, como p. ej. un grupo etoxi, benciloxi, acetilo o acetiloxi.

Queda asimismo dentro del marco de la presente invención el uso terapéutico de los compuestos de fórmula (I) y de sus sales, solvatos, hidratos, formulaciones y composiciones farmacéuticas farmacológicamente aceptables.

Es también objeto de la presente invención el uso de estas sustancias activas para la fabricación de fármacos para el tratamiento de afecciones cancerosas. Los compuestos de fórmula (I) son en general administrados usando los modos conocidos y aceptables, ya sea en solitario o bien en combinación con cualquier otro agente terapéutico. Tales agentes terapéuticamente útiles pueden ser administrados por una de las vías siguientes: por vía oral, p. ej. en forma de grageas, tabletas recubiertas, píldoras, semisólidos, cápsulas blandas o duras, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía parenteral, p. ej. en forma de solución inyectable; por vía rectal tal como en forma de supositorios; por inhalación, p. ej. en forma de formulación en polvo o spray, por vía transdérmica o intranasal. Para la fabricación de tales tabletas, píldoras, semisólidos, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura, el producto terapéuticamente útil puede ser mezclado con sustancias orgánicas o inorgánicas farmacológicamente inertes portadoras de fármacos, o sea que puede ser p. ej. mezclado con lactosa, sucrosa, glucosa, gelatina, malta, gel de sílice, almidón o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales, leche descremada en polvo y sustancias similares. Para la fabricación de cápsulas blandas pueden usarse sustancias portadoras de fármacos tales como p. ej. aceites vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos, cera, grasa o polioles. Para la fabricación de soluciones líquidas y jarabes pueden usarse sustancias portadoras de fármacos tales como p. ej. agua, alcoholes, solución salina acuosa, dextrosa acuosa, polioles, glicerina, aceites vegetales, petróleo o aceites animales o sintéticos. Para supositorios pueden usarse sustancias portadoras de fármacos tales como p. ej. aceites vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos, cera, grasa y polioles. Para formulaciones en forma de aerosol pueden usarse gases comprimidos que sean adecuados para esta finalidad, tales como p. ej. oxígeno, nitrógeno, gases nobles y dióxido de carbono. Los agentes farmacéuticamente útiles pueden también contener aditivos para la conservación y la estabilización, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, sales para la modificación de la presión osmótica, tampones, aditivos de revestimiento y antioxidantes.

Las combinaciones con otros agentes terapéuticos pueden comprender otras sustancias activas de las que se usan habitualmente para el tratamiento de afecciones cancerosas.

Para el tratamiento de afecciones cancerosas la dosis del compuesto biológicamente activo según la invención puede variar dentro de amplios límites y puede ser ajustada a las necesidades individuales. En general es adecuada una dosis de 1 μg a 100 mg/kg de peso corporal por día, siendo una dosis preferida la de 10 μg a 25 mg/kg por día. En los casos en los que ello sea lo adecuado, la dosis puede ser también inferior o superior a los valores anteriormente indicados.

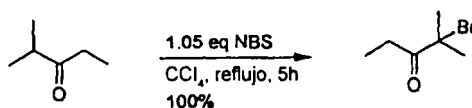
Ejemplos

La síntesis del “alcohol de la mitad norte” está descrita en el documento WO 0232844.

Elemento constituyente A (mitad sur)

A1)

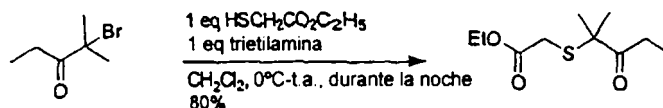
2-Bromo-2-metil-pentan-3-ona



2-Metil-3-pentanona (10 g, 100 mmoles) se disuelve en CCl_4 (50 ml) y se mezcla con NBS (NBS = N-bromosuccinimida) (18,7 g, 105 mmoles) y con una cantidad catalítica de AIBN (AIBN = 2,2-azoisobutironitrilo). La mezcla se tiene en agitación por espacio de 5 h a temperatura ambiente bajo irradiación con una fuente luminosa de 100 W. El sólido producido es separado por filtración y el filtrado es lavado con agua (2 x 20 ml), NaHCO_3 (1 x 20 ml) y de nuevo con agua (2 x 20 ml). Mediante secado con Na_2SO_4 y extracción del disolvente en vacío se obtiene el producto crudo en forma de aceite amarillo que es purificado mediante cromatografía en columna (PE : EE 25:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.13 (t, J =7.4 Hz, 3H), 1.87 (s, 6H), 2.85 (q, J =7.4 Hz, 2H)

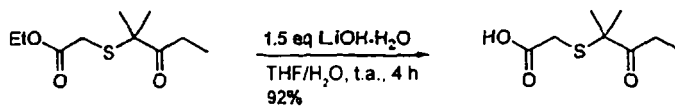
A2)

Éster de ácido (1,1-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-acético

A una solución de 2-bromo-2-metil-pentan-3-ona (A1) (3,5 g, 75 mmoles) en CH_2Cl_2 (400 ml) y NEt_3 (7,57 g, 10,42 ml, 75 mmoles) le es añadida lentamente gota a gota bajo agitación y a 0°C una solución de éster de ácido 2-mercaptoacético (9 g, 8,2 ml, 75 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 ml). Se efectúa agitación por espacio de 3 h a 0°C y por espacio de otras 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es lavada con agua (100 ml) y salmuera (brine) (100 ml) y secada con Na_2SO_4 , y el disolvente es extraído en vacío. El producto crudo es purificado mediante cromatografía en columna (PE : EE 25:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.06 (t, J =7.0 Hz, 3H), 1.15 (t, J =7.0 Hz, 3H), 1.44 (s, 6H), 2.74 (q, J =7.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 4.15 (q, J =7.42 Hz, 2H),

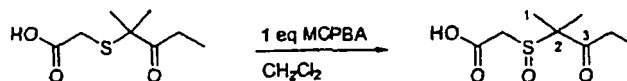
A3)

Ácido (1,1-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-acético

A una solución de éster de ácido (1,1-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-acético (A2) (18 g, 82 mmoles) en una mezcla de THF/ H_2O (400 ml 3:1) se le añade LiOH (6,88 g, 164 mmoles), y se tiene la mezcla en agitación por espacio de 4 h a temperatura ambiente. Se efectúa dilución con agua (100 ml) y se acidifica la mezcla a pH 2 con HCl . La fase acuosa se somete a extracción con Et_2O (2 x 100 ml) y las fases orgánicas purificadas se lavan con agua (100 ml), se secan con Na_2SO_4 y se concentran en vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (PE : EE 1:1 + 1% de ácido acético).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 1.05 (t, J =7.0 Hz, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.47 (s, 6H), 2.73 (q, J =7.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H)

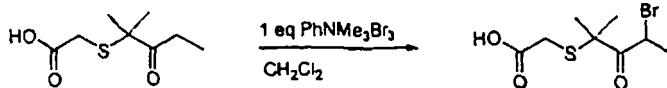
A4)

Ácido (2-metil-3-oxo-pentano-2-sulfonil)-acético (TPT 173)

A una solución de ácido (1,1-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-acético (A3) (0,25 g, 1,32 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añade ácido metacloroperbenzoico (0,23 g, 1,32 mmoles) y la mezcla se tiene en agitación a 0°C por espacio de 3 h. Se efectúa dilución con agua (5 ml), acidificación con ácido acético y extracción con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica es secada con Na_2SO_4 y el disolvente es extraído en vacío. El producto crudo es purificado mediante cromatografía en columna (PE : EE 1:1 + 1% de ácido acético).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ = 0.98-1.05 (m, 3H, CH_3 -5), 1.43, 1.48 (2 x s, 6H, CH_3 -1, 2- CH_3), 2.53-2.79 (m, 2H, CH_2 -4), 3.37, 3.54 (2 x d, 2H, SCH_2), 8.82 (bs, 1H, OH) $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ (206.26, 206.06), HRMS: calculado ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 229.0505, hallado 229.0510

A5)

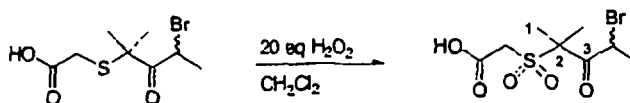
Ácido (3-bromo-1,1-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-acético (DUE 214)

A una solución de ácido (1,1-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-acético (A3) (0,3 g, 1,58 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añade $\text{PhNMe}_3+\text{Br}^-$ (0,62 g, 1,66 mmoles), y la mezcla se tiene en agitación por espacio de 20 min. a 0°C y por espacio de otros 60 min. a temperatura ambiente. Se efectúa adición de agua (20 ml) y extracción con Et_2O (3 x 30 ml), y se lava la fase orgánica con HCl (1N, 30 ml) y salmuera (30 ml). Mediante secado con Na_2SO_4 y eliminación del disolvente en vacío se obtiene el producto crudo, que es purificado mediante cromatografía en columna (PE : EE 1:1 + 1% de ácido acético).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.15, 1.64 (2 x s, 6H, 1-(CH_3)₂), 1.81 (d, 3H, CH_3 -4), 3.18 (dd, 2H, SCH_2), 5.07 (q, 1H, CH-3)

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrO}_3\text{S}$ (269.16, 267.98), HRMS: calculado ($\text{M}+\text{Na}$)+ 290.9661, hallado 290.9669

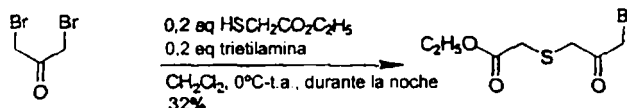
A6)

Ácido (4-bromo-2-metil-3-oxo-pentano-2-sulfonil)-acético (TPT 141_1)

A una solución de ácido (3-bromo-1,1-dimetil-2-oxobutilsulfanil)-acético (A5) (0,77 g, 2,9 mmoles) en ácido acético (6 ml) se le añade un 30% de H_2O_2 (1,91 g, 5,74 ml, 56 mmoles), y se tiene la mezcla en agitación por espacio de 4 h a temperatura ambiente. Se efectúa extracción con acetato de etilo (3 x 10 ml) y secado con Na_2SO_4 , y se extrae el disolvente en vacío. El producto crudo es purificado mediante cromatografía en columna (PE : EE 1:1 + 1% de ácido acético).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.77, 1.97 (2 x s, 6H, CH_3 -1, 2- CH_3), 1.80 (d, 3H, CH_3 -5), 4.03, 4.20 (2 x d, 2H, SO_2CH_2), 4.74 (bs, 1H, OH), 4.92 (q, 1H, CH-4) $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrO}_5\text{S}$ (301.15, 299.97), ESI-MS: ($\text{M}-\text{H}$) 299.03

A7)

Éster de ácido (2-oxo-propilsulfonil)-acético

Según la prescripción A2 se transforma un exceso de dibromoacetona (muy lacrimógena). El compuesto resultante es muy sensible a la hidrólisis y deberá almacenarse tan exento de agua como sea posible y a baja temperatura.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrO}_3\text{S}$ (254)-hallado 255 ($\text{M}+\text{H}$)

Elemento constituyente B (mitad norte)

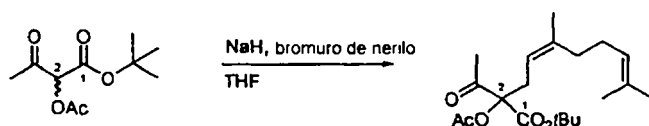
B1)

2-acetoxiacetoacetato de *ter*-butilo

A una suspensión de acetato sódico (30,76 g, 375 mmoles) en DMF (DMF = dimetilformamida) (250 ml) se le añade gota a gota 2-bromoacetoacetato de *ter*-butilo (59,27 g, 250 mmoles). Tras haber efectuado agitación por espacio de 90 minutos a temperatura ambiente se añade agua (415 ml) y se efectúa extracción con acetato de etilo (3 x 325 ml). Los extractos orgánicos reunidos son lavados con agua (3 x 325 ml) y salmuera (325 ml) y secados con Na₂SO₄, y se extrae el disolvente en vacío. El aceite resultante es purificado mediante destilación (a 12 mbares y 128°).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.22 (s, 3H, CH₃COO), 2.34 (s, 3H, CH₃CO), 5.41 (s, 1H, CH) ppm C₁₀H₁₆O₅ (216.23, 216.10), MS (CI): m/z (%) = 117 (19), 143 (12), 161 (100), 205 (43), 207 (12), 217 (18); HRMS: calculado (MH⁺) 217.1076, hallado 217.1046.

B2)

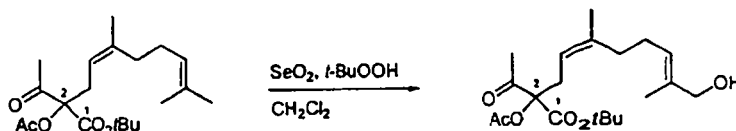
Éster *ter*-butílico de ácido *Z*-2-acetoxi-2-acetil-5,9-dimetil-deca-4,8-diénico

2-Acetoxiacetoacetato de *ter*-butilo (B1) (19,5 g, 90 mmoles) es añadido gota a gota a 0°C a una suspensión agitada de NaH (2,59 g, 108 mmoles) en THF (THF = tetrahidrofurano) (180 ml). Una vez concluido el desprendimiento de gas se añade asimismo gota a gota a 0°C bromuro de nerilo (19,6 g, 90 mmoles) y se agita la mezcla por espacio de otras 16 h a temperatura ambiente. Se efectúa dilución con Et₂O (750 ml), lavado con agua (3 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml) y secado con Na₂SO₄, y se elimina el disolvente en vacío. El producto crudo puede seguir siendo utilizado sin necesidad de efectuar adicionales pasos de purificación.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.60 (s, 3H, =C(CH₃)₃), 1.68 (s, 3H, =C(CH₃)₃), 1.70 (s, 3H, =C(CH₃)₃), 2.00-2.05 (m, 4H, CH₂-6, CH₂-7), 2.16 (s, 3H, CH₃COO), 2.31 (s, 3H, CH₃CO), 2.82-2.87 (m, 2H, CH₂-3), 5.00-5.09 (m, 2H, CH-4, CH-8) ppm.

MS (CI): m/z (%) = 353 (13) (MH⁺), 298 (21), 297 (100), 279 (14), 255 (10), 253 (13), 237 (27), 219 (20), 209 (65), 193 (10), 175 (6), 153 (7), 137 (16); HRMS: calculado (MH⁺) 353.2328, hallado 353.2324.

B3)

Éster *ter*-butílico de ácido (4*Z*,8*E*)-2-acetoxi-2-acetil-5,9-dimetil-10-hidroxi-deca-4,8-diénico

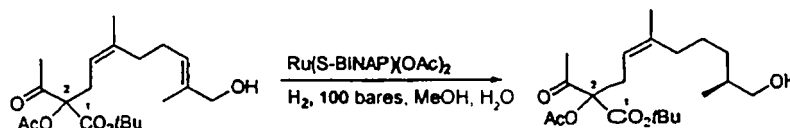
Dióxido de selenio en polvo (0,16 g, 1,42 mmoles) es puesto en suspensión en CH₂Cl₂ (50 ml) y se añade una solución de hidroperóxido de *ter*-butilo al 70% (10,2 g, 79,5 mmoles), y se agita la mezcla resultante por espacio de 30 min. a temperatura ambiente. A continuación de ello se añade B2 (10,0 g, 28,4 mmoles) y se efectúa agitación por espacio de otras 48 h a temperatura ambiente. Tras la concentración de la mezcla de reacción en vacío se añade toluol (50 ml) y se efectúa de nuevo concentración (eliminación de hidroperóxido de *ter*-butilo). Se repite 3 veces el proceso y se purifica el aceite obtenido mediante cromatografía rápida ("flash") (PE : EE 2:1).

ES 2 327 419 T3

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.66 (s, 3H, $=\text{C}_-(\text{CH}_3)$), 1.71 (s, 3H, $=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.90-2.15 (m, 4H, CH_2 -6, CH_2 -7), 2.15 (s, 3H, CH_3COO), 2.31 (s, 3H, CH_3CO), 2.85-2.88 (m, 2H, CH_2 -3), 3.99 (s, 2H, CH_2 -10), 5.02 (m, 1H, CH-4), 5.38 (m, 1H, CH-8) ppm. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (368.46, 368.22), MS (CI): m/z (%) = 369 (6) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 329 (6), 311 (26), 295 (100), 271 (11), 253 (24), 235 (14), 203 (10), 169 (9), 135 (10); HRMS: calculado (MH^+) 369.2277, hallado 369.2288.

B4)

Éster ter-butílico de ácido Z-(9*S*)-2-acetoxi-2-acetil-5,9-dimetil-10-hidroxi-deca-4-énico

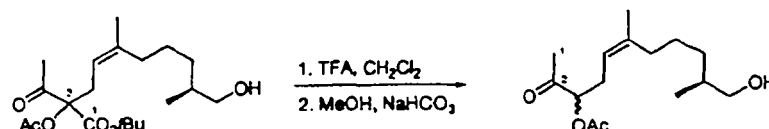


Se disuelve B3 (7,94 g, 21,6 mmoles) en una mezcla de metanol absoluto (15,0 ml) y agua (750 μl). Se desgasifica la mezcla y se añade $\text{Ru}(\text{S-BINAP})(\text{OAc})_2$ (185 mg, 1% molar). La mezcla de reacción se pasa a una autoclave con agitador y se efectúan 5 barridos con hidrogeno, y se pone al aparato por espacio de 22 h y bajo agitación bajo una presión de hidrógeno de 100 bares. Se retira la sobrepresión y se concentra la mezcla en vacío. El aceite pardo obtenido es purificado mediante cromatografía rápida (PE : EE 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (d, 3H, J = 6.4 Hz, 9- CH_3), 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.68 (s, 3H, 5- CH_3), 1.0-2.06 (m, 7H, CH_2 -6,7,8, CH-9), 2.15 (s, 3H, CH_3COO), 2.31 (s, 3H, CH_3CO), 2.84-2.88 (m, 2H, CH_2 -3), 3.41 (dd, AB, J_1 = 10.5 Hz, J_2 = 6.3 Hz, 1H, CH_2 -10), 3.49 (dd, AB, J_1 = 10.5 Hz, J_2 = 5.9 Hz, 1H, CH_2 -10), 5.00 (t, 1H, CH-4) ppm. $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (370.48, 370.24), MS (CI) : m/z (%) = 369 (6) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS: calculado (MH^+) 371.2433, hallado 371.2420

B5)

Z-(10*S*)-3-Acetoxi-11-hidroxi-6,10-dimetil-5-undecen-2-ona

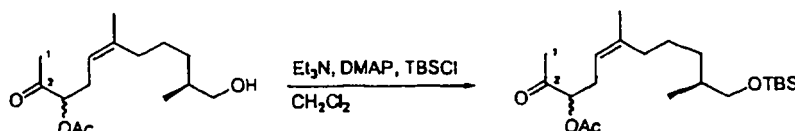


Se disuelve B4 (1,03 g, 2,79 mmoles) en CH_2Cl_2 (28 ml) y se añade TFA (TFA = ácido trifluoroacético) (2,80 ml). Tras agitación por espacio de 2 horas se concentra la mezcla en vacío y se absorbe el aceite obtenido en metanol (28 ml). Se añade NaHCO_3 (5,6 ml) y se agita la suspensión por espacio de 140 min. a temperatura ambiente. Mediante dilución con Et_2O (200 ml), lavado con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), secado con Na_2SO_4 y concentración en vacío se obtiene el producto crudo. Se efectúa purificación mediante cromatografía en columna (PE : EE 3:2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 0.92 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 10- CH_3), 1.00-1.20 (m, 1H), 1.30-1.50 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (s, 3H, CH_3 -6), 2.01 (m, 2H), 2.14, 2.16 (2 x s, 6H, CH_3 -1, CH_3COO) 2.48 (m, 2H, CH_2 -4), 3.46 (m, 2H, CH_2 -11), 4.98 (m, 1H, CH_3 -3), 5.11 (m, 1H, CH_3 -5) ppm. $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (270.36, 270.18), MS (ESI-MS): m/z (%) = 563.3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 293.0 (54) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 271.1 (7) $[\text{M}+\text{H}]^+$

B6)

Z-(10*S*)-3-Acetoxi-11-ter-butildimetilsililoxi-6,10-dimetil-5-undecen-2-ona



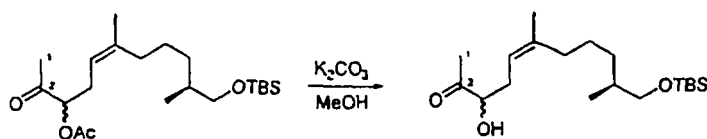
ES 2 327 419 T3

Se disuelve B5 (528 g, 1,95 mmoles) en CH_2Cl_2 absoluto (10,0 ml). Una vez realizada la adición se trietilamina (541 μl , 3,90 mmoles) y DMAP (DMAP = dimetilaminopiridina) (12 mg, 0,10 mmoles) se enfría la mezcla de reacción hasta 0°C y se añade TBDMSCl (TBDMSCl = cloruro de t-butildimetilsililo) (368 mg, 2,44 mmoles). Se efectúa agitación durante la noche y se añade metanol (460 μl) y se efectúa agitación por espacio de otros 30 min. Tras haber retirado el disolvente en vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía rápida (PE : EE 10:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.02 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.83 (d, 3H, J = 6.4 Hz, 10- CH_3), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.94-1.07 (m, 1H), 1.20-1.42 (m, 3H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.66 (s, 3H, 6- CH_3), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.10, 2.12 (2 x s, 6H, CH_3 -1, CH_3COO), 2.38-2.47 (m, 2H, CH_2 -4), 3.33 (dd, 1H, J = 9.8 Hz, J = 6.4 Hz, CH_2 -11), 3.39 (dd, 1H, J = 10 Hz, J = 6.0 Hz, CH_2 -11), 4.94 (t, 1H, J = 6.4 Hz, CH -3), 5.03-5.07 (m, 1H, CH -5) ppm. $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ (384.63, 384.27), MS (CI): m/z (%) = 385 (13) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 327 (13), 267 (26), 253 (6), 193 (40), 175 (62), 117 (100). HRMS: calculado (MH^+) 385.2774, hallado 385.2785

B7)

Z-(10S)-11-(ter-butildimetilsililo)-3-hidroxi-6,10-dimetil-5-undecen-2-ona

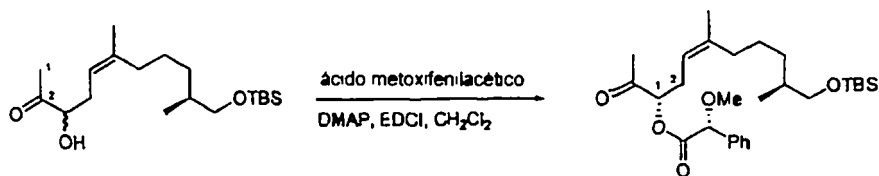


Se disuelve B6 (1,94 g, 5,05 mmoles) en metanol (20,0 ml) y se añade una solución saturada de K_2CO_3 (400 μl). Tras haber efectuado agitación por espacio de 10 minutos a temperatura ambiente, se añade salmuera (30 ml) y se efectúa extracción con Et_2O (5 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera (50 ml), se secan con Na_2SO_4 y se concentran en vacío. El producto crudo obtenido es purificado mediante cromatografía rápida (PE : EE 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (d, 3H, J = 6.4 Hz, 10- CH_3), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.00-1.65 (m, 5H, CH_2 -8, 9, CH -10), 1.70 (s, 3H, 6- CH_3), 1.96-2.04 (m, 2H, CH_2 -7), 2.19 (s, 3H, CH_3 -1), 2.34-2.41, 2.52-2.58 (2 x m, 2H, CH_2 -4), 3.30-3.44 (m, 2H, CH_2 -11), 4.19-4.23 (m, 1H, CH -3), 5.08-5.11 (m, 1H, CH -5) ppm. $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ (342.59, 342.26), HRMS: calculado 342.2590, hallado 342.2583

B8)

Éster Z-(1S,8S)-1-acetil-9-(ter-butildimetilsililo)-4,8-dimetilnon-3-enílico de ácido (R)- α -metoxifenilacético

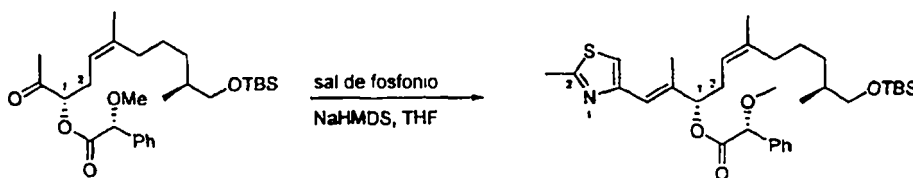


A una solución de B7 (2,41 g, 7,04 mmoles), ácido (R)- α -metoxifenilacético (1,28 g, 7,75 mmoles) y DMAP (86 mg, 0,70 mmoles) en CH_2Cl_2 (72,0 ml) se le añade EDCI (2,70 g, 14,09 mmoles) y la mezcla obtenida se tiene en agitación por espacio de 2 h a temperatura ambiente. Se efectúa dilución con Et_2O (250 ml) y lavado con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 . Mediante concentración del disolvente en vacío y subsiguiente cromatografía en columna (PE : EE 10:1) se obtiene el producto.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.01 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.83 (d, 3H, J = 6.8 Hz, 8- CH_3), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.92-1.62 (m, 5H, CH_2 -6, 7, CH -8), 1.63 (s, 3H, 4- CH_3), 1.76 (s, 3H, CH_3CO), 1.84-2.01 (m, 2H, CH_2 -5), 2.34-2.50 (m, 2H, CH_2 -2), 3.35 (dd, 1H, J = 9.7 Hz, J = 6.4 Hz, CH_2 -9), 3.39 (dd, 1H, J = 9.8 Hz, J = 6.1 Hz, CH_2 -9), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 4.79 (s, 1H, CHOCH_3), 4.93-5.30 (m, 2H, CH -1, 3), 7.35-7.49 (m, 5H, phenyl-CH) ppm. $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$ (490.75, 490.31), HRMS: calculado 490.3115, hallado 490.3107

B9)

Éster *Z*-(1*S*,8*S*)-9-(*ter*-butildimetilsililoxi)-4,8-dimetil-1-[*E*-1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)-vinil]-non-3-enílico de ácido (*R*)- α -metoxifenilacético



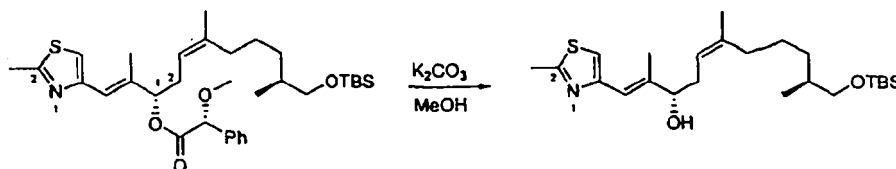
Una solución de cloruro de tributil-(2-metiltiazol-4-ilmetil)-fosfonio (1,02 g, 2,92 mmoles) en THF absoluto (19,0 ml) es enfriada hasta -78°C y se añade gota a gota NaHMDS (2M en THF, 1,56 ml, 3,12 mmoles). Tras agitación por espacio de 10 minutos se añade una solución de B8 (1,19 g, 2,43 mmoles) en THF absoluto (8,0 ml) y se efectúa agitación por espacio de 60 min. a -78°C .

La mezcla de reacción se somete a extinción con NH_4Cl (45 ml) y a extracción con Et_2O (5 x 25 ml). Las fases orgánicas reunidas son lavadas con agua (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 50 ml) y secadas con Na_2SO_4 , y se extrae el disolvente en vacío. El producto crudo es purificado mediante cromatografía rápida (PE : EE 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.02 (s, 6H, Si $(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, 8- CH_3), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.95-2.05 (m, 7H), 1.51 (s, 3H, 4- CH_3), 2.05 (s, 3H), 2.29 (t, 2H, $J=7.2$ Hz, CH_2 -2), 2.70 (s, 3H, SCCH_3), 3.30-3.46 (m, 2H, CH_2 -9), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 4.75-4.80 (m, 1H, CH -1), 4.78 (s, 1H, CHOCH_3), 5.25 (t, 1H, $J=6.6$ Hz, CH -3), 6.48 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.43-7.46 (m, 2H) ppm. $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_4\text{Si}$ (585.91, 585.33), HRMS : calculado (MH^+) 586.3390, hallado 586.3381

B10)

(1*E*,5*Z*,3*S*,10*S*)-11-(*ter*-butildimetilsililoxi)-2,6,10-trimetil-1-(2-metiltiazol-4-il)-undeca-1,5-dien-3-ol

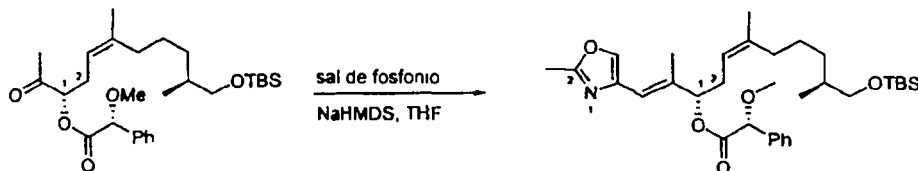


A una solución de B9 (0,59 g, 1,00 mmoles) en metanol (10,0 ml) se le añade K_2CO_3 sólido (0,28 g, 2,00 mmoles), y la mezcla resultante se tiene en agitación por espacio de 90 min. a temperatura ambiente. El disolvente es extraído en vacío y el residuo es absorbido en acetato de etilo (40 ml). Se efectúa lavado con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml), secado con Na_2SO_4 y concentración en vacío. El producto crudo es purificado mediante cromatografía rápida (PE : EE 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.03 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, 10- CH_3), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.00-1.65 (m, 5H), 1.71 (s, 3H, 6- CH_3), 1.84 (d, 1H, OH), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.05 (s, 3H, 2- CH_3), 2.35 (m, 2H, CH_2 -4), 2.71 (s, 3H, SCCH_3), 3.35 (dd, $J=9.7$ Hz, $J=6.5$ Hz, 1H, CH_2 -11), 3.44 (dd, $J=9.7$ Hz, $J=5.9$ Hz, 1H, CH_2 -11), 4.13 (m, 1H, CH -3), 5.16 (m, 1H, CH -5), 6.56 (s, 1H, CH -1), 6.94 (s, 1H, CHS) ppm. MS (CI): m/z (%) = 438 (13) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 420 (27), 396 (4), 380 (12), 364 (4), 259 (27), 213 (100). $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{NO}_2\text{Si}$ (437.75, 437.28), HRMS: calculado ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 460.268, hallado 460.2676.

B11)

Éster *Z*-(1*S*,8*S*)-9-(*ter*-butildimetilsililoxi)-4,8-dimetil-1-[(1*E*)-1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)-vinil]-non-3-enílico de ácido (*R*)- α -metoxifenilacético

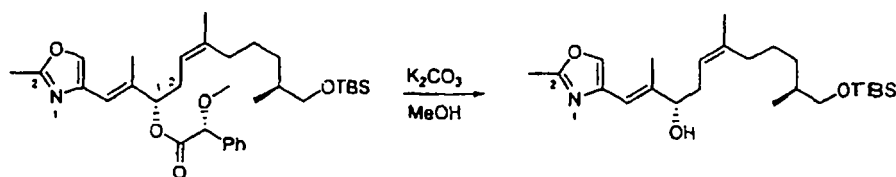


Una solución de bromuro de tributil-(2-metiloxazol-4-ilmetil)-fosfonio (0,43 g, 1,12 mmoles) en THF absoluto (10 ml) es enfriada hasta -78°C, y se añade gota a gota NaHMDS (2M en THF, 0,64 ml, 1,12 mmoles). Tras agitación por espacio de 10 minutos se añade una solución de B8 (0,48 g, 0,97 mmoles) en THF absoluto (4 ml) y se efectúa agitación por espacio de 120 min. a -78°C. La mezcla de reacción es sometida a extinción con NE₄Cl (10 ml) y a extracción con Et₂O (5 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas son lavadas con agua (3 x 15 ml) y salmuera (1 x 20 ml) y secadas con Na₂SO₄, y se extrae el disolvente el vacío. El producto crudo es purificado mediante cromatografía rápida (PE : EE 4:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.83 (d, 3H, 8-CH₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.93-1.92 (m, 7H), 1.58 (s, 3H, 4-CH₃), 1.91 (s, 3H), 2.25 (t, 2H, CH₂-2), 2.45 (s, 3H, NCCH₃), 3.32-3.39 (m, 2H, CH₂-9), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 4.72 (t, 1H, CH-1), 4.77 (s, 1H), 5.23 (t, 1H, CH-3), 6.23 (s, 1H), 7.26-7.46 (m, 5H), 7.44 (s, 1H) ppm.

B12)

(1*E*,5*Z*,3*S*,10*S*)-11-(*ter*-butildimetilsililoxi)-2,6,10-trimetil-1-(2-metiloxazol-4-il)-undeca-1,5-dien-3-ol



A una solución de B9 (0,2 g, 0,35 mmoles) en metanol (10,0 ml) se le añade K₂CO₃ sólido (95 mg), y la mezcla obtenida se tiene en agitación por espacio de 2,5 h a temperatura ambiente. Se extrae el disolvente en vacío y se absorbe el residuo en acetato de etilo (40 ml). Se efectúa lavado con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml), secado con Na₂SO₄ y concentración en vacío. El producto crudo es purificado mediante cromatografía rápida (PE : EE 3:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.84 (d, 3H, 10-CH₃), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.29-1.70 (m, 5H), 1.67 (s, 3H, 6-CH₃), 1.89 (s, 3H, 2-CH₃), 1.97-2.01 (m, 2H, CH₂-7), 2.27-2.31 (m, 2H, CH₂-4), 2.42 (s, 3H, NCCH₃), 3.32 (dd, 1H, CH₂-11), 3.40 (dd, 1H, CH₂-11), 4.05-4.13 (m, 1H, CH-3), 5.10 (t, 1H, CH-5), 6.26 (s, 1H, CH-1), 7.44 (s, 1H, OCH) ppm.

C₂₄H₄₃NC₃Si (421.69, 421.30), HRMS: calculado (M+Na)⁺ 444.2904, hallado 444.2904

B13)

Éster (3*Z*,8*E*,1*S*)-9-(*ter*-butildimetilsililoxi)-4,8-dimetil-1-[(1*E*)-1-metil-2-(6-metil-piridin-2-il)-vinil]-non-3,7-dienílico de ácido (*R*)- α -metoxifenilacético



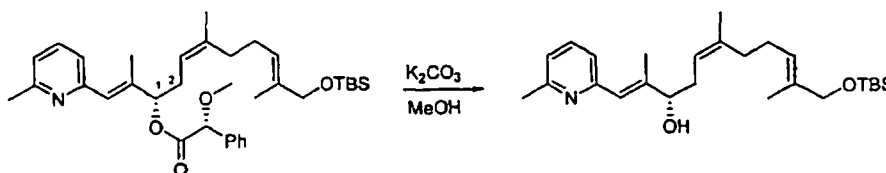
ES 2 327 419 T3

Una solución de cloruro de tributil-(6-metilpiridin-2-ilmetil)-fosfonio (1,3 g, 3,78 mmoles) en THF absoluto (20 ml) es enfriada hasta -78°C y se añade gota a gota NaHMDS (2M en THF, 0,75, 2,04 ml, 4,1 mmoles). Tras agitación por espacio de 10 minutos se añade una solución de B8 (1,59 g, 3,15 mmoles) en THF absoluto (5 ml) y se efectúa agitación por espacio de 3 h a -78°C. La mezcla de reacción es sometida a extinción con NH₄Cl (50 ml) y a extracción con Et₂O (5 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas son lavadas con agua (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 50 ml) y secadas con Na₂SO₄, y se retira el disolvente en vacío. El producto crudo es purificado mediante cromatografía rápida (PE : EE 8:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.83 (d, 3H, 8-CH₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.93-1.92 (m, 7H), 1.58 (s, 3H, 4-CH₃), 1.91 (s, 3H), 2.25 (t, 2H, CH₂-2), 2.45 (s, 3H, NCCH₃), 3.32-3.39 (m, 2H, CH₂-9), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 4.72 (t, 1H, CH-1), 4.77 (s, 1H), 5.23 (t, 1H, CH-3), 6.23 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, CH_{pyr}), 7.06 (d, 1H, CH_{pyr}), 7.22-7.58 (m, 6H), ppm.

B14)

(1E,5Z,9E,3S)-11-(*ter*-butildimetilsililoxi)-2,6,10-trimetil-1-(6-metil-piridin-2-il)-undeca-1,5,9-trien-3-ol



A una solución de B9 (0,55 g, 0,96 moles) en metanol (12 ml) se le añade K₂CO₃ sólido (0,26 g, 1,91 mmoles), y la mezcla obtenida se tiene en agitación por espacio de 2,5 h a temperatura ambiente. El disolvente es extraído en vacío y el residuo es absorbido en acetato de etilo (40 ml). Se efectúa lavado con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml), secado con Na₂SO₄ y concentración en vacío. El producto crudo es purificado mediante cromatografía rápida (PE : EE 2,5:1).

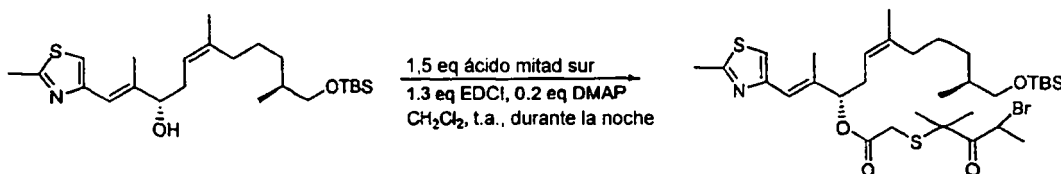
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.46-2.18 (m, 4H), 1.61 (s, 3H, 10-CH₃), 1.75 (s, 3H, 6-CH₃), 2.05 (s, 3H, 2-CH₃), 2.36-2.40 (m, 2H, CH₂-4), 2.56 (s, 3H, NCCH₃), 4.01 (s, 2H, CH₂-11), 4.17 (t, 1H, CH-3), 5.22 (t, 1H, CH-5), 5.40 (t, 1H, CH-9), 6.59 (s, 1H, CH-1), 6.97 (d, 1H, CH-5_{pyr}), 7.07 (d, 1H, CH-3_{pyr}), 7.54 (d, 1H, CH-4_{pyr}).

C₂₆H₄₃NO₂Si (429.31, 429.71), HRMS: calculado, (M+H)⁺ 430.3163 hallado 430.3130

C (reticulaciones combinatorias de A-B)

C1)

Éster (3Z,1S,8S)-9-(*ter*-butil-dimetil-sililoxi)-4,8-dimetil-1-[E-1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)-vinil]-non-3-enílico de ácido (3-bromo-1,1-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-acético



Ácido (3-bromo-1,1-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-acético (A5) (0,1 g, 0,37 mmoles), (1E,5Z,3S,10S)-11-(*ter*-butildimetilsililoxi)-2,6,10-trimetil-1-(2-metiltiazol-4-il)-undeca-1,5-dien-3-ol (B10) (0,11 g, 0,25 mmoles) y DMAP (6 mg, 0,049 mmoles) se disuelven en CH₂Cl₂ (4 ml) y la solución se enfría hasta 0°C. Se añade EDCI (0,06 g, 0,32 mmoles) y tras haber efectuado agitación por espacio de 10 minutos se retira el baño de hielo y se sigue agitando la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Mediante dilución con Et₂O (100 ml), lavado con solución semiconcentrada de NaCl (40 ml) y salmuera (40 ml), secado con Na₂SO₄ y eliminación del disolvente en vacío se obtiene el producto crudo. El mismo es purificado mediante cromatografía rápida (PE : EE 5:1).

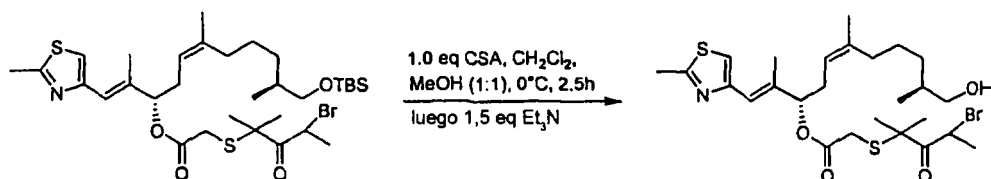
ES 2 327 419 T3

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.83 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.94-1.58 (m, 5H), 1.44 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.60 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.63 (s, 3H), 1.74* (2 x d, 3H, J=6.6 Hz, CHBrCH₃), 1.96 (t, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.29-2.47 (m, 2H), 2.67 (s, 3H, SCCH₃), 2.99 (d, 1H, J=15.4 Hz, SCH₂), 3.11, 3.12* (2 x d, 1H, J=15.4 Hz, SCH₂), 3.32 (d, 1H, J=6.6 Hz, J=9.7 Hz CH₂O), 3.40 (d, 1H, J=6.6 Hz, J=9.7 Hz CH₂O), 5.00 (t, 1H), 5.06 (2 x q, 1H, CHBr), 5.13-5.24 (m, 1H, OCH), 6.46 (s, 1H), 6.92, 6.93* (2 x s, 1H, CHS) ppm. (*segundo diastómero)

C₃₂H₅₄BrNO₄S₂Si (688.89, 687.24), MS (CI): m/z (%) = 802 (0.9) [M+H]⁺, 800 (0.6) [M+H]⁺, 420 (75), 168 (100). HRMS: calculado (M+Na) 824.3557, hallado 824.3568

C2)

Éster (3Z,1S,8S)-9-hidroxi-4,8-dimetil-1-[E-1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-non-3-enílico de ácido (3-bromo-1,1-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-acético

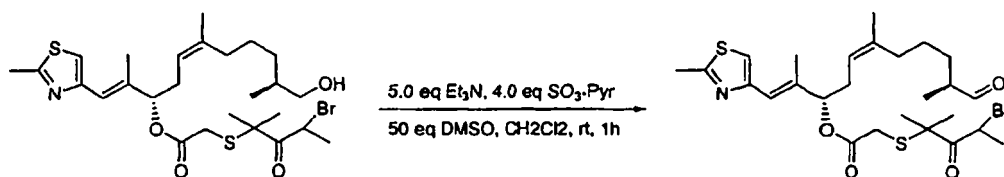


(137 mg, 0,19 mmoles) se disuelve en una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂ y MeOH (5 ml), y a 0°C se añade CSA (46 mg, 0,19 mmoles). La mezcla de reacción se agita por espacio de 2,5 h a 0°C y a continuación se añade trietilamina (42 µl, 0,29 mmoles). Los disolventes son extraídos en vacío y el aceite obtenido es purificado mediante cromatografía rápida (PE : EE 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H, CHCH₃), 0.83-1.61 (m, 5H), 1.46 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.62 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.66 (s, 3H), 1.76* (2 x d, 3H, J=6.0 Hz, CHBrCH₃), 2.00 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.05 (s, 3H), 2.09-2.24 (bs, 1H, OH), 2.30-2.54 (m, 2H), 2.69 (s, 3H, SCCH₃), 3.02 (d, 1H, J=14.8 Hz, SCH₂), 3.12, 3.16* (2 x d, 1H, J=6.0 Hz, SCH₂), 3.41 (d, 1H, J=6.2 Hz, J=10.6 Hz CH₂O), 3.47 (d, 1H, J=6.2 Hz, J=10.6 Hz CH₂O), 5.04 (t, 1H), 5.08* (2 x q, 1H, CHBr), 5.17-5.25 (m, 1H, OCH), 6.46 (s, 1H), 6.92, 6.93* (2 x s, 1H, CHS) ppm. (*segundo diastómero) HRMS: calculado (M+Na) 596.1478, hallado 596.1474

C3)

Éster (3Z,1S,8S)-4,8-dimetil-1-[E-1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-9-oxo-non-3-enílico de ácido (3-bromo-1,1-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-acético



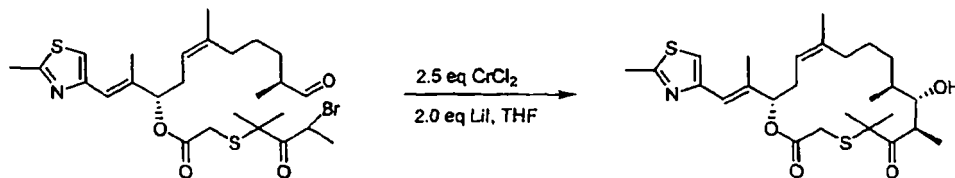
C2 (97 mg, 0,17 mmoles) es disuelto con trietilamina (85 mg, 0,84 mmoles) y DMSO (0,66 g, 0,6 ml, 8,43 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml). A 0°C se añade complejo de SO₃-piridina (107 mg, 0,67 mmoles) y se agita la mezcla bajo argón por espacio de 20 min. a 0°C y por espacio de otros 30 min. a temperatura ambiente. Se efectúa dilución con Et₂O (100 ml), lavado con H₂O (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), secado con Na₂SO₄ y concentración en vacío. El producto crudo es purificado mediante cromatografía rápida (PE : EE 4:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (d, 3H), 1.20-1.65 (m, 7H), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.22-2.46 (m, 2H), 2.63 (s, 3H, SCCH₃), 2.94-3.11 (m, 2H, SCH₂), 4.99-5.03 (m, 2H), 5.13-5.17 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.90 (s, 1H, CHS), 9.54 (s, 1H) ppm. HRMS: calculado (M+Na) 594.1318, hallado 594.1329

ES 2 327 419 T3

C4)

(7R,8R,9S,13Z)-8-hidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[(1E)-1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-1-oxa-4-tiaciclohexadec-13-en-2,6-diona



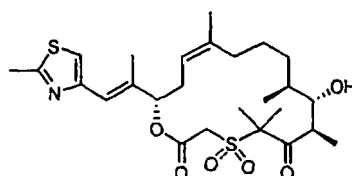
Una solución de C3 (97 mg, 0,17 mmoles) en THF (10 ml) es añadida gota a gota mediante bomba de jeringa a una suspensión de CrCl_2 (52 mg, 0,42 mmoles) y LiI (45 mg, 0,34 mmoles) en THF (15 ml) a lo largo de un periodo de tiempo de 80 min. Una vez efectuada la adición se sigue agitando por espacio de 30 min. y a continuación se efectúa extinción con NH_4Cl (10 ml). Se efectúa extracción con Et_2O (3 x 20 ml), lavado con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y secado con Na_2SO_4 . El disolvente es extraído en vacío y el aceite obtenido es purificado mediante cromatografía rápida (PE : EE 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ = 1.01 (d, 3H, 9- CH_3), 1.17 (d, 3H, 7- CH_3), 1.25-1.81 (m, 7H), 1.42, 1.69 (2 x s, 6H, 5-(CH_3)₂), 2.11 (s, 3H, 1'- CH_3), 2.04-2.19 (m, 2H, 15- CH_2), 2.31-2.37 (m, 1H, CH-9), 2.70 (s, 3H, NCCH_3), 3.11, 3.25 (2 x d, 2H, CH_2 -3), 3.41-3.46 (m, 1H, CH-7), 3.77-3.79 (m, 1H, CH-8), 5.12 (dd, 1H, CH-14), 5.18 (dd, 1H, CH-16), 6.54 (s, 1H), 7.26 (s, 1H, CHS) ppm.

$\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{S}_2$ (493.72, 493.23), HRMS: calculado ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 516.2212, hallado 516.2212

C5)

(7R,8R,9S,13Z)-8-hidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[(1E)-1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,4-dioxo-1-oxa-4-tia-ciclohexadec-13-en-2,6-diona



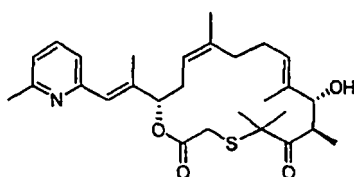
Se fabricó C5 por la misma vía como para C4 (pasos C1-C3 y macrociclización C4), pero partiendo del elemento constituyente de la mitad sur A6.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ = 0.99 (d, 3H, 9- CH_3), 1.21 (d, 3H, 7- CH_3), 1.27-1.88 (m, 7H), 1.57, 1.59 (2 x s, 6H, 5-(CH_3)₂), 1.83 (s, 3H, 13- CH_3), 2.10-2.41 (m, 3H, CH-15, CH-9), 2.13 (s, 3H, 1'- CH_3), 2.77 (s, 3H, NCCH_3), 3.56-3.58 (m, 1H, CH-7), 3.73-3.76 (m, 1H, CH-8), 3.88-3.98 (2 x d, 2H, CH_2 -3), 5.00-5.06 (m, 1H, CH-14), 5.12-5.18 (m, 1H, CH-16), 6.62 (s, 1H), 7.02-7.05 (s, 1H, CHS) ppm.

$\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{S}_2$ (525.72, 525.22), HRMS: calculado ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 548.2108, hallado 548.2108

C6)

(7R,8R,9E,13Z)-8-hidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[(1E)-1-metil-2-(6-metil-piridin-2-il)-vinil]-1-oxa-4-tia-ciclohexadec-9,13-dien-2,6-diona



ES 2 327 419 T3

Se fabricó C6 por la misma vía como para C4 (pasos C1-C3 y macrociclización C4), pero partiendo del elemento constituyente de la mitad norte B14.

$C_{28}H_{39}NO_4S$ (485.68, 485.26), HRMS: calculado $(M+H)^+$ 486.2671, hallado 486.26668

C7)

Oxidación de 3-tia-epotilona D (mezcla de óxidos de 3-tiaepotilona B, entre otros 3-tiaepotilona B, -sulfóxido, -sulfona)

0,5 mg de 3-tiaepotilona D fueron tratados con un exceso de una solución de dimetildioxirano (aproximadamente al 1% en acetona) hasta haber sido transformado todo el educto. Tras medición por espectrometría de masas se extrae el disolvente en vacío.

$C_{26}H_{39}NO_5S_2$ (509.7), MS: calculado $(M+H)^+$ m/z = 510, hallado 510

D)

Datos biológicos (ejemplos)

Ensayo de proliferación G150: Fosfatasa ácida, tiempo de incubación 5 días, IC-50 (μM) (Anal. Biochem. 241 (1996) 103).

Derivado	Carga/comentario	MCF7 (cáncer de mama)	Fibroblastos de ratón L 929	Cáncer de pulmón A 549
MC54690 (C4)	3-Tia-epotilona	0,045	0,274	0,009
MC54774 (C7)	3-Tia-epo D (oxidada)	0,073	0,051	0,008
MC54849	Tipo D5...	0,531*	-	-
MC54847	... 6,7-diaistómero	> 10*	-	-
MC54848	... 6,7-diaistómero	> 10*	-	-
MC-C5	3-Sulfon-Epo D	> 10		
Taxol	Referencia	0,003	0,270	0,006
* 4 días de incubación				

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias que cita el solicitante se aporta solamente en calidad de información para el lector y no forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha procedido con gran esmero al compilar las referencias, no puede excluirse la posibilidad de que se hayan producido errores u omisiones, y la OEP se exime de toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

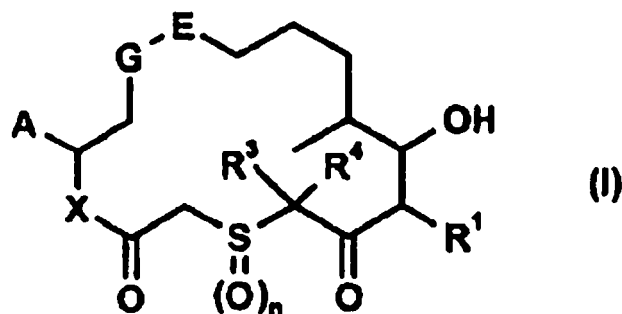
- DE 4138042 [0001]
- DE 19820599 A [0003]
- WO 03078411 A [0002]
- WO 0232844 A [0034]

Literatura no de patentes que se cita en la descripción

- NICOLAOU *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, vol. 37, 2014-2045 [0001]
- FLÖRSHEIMER *et al.* *Expert Opin. Ther. Patents*, 2001, vol. 11, 951-968 [0001]
- TERASAWA; OKADA. *Tetrahedron*, 1999, vol. 33, 595-598 [0004]
- *Anal. Biochem.*, 1996, vol. 241, 103 [0092]

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



donde

A es un residuo heteroalquilo, un residuo heterocicloalquilo, un residuo heteroalquilcicloalquilo, un residuo heteroarilo o un residuo heteroarilalquilo,

G-E está seleccionado de entre los grupos siguientes:



o es parte de un anillo de ciclopentilo dado el caso sustituido, donde el grupo metilo preferido puede estar también sustituido por otro grupo alquilo,

n es igual a 0, 1 o 2,

R¹ es hidrógeno, un grupo C₁-C₄-alquilo o un grupo C₃-C₄-cicloalquilo,

X es un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula NR², donde R² es un átomo de hidrógeno, OH, NH₂, NH(alquilo), N(alquilo)₂ o un residuo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo, y

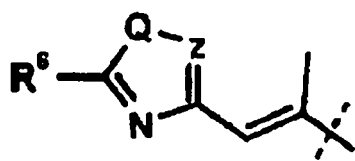
R³ y R⁴ son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo C₁-C₄-alquilo o juntamente parte de un grupo cicloalquilo con 3 o 4 átomos cíclicos,

donde los grupos anteriormente mencionados pueden ser insustituídos o sustituidos, donde la sustitución es de tal modo que uno o varios átomos de hidrógeno de estos grupos quedan sustituidos por F, Cl, Br o I, un grupo HO, HS, H₂N u O₂N o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo insustituído;

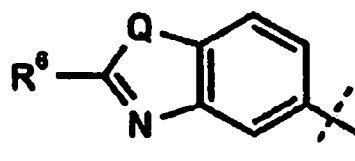
o una sal, un solvato o un hidrato farmacológicamente aceptable o una formulación farmacológicamente aceptable de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde A es un grupo de fórmula -(CH₃)=CHR⁵, -C(C₂H₅)=CHR⁵, -C(Cl)=CHR⁵ o -CH=CHR⁵, donde R⁵ es un residuo heteroarilo o un residuo heteroarilalquilo.

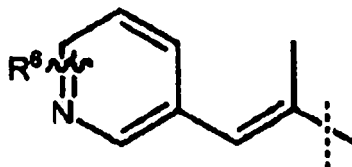
3. Compuesto según la reivindicación 1, donde A presenta la fórmula general (II) a (V), y preferiblemente (II) o (III)



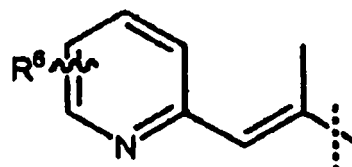
(II)



(III)



IV



V

donde

Q es un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula NR^7 , donde

R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo o un grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -heteroalquilo, z es un átomo de nitrógeno o un grupo CH, y R^6 es un grupo de fórmula OR^8 o NHR^8 , un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroalquilo, donde R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo o un grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -heteroalquilo.

4. Compuesto según la reivindicación 3, donde z es un grupo CH.

5. Compuesto según la reivindicación 3 o 4, donde Q es un átomo de azufre o un átomo de oxígeno.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 3 a 5, donde R^6 es un grupo de fórmula $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

7. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, donde X es un átomo de oxígeno.

8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^1 es un grupo metilo.

9. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8, donde R^3 y R^4 son grupos metilo.

10. Compuesto seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de éster etílico de ácido (1,1-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-acético, ácido (1,1-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-acético, ácido (2-metil-3-oxo-pentano-2-sulfinil)-acético, ácido (3-bromo-1,1-dimetil-2-oxo-butilsulfanil)-acético, ácido (4-bromo-2-metil-3-oxo-pentano-2-sulfonyl)-acético y éster etílico de ácido (2-oxo-propilsulfanil)-acético como producto intermedio en la síntesis de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Composición farmacéutica que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 y facultativamente sustancias portadoras y/o adyuvantes.

12. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 o composición farmacéutica según la reivindicación 11 para el tratamiento de afecciones cancerosas.