



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 267 928**

⑯ Int. Cl.:

C07D 309/30 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02025728 .3**

⑯ Fecha de presentación : **15.11.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1312608**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.2003**

⑯ Título: **Análogos de la discodermolida y su uso farmacéutico.**

⑯ Prioridad: **16.11.2001 US 332399 P**
21.12.2001 US 343394 P

⑯ Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

⑯ Inventor/es: **Bair, Kenneth Walter;**
Kinder, Frederick Ray, Jr.;
Ramsey, Timothy Michael y
Sabio, Michael Lloyd

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

⑯ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 267 928 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

Análogos de la discodermolida y su uso farmacéutico.

5 La presente invención relaciona al área de los agentes quimioterapéuticos y, más particularmente, relaciona a ciertos policétidos sustituidos, y al uso de dichos policétidos en el tratamiento de tumores.

Antecedentes de la invención

10 El cáncer es un problema de salud serio a través del mundo. Por ejemplo, la incidencia del cáncer en los Estados Unidos se ha incrementado en un 30% durante los últimos 30 años, y se espera que continúe el aumento en el próximo siglo. Esto es atribuible a la prevalencia en el incremento en fumar cigarrillos por las mujeres comparado al hombre, el envejecimiento general de la población, y las mejorías en las capacidades de diagnóstico, como también a la disminución potencial en la mortalidad ocasionada por otras causas. Como resultado, un extensivo número de esfuerzos 15 de investigación que se han realizado con el objeto de desarrollar terapias apropiadas para el tratamiento y alivio del cáncer en humanos.

En el área quimioterapéutica, la investigación ha sido conducida para desarrollar agentes anti-tumorales efectivos contra varios tipos de cáncer. A través de los tiempos, los agentes anti-tumorales que han sido desarrollados y hallados 20 efectivos contra las células del cáncer son, desafortunadamente, también tóxicos para las células normales. Esta toxicidad se manifiesta en sí misma en la pérdida de peso, náusea, vómito, caída del cabello, fatiga, picazón, alucinaciones, pérdida del apetito, etc., en la administración de agentes anti-tumorales a un paciente que necesita quimioterapia contra el cáncer.

25 Además, los agentes quimioterapéuticos usados convencionalmente no tienen la efectividad deseada o no son ampliamente efectivos contra diferentes tipos de cánceres como es deseado o no son ampliamente efectivos contra diferentes tipos de cánceres como se quisiera. Como resultado, existe una gran necesidad por agentes quimioterapéuticos que no sean solamente efectivos contra todos los tipos de cáncer, sino que también tengan un alto grado de selectividad para matar las células cancerosas con ningún o un mínimo efecto sobre las células normales sanas. Además, son requeridos 30 agentes anti-tumorales altamente efectivos y selectivos, en particular contra los cánceres del colon, vejiga, próstata, estómago, páncreas, senos, testículos, ovarios, cuello uterino, piel, vulva e intestinos. Sin embargo, la actividad anti-tumoral contra los cánceres del colon, pulmones, senos y próstata como también melanomas son particularmente deseado debido a la carencia actual de cualquier terapia particular efectiva. La (+)-Discodermolida es un policétido natural novedoso que fue aislado de extractos de la esponja marina *Discodermia dissoluta* por investigadores del Harbor 35 Branch Oceanographic Institution (HBOI) (Gunasekera SP, Gunasekera M, Longley RE, Schulte GK. Discodermolide: a new bioactive polyhydroxylated lactone from the marine sponge *Discodermia dissoluta*. [errata publicada aparece en J. Org. Chem. 1991;56:1346]. J. Org. Chem. 1990;55:4912-15.). WO01/42179 describe derivados de la discodermolida, y su uso como agentes antiproliferativos. La discodermolida carece de parecido estructural obvio con el paclitaxel, aun si comparte con el paclitaxel (la sustancia activa de la droga Taxol) la habilidad por estabilizar microtúbulos. En 40 ensayos basados en mecanismo, la discodermolida es más efectiva que el paclitaxel. De hecho, del puñado de compuestos conocidos para inducir la polimerización de la tubulina purificada, la discodermolida es la más potente. Sin embargo, los microtúbulos, el componente estructural principal de las células, no son polímeros en equilibrio simple de la tubulina. Ellos existen como ensambles dinámicos regulados de heterodímeros conducidos por GTP de α y β tubulina. Aunque las dinámicas son relativamente lentas en las células de la interfaz, al entrar a la mitosis la velocidad de 45 crecimiento y acortamiento se incrementa 20 a 100 veces, los microtúbulos promedio se tornan la mitad del tamaño de las subunidades de tubulina cada diez segundos. Este cambio en velocidad permite a la red de microtúbulos citoesqueléticos desmantelarse y ensamblarse en un arreglo en forma de eje. El eje se une a los cromosomas y se mueve aparte. La respuesta a la completa supresión de la dinámica de los microtúbulos en las células es la muerte. Sin embargo, las 50 células mitóticas son más sensibles y el umbral de tolerancia parece ser específico al tipo de célula. Las moléculas como el paclitaxel que se une con alta afinidad a los microtúbulos interrumpen los procesos dinámicos en las células tumorales con resultados letales aun cuando la relación de droga unida a tubulina sea muy baja. La discodermolida se une al la tubulina competitivamente con el paclitaxel. Puesto que el paclitaxel ha probado ser útil en el tratamiento de algunos cánceres, otros compuestos de la misma clase mecanística pueden tener utilidad contra los desórdenes hiperproliferativos.

55 El desarrollo de la discodermolida o los análogos relacionados estructuralmente es entorpecido por la perdida de una fuente natural fiable del compuesto o una ruta sintética fácil. La discodermolida de ocurrencia natural es escasa y el cultivo de los organismos que la producen presenta problemas logísticos. Hay una necesidad creciente por mejorar la síntesis que facilita la producción de cantidades multi-gramos de discodermolida y los análogos relacionados estructuralmente.

Resumen de la invención

60 La presente invención provee nuevos agentes anti-tumorales que son efectivos contra una variedad de células cancerígenas. Más particularmente, la presente invención relaciona a ciertos policétidos sustituidos que exhiben un mayor grado de selectividad en matar células cancerosas. Además, la presente invención provee composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de tumores que comprenden una cantidad efectiva terapéuticamente de un cierto policétido

sustituido. Sin embargo, la presente invención provee un método de tratamiento de tumores administrándole a un mamífero afigido con estos una cantidad efectiva terapéuticamente de un cierto policétido sustituido.

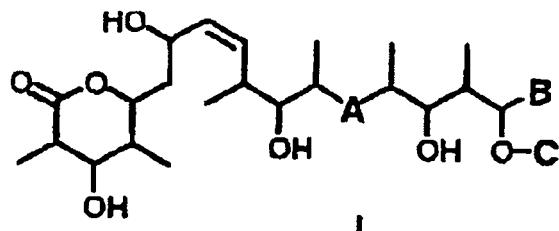
Descripción detallada de la invención

5

La esencia de la actual invención es el descubrimiento de que ciertos policétidos sustituidos son útiles en el tratamiento de tumores. En una modalidad, la actual invención provee los nuevos agentes anti-tumorales de la fórmula I:

10

15



20

En donde

25 A es

- CH₂N(R₂)C(O)-,
- C(O)N(R₂)CH₂-,
- CH₂N(R₂)CH₂-,
- CH₂N(CO₂R₃)CH₂- o
- CH₂N(COR₂CH₂-;

35

B es

- CH(R₁)CH=CHCH=CH₂,
- CH(R₂)R₁,
- CH(R₁)CH=CHR₂,
- CH(R₁)CH=CHC(O)OR₂,
- CH(R₁)CH=CHC(O)N(R₁)R₂,
- CH(R₁)CH₂OR₂ o Ar;

50

C es

- H, -C(O)N(R₁)R₂,
- C(O)NHCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂ o
- C(O)NHCH₂(CH₂)_n-4-morfolino;

60

R₁ es

- H o (C₁₋₆)alquil;

65

ES 2 267 928 T3

R₂ es

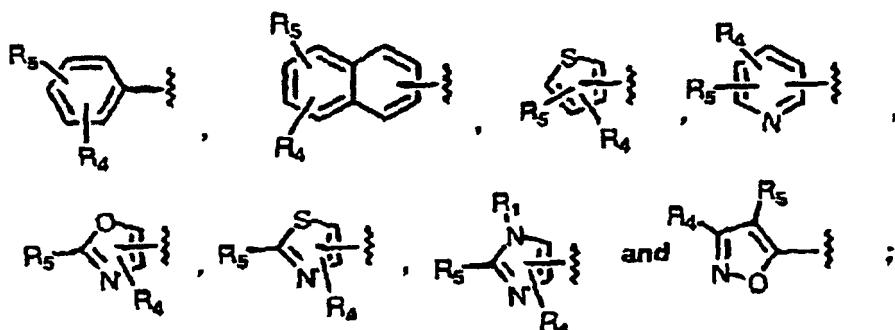
- H,
 5 (C₁₋₆)alquil,
 (C₂₋₆)alquenil,
 10 (C₂₋₆)alquinil,
 (C₁₋₆)alquil-Ar o Ar;

R₃ es

- 15 (C₁₋₆)alquil, (C₁₋₆)alquil-Ar o Ar;

Ar es

20 un anillo aromático o heteroaromático seleccionado de



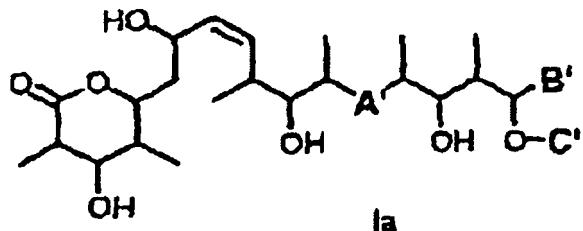
R₄ y R₅ son, independientemente,

- 40 H,
 (C₁₋₆)alquil,
 OH,
 45 O(C₁₋₆)alquil;
 OCH₂(CH₂)_nOH,
 50 O(CH₂)_nCO₂H,
 OCH₂(CH₂)_nN
 (CH₃)₂,
 55 OCH₂(CH₂)_n-4-morfolino,
 F, Cl, Br o CF₃;

60 n es

- 1 o 2;
 65 o un ácido o una sal de adición básica de ellos, donde sea posible.

Los compuestos preferidos son aquellos de la fórmula Ia:



En donde

A' es

$$-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2')\text{C}(\text{O})-$$

$$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2')\text{CH}_2-,$$

$$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{R}_2')\text{CH}_2-$$

$$-\text{CH}_2\text{N}(\text{COR}_2')\text{CH}_2-:$$

B' es

$$-\text{CH}(\text{R}_1')\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2,$$

$$-\text{CH}(\text{R}_2')\text{R}_1',$$

$$-\text{CH}(\text{R}_1')\text{CH}=\text{CH}\text{R}_2',$$

-CH(R₁')CH₂OR₂' o Ar';

C' es

$$H-C(O)N(R_1')R_2'$$

-C(O)NHCH₂(CH₂)₃N(CH₃)₂Cl

-C(O)NHCH₂(CH₂)₄-4-morfolino-

R₁' es

H o (C₁₋₆)alquil;

50

R₂ es

H, (C₁₋₆)alquil,

55

($\mathcal{O}_{Z=0}$) are given,

60

R_3 es

65

(C₁₋₆)alquil,

(C₁₋₆)alquil-Ar' o Ar';

Ar² es

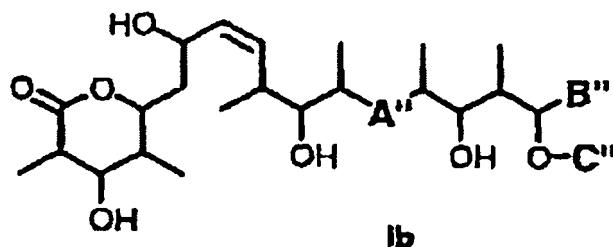
un anillo aromático o heteroaromático seleccionado de

5 R₄' y R₅' son, independientemente,

o un ácido o una sal de adición básica de ellos, en donde sea posible.

10 Los compuestos más preferidos son aquellos de fórmula Ib:

10



en donde

25 A'' es

-CH₂N(R₂'')C(O)- o

-C(O)N(R₂'')CH₂-;

30

B'' es

-CH(R₁'')CH=CHCH=CH₂,

35 -CH(R₂'')R₁'',

-CH(R₁'')CH=CHR₂'',

40 -CH(R₁'')CH₂OR₂'' o Ar'';

40

C'' es

45 H, -C(O)N(R₁'')R₂'',

-C(O)NHCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂ o

-C(O)NHCH₂(CH₂)_n-4-morfolino;

50

R₁'' es

H o -CH₃;

55

R₂'' es

H,

60

(C₁₋₆)alquil,

(C₂₋₆)alquenil,

65

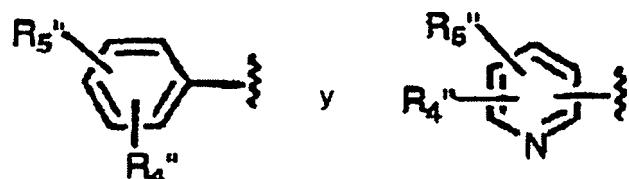
(C₂₋₆)alquinil,

(C₁₋₆)alquil-Ar'' o Ar'';

Ar[”] es

un anillo aromático o heteroaromático seleccionado de

5



10

R₄” y R₅” son, independientemente,

15

H,

(C₁₋₆)alquil,

OH,

20

O(C₁₋₆)alquil,

OCH₂(CH₂)_nOH,

25

O(CH₂)_nCO₂H,

OCH₂(CH₂)_nN

(CH₃)₂, OCH₂(CH₂)_n-4-morfolino,

30

F, Cl, Br o CF₃; y

n es

35

1 o 2

o un ácido o una sal de adición básica de ellos, donde sea posible.

Los compuestos aun más preferidos son aquellos de fórmula Ic:

40



45

en donde

50

A[”] es

-CH₂N(R₂””)C(O)- o

55

-C(O)N(R₂””)CH₂-;

B[”] es

-CH(R₁””)CH=CHCH=CH₂,

60

-CH(R₂””)R₁””,

-CH(R₁””)CH=CHR₂””,

65

-CH(R₁””)CH₂OR₂”” o Ar””;

ES 2 267 928 T3

5 C''' es

H o -C(O)N(R₁''')R₂'',

10

C''' es

H o -C(O)N(R₁''')R₂'';

15

R₁''' es

H o CH₃;

20

R₂''' es

H,

25

(C₁₋₆)alquil,

(C₂₋₆)alquenil,

(C₂₋₆)alquinil,

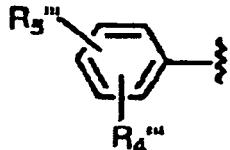
30

(C₁₋₆)alquil-Ar''' o Ar''';

Ar''' es

35

Un anillo aromático que tiene la fórmula



40

y

R₄''' y R₅''' son, independientemente,

45

H,

(C₁₋₆)alquil,

OH,

50

O(C₁₋₆)alquil,

F, Cl, Br o CF₃:

55

o un ácido o una sal de adición básica de ellos, donde sea posible.

En otra modalidad, la actual invención provee composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de tumores que comprenden un transportador aceptable farmacéuticamente o diluyente y una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la fórmula I de arriba, o una sal de adición ácida o básica aceptable farmacéuticamente de ellos, en donde sea posible, preferiblemente un compuesto de la fórmula 1a de arriba, o una sal de adición ácida o básica aceptable farmacéuticamente de ellos, en donde sea posible, más preferiblemente un compuesto de la fórmula 1b de arriba, o una sal de adición ácida o básica aceptable farmacéuticamente de ellos, en donde sea posible, o aun más preferiblemente un compuesto de la fórmula 1c de arriba, o una sal de adición ácida o básica aceptable farmacéuticamente de ellos, en donde sea posible.

65

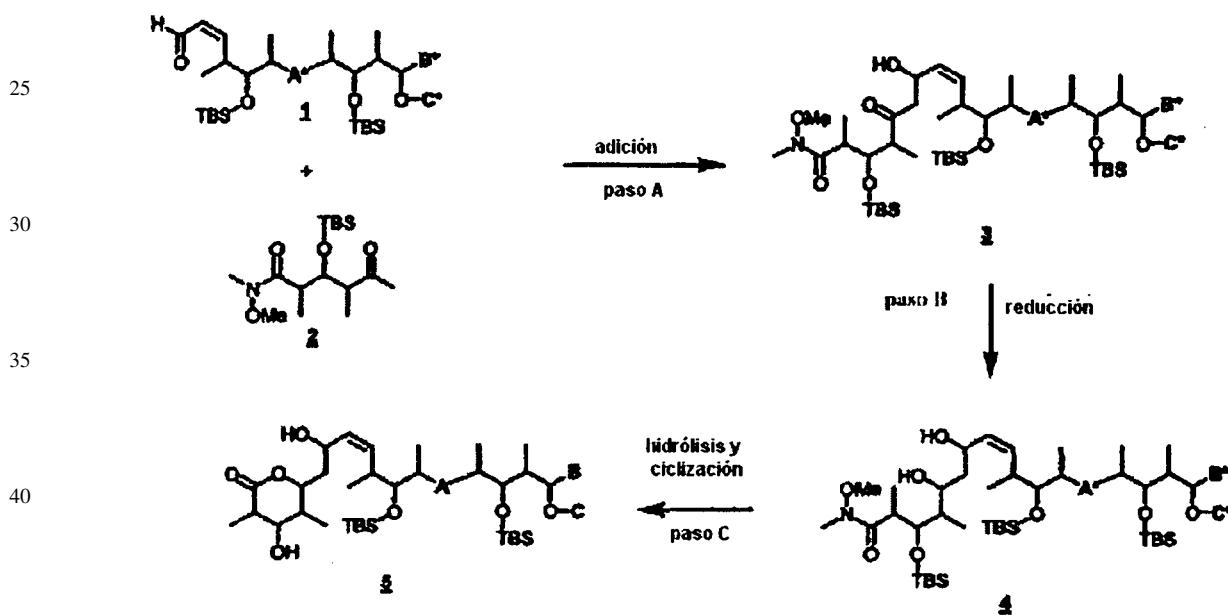
En las definiciones de arriba: 1) los grupos alquil que contienen 1 a 6 átomos de carbono son ya sea cadenas rectas o ramificadas o cicloalcano, del cual ejemplos incluyen isopropil, isobutil, t-butil, isopentil, neopentil, isohexil, 3-metilpentil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 1,1,2,2-tetrametiletil, ciclopentil y cyclohexil.

Aunque las sales de adición ácidas o básicas aceptables farmacéuticamente son preferidas, se debe comprender que todas las sales de adición básicas o ácidas de los compuestos de la fórmula I se entiende están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

- 5 Las sales de adición ácidas de los compuestos de la fórmula I pueden ser aquellos de ácidos orgánicos o inorgánicos aceptables farmacéuticamente. Aunque las sales de adición ácida preferidas son aquellas del ácido clorhídrico y del ácido metanosulfónico, también pueden ser utilizadas sales de los ácidos sulfúrico, fosfórico, cítrico, fumárico, maleíco, benzoico, bencenosulfónico, succínico, tartárico, láctico y acético.
- 10 Del mismo modo, las sales de adición básica de los compuestos de fórmula I pueden ser aquellos de bases orgánicas o inorgánicas aceptables farmacéuticamente. Las sales de adición básica preferidas son aquellas derivadas de bases inorgánicas aceptables farmacéuticamente, más preferiblemente hidróxido de amonio, hidróxido de magnesio e hidróxido de manganeso.
- 15 Los policétidos sustituidos de la fórmula I pueden ser preparados como se describe abajo. En el evento de que los grupos A-F contengan grupos hidroxi libres, entonces la designación de asterisco (e.g., A*) indica que aquellos grupos están protegidos con la adición de grupos protectores lábiles (e.g., TBS). Todos los grupos protectores lábiles cubiertos por el asterisco son removidos en el paso final (HCl).

20

Esquema 1

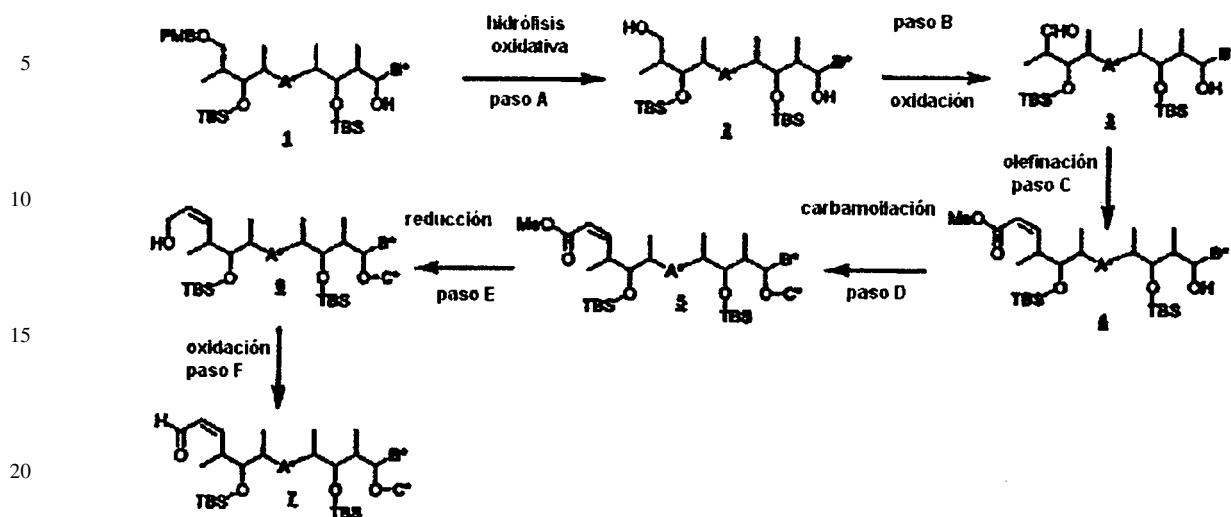


Como los pasos individuales en el esquema 1, el paso A involucra la adición de una cetona de fórmula 2 a un aldehído de fórmula 1 para obtener una hidroxicetona de fórmula 3. La adición requiere entre 1 y 20 equivalentes de 2 con relación al aldehído 1, preferiblemente entre 5 y 15 equivalentes de 2 con relación al aldehído 1. El acoplamiento es conducido en la presencia de: 1) un haluro o triflato de dialquilboro, preferiblemente un cloruro o triflato de boro quiral, más preferiblemente B-corodiisopinocamfeilborano; 2) una base, preferiblemente una amina, más preferiblemente trietilamina; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un éter, más preferiblemente dietileter, a una temperatura de entre -100°C y 20°C, preferible entre -78°C y -20°C, por un periodo entre 2 y 72 horas, preferiblemente por 16 horas.

55 El paso B concierne a la reducción de la hidroxicetona de fórmula 3, para obtener el compuesto 1,3-diol de fórmula 4. La reducción es conducida en la presencia de: 1) un agente reductor de cetona, preferiblemente un borohidruro tal como tetrametilamino triacetoxiborohidruro; 2) un solvente orgánico polar, preferiblemente acetonitrilo; y 3) un solvente protónico, preferiblemente un ácido carboxílico, tal como ácido acético, a una temperatura entre -78°C y 20°C, preferiblemente entre -40°C y -10°C, por un periodo entre 2 y 72 horas, preferiblemente por 16 horas.

60 El paso C concierne la hidrólisis y ciclización del compuesto 1,3-diol 4 a un policétido sustituido de fórmula 5. La reacción de hidrólisis es conducida en la presencia de: 1) un ácido protónico, preferiblemente una solución ácida protónica, preferiblemente una solución de haluro de hidrógeno acuosa, tal como cloruro de sodio acuoso; y 2) un solvente orgánico polar, preferiblemente una mezcla de solventes orgánicos polares, preferiblemente una mezcla de alcohol alifático y un éter, tal como metanol y tetrahidrofurano, a una temperatura entre -20°C y 40°C, preferiblemente entre 20°C y 25°C, por un periodo de 8 horas a 7 días, preferiblemente entre 16 y 72 horas, más preferiblemente entre 24 y 48 horas.

Esquema 2



Como los pasos individuales en el esquema 2, el paso A involucra la hidrólisis oxidativa de un parametoxibencíl éter de fórmula 1 a un diol de fórmula 2. La hidrólisis oxidativa es conducida en la presencia de: 1) un oxidante, preferiblemente una quinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; 2) agua, y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -20°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 1 hora y 72 horas, preferiblemente por 1 hora.

El paso B involucra la oxidación de un alcohol de fórmula 2 para obtener un aldehído de fórmula 3. La solución es conducida en la presencia de: 1) un reactivo oxidante, preferiblemente un reactivo oxidante medio tal como las combinaciones de oxalil cloruro, DMSO y trietilamina; complejo sulfuro trióxido-piridina, DMSO y trietilamina; y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi radical libre y diacetoxiiodobenceno; y 2) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un solvente orgánico polar tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -78°C y 40°C, preferiblemente de -20°C a 25°C por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

El paso C involucra la olefinación de un aldehído de fórmula 3 con un reactivo olefinante, preferiblemente $(CF_3CH_2O)_2P(O)CH_2CO_2CH_3$, para obtener una olefina de fórmula 4. La olefinación es conducida en la presencia de 1) una base fuerte, preferiblemente una sal metálica alcalina tal como potasio hexametildisilazido o butil-litio; y 2) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un hidrocarburo tal como tolueno, o un éter tal como tetrahidrofurano, a temperatura entre -78°C y 25°C, preferiblemente a 0°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

El paso D concierne a la carbamoilación de la olefina de fórmula 4 con un isocianato ya sea de fórmula C^*NCO o $Cl_3C(O)NCO$ para dar un carbamato de fórmula 5. En el caso del uso de C^*NCO , la carbamoilación es conducida en la presencia de un ácido de Lewis tal como $Bu_2Sn(OAc)_2$, o una base débil tal como trietilamina, en un solvente aprotónico polar, preferiblemente un solvente halogenado tal como cloruro de metileno a una temperatura entre -20°C y 100°C, preferiblemente entre 0°C y 50°C por un periodo entre 5 minutos y 72 horas, preferiblemente entre 1 hora y 24 horas. En el caso del uso de $Cl_3C(O)NCO$, que produce los policétidos sustituidos de fórmula I en donde C = H, la carbamoilación es conducida en la presencia de un solvente aprotónico polar, preferiblemente un solvente halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -20°C y 100°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 5 minutos y 72 horas, preferiblemente entre 1 hora y 8 horas; la operación de este paso es conducido en la presencia de un solvente orgánico protónico, preferiblemente un alcohol tal como metanol, en la presencia de una base, por ejemplo, un carbonato tal como carbonato de potasio, a una temperatura entre 0°C y 100°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 5 minutos y 72 horas, preferiblemente entre 1 hora y 8 horas.

El paso E involucra la reducción de un carbamato de fórmula 5 para obtener un alcohol de fórmula 6. La reducción es conducida en la presencia de: 1) un reactivo reductor, preferiblemente un hidruro de aluminio tal como hidruro de diisobutilaluminio; y 2) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un solvente orgánico polar tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -100°C y 0°C, preferiblemente a -78°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 2 horas.

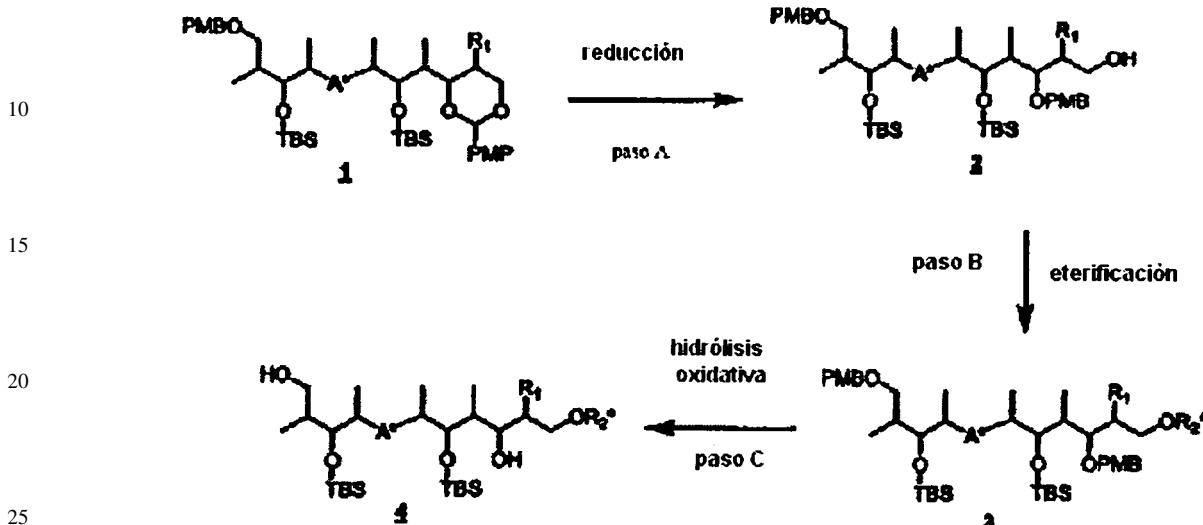
El paso F involucra la oxidación de un alcohol de fórmula 6 para obtener un aldehído de fórmula 7. La oxidación es conducida en la presencia de: 1) un reactivo oxidante, preferiblemente un reactivo oxidante medio tal como el reactivo Dess-Martin periodinano; o las combinaciones de oxalil cloruro, DMSO y trietilamina; complejo sulfuro trióxido-piridina, DMSO y trietilamina; y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi radical libre y diacetoxiiodobenceno; y 2) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un solvente orgánico polar tal como cloruro de metileno, a una temperatura

ES 2 267 928 T3

entre -78°C y 40°C, preferiblemente de -20°C a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por un periodo entre 1 y 3 horas.

Esquema 3

5



Como los pasos individuales en el esquema 3, el paso A involucra la reducción de un parametoxifenil acetal cíclico de fórmula 1 para obtener un alcohol de fórmula 2. La reducción es conducida en la presencia de: 1) un hidruro metálico, preferiblemente un hidruro de aluminio tal como hidruro de diisobutilaluminio; y 2) un solvente orgánico aprotónico, preferiblemente un éter tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -100°C y 10°C, preferiblemente de -78°C a 0°C, por un periodo entre 10 minutos y 8 horas, preferiblemente por 2 horas.

El paso B involucra la eterificación de un alcohol de fórmula 2 para obtener un éter de fórmula 3. La eterificación es conducida en la presencia de: 1) un alcohol de fórmula R_2^*OH , en donde R_2^* es como está descrito arriba; 2) un reactivo de acoplamiento tal como dietil azodicarboxilato; 3) una fosfina tal como la trifenilfosfina; y 4) un solvente orgánico polar, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -78°C y 80°C, preferiblemente entre -20°C y 40°C, por un periodo entre 2 y 72 horas, preferiblemente por 16 horas. Alternativamente, R_2^* es reemplazado con un R_2^* haluro o un R_2^* sulfonato. En este caso, la eterificación es conducida en la presencia de: 1) una base, preferiblemente una base metálica alcalina, tal como un hidruro de sodio; 2) un solvente orgánico polar, tal como N,N-dimetilformamida; y 3) una cantidad catalítica opcional de una sal de yodo, tal como ioduro de potasio, a una temperatura entre -78°C y 60°C, preferiblemente entre -20°C y 40°C, por un periodo entre 2 y 72 horas, preferiblemente por 16 horas.

El paso C involucra la hidrólisis oxidativa de un éter de fórmula 3 a un diol de fórmula 4. La hidrólisis oxidativa es conducida en la presencia de: 1) un oxidante, preferiblemente una quinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; 2) agua y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -20°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 1 hora y 72 horas, preferiblemente por una hora.

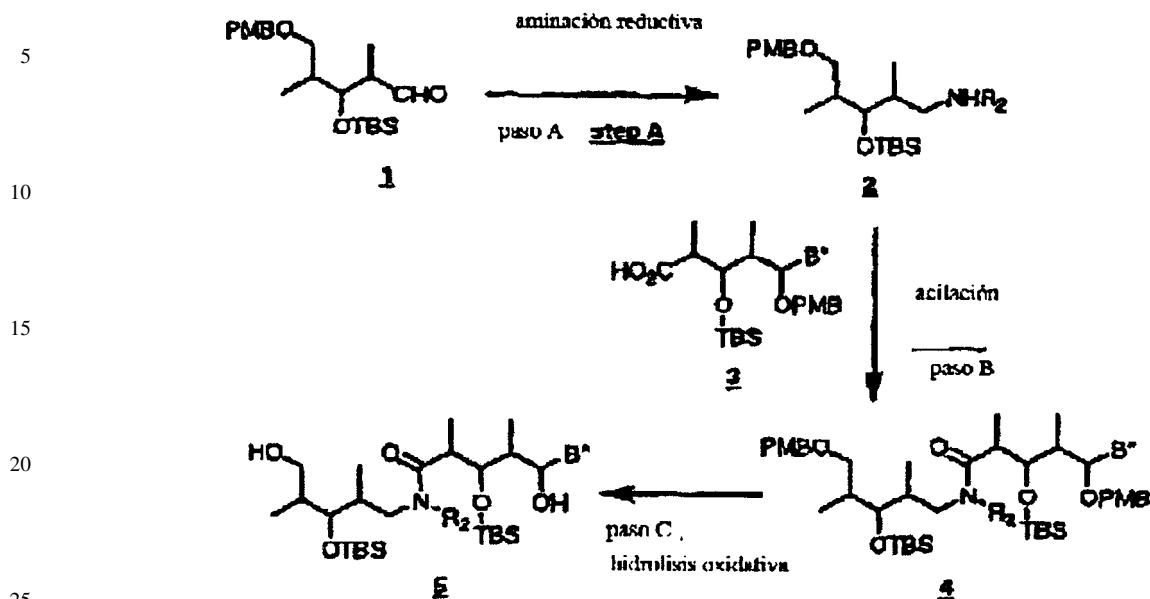
55

(Esquema pasa a página siguiente)

60

65

Esquema 4



Como los pasos individuales en el esquema 6, el paso A involucra la aminación reductiva de un aldehído de fórmula 1 para obtener una amina de fórmula 2. La aminación reductiva es conducida en la presencia de: 1) una amina de fórmula $R_5\text{NH}_2$ en donde R_5 es como está definido arriba; 2) un agente reductor, preferiblemente un hidruro, más preferiblemente un borohidruro tal como borohidruro de sodio; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un solvente orgánico protónico tal como etanol, a una temperatura entre 0°C y 40°C, preferiblemente de 5°C a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 16 horas.

35 El paso B involucra la acilación de una amina de fórmula 2 para obtener una amida de fórmula 4. La acilación es conducida en la presencia de: 1) un ácido carboxílico de fórmula 3; 2) un reactivo acoplante de ácido carboxílico, preferiblemente una diimida tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato, y un agente activante apropiado común a las reacciones de acoplamiento diimida, tal como 1-hidroxibenzatriasol; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente una amida de bajo peso molecular tal como DMF, a una temperatura entre 0°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 1 y 24 horas.

45 El paso C involucra la hidrólisis oxidativa de una amida de fórmula 4 a un diol de fórmula 5. La hidrólisis oxidativa es conducida en la presencia de: 1) un oxidante, preferiblemente una quinona, tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; 2) agua, y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -20°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 1 y 72 horas, preferiblemente por 1 hora.

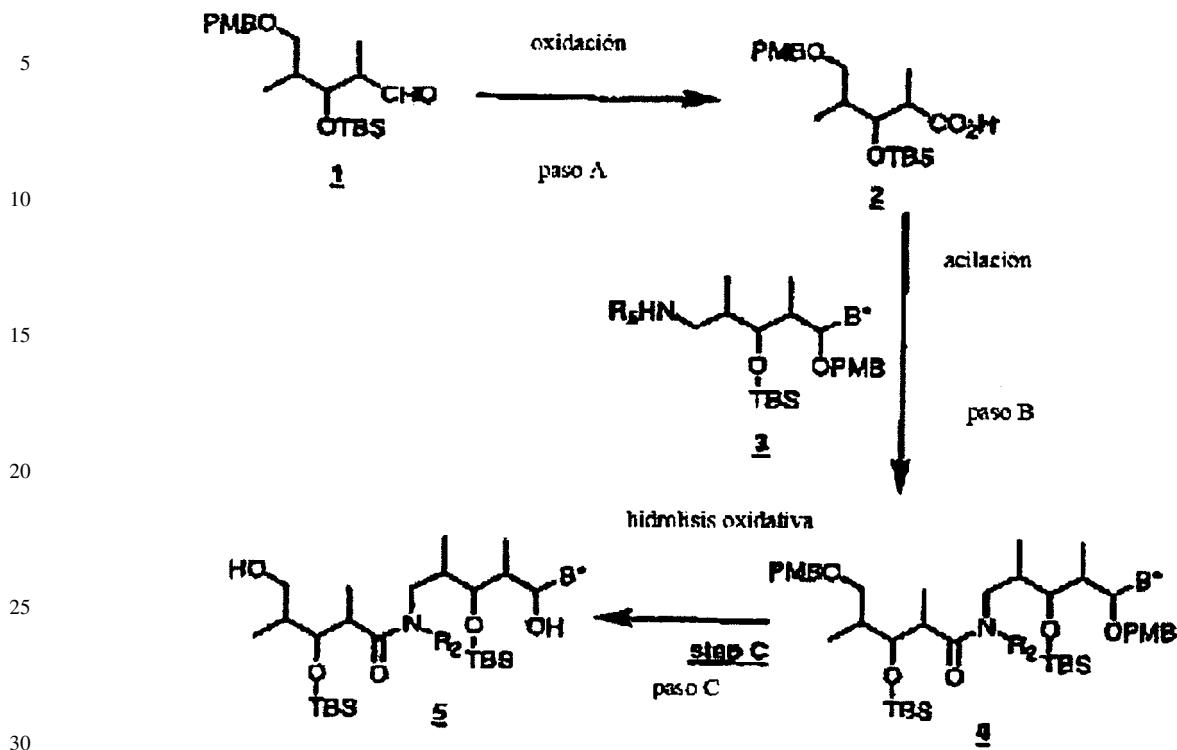
50 (Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

Esquema 5



Como en los pasos individuales en el esquema 7, el paso A involucra la oxidación de un aldehído de fórmula 1 para obtener un ácido carboxílico de fórmula 2. La oxidación es conducida en la presencia de: 1) un agente oxidante tal como clorito de sodio; 2) una sal de fosfato, preferiblemente sodio dihidrogenofosfato; 3) un solvente orgánico protónico, preferiblemente un alcohol tal como t-butanol; y 4) un alqueno, preferiblemente 2-metilpropeno, a una temperatura entre 0°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 8 horas, preferiblemente por 1 hora.

40 El paso B involucra la acilación de una amina de fórmula 3 para obtener una amida de fórmula 4. La acilación
41 es conducida en la presencia de: 1) un ácido carboxílico de fórmula 2; un reactivo acoplador de ácido carboxílico,
42 preferiblemente una diimida tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida clorhidrato, y un agente activante
43 apropiado común a las reacciones de acoplamiento de diimida, tal como 1-hidroxibenzotriazol; y 3) un solvente polar
44 orgánico, preferiblemente una amida de bajo peso molecular tal como DMF, a una temperatura entre 0°C y 40°C,
45 preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 1 y 24 horas.

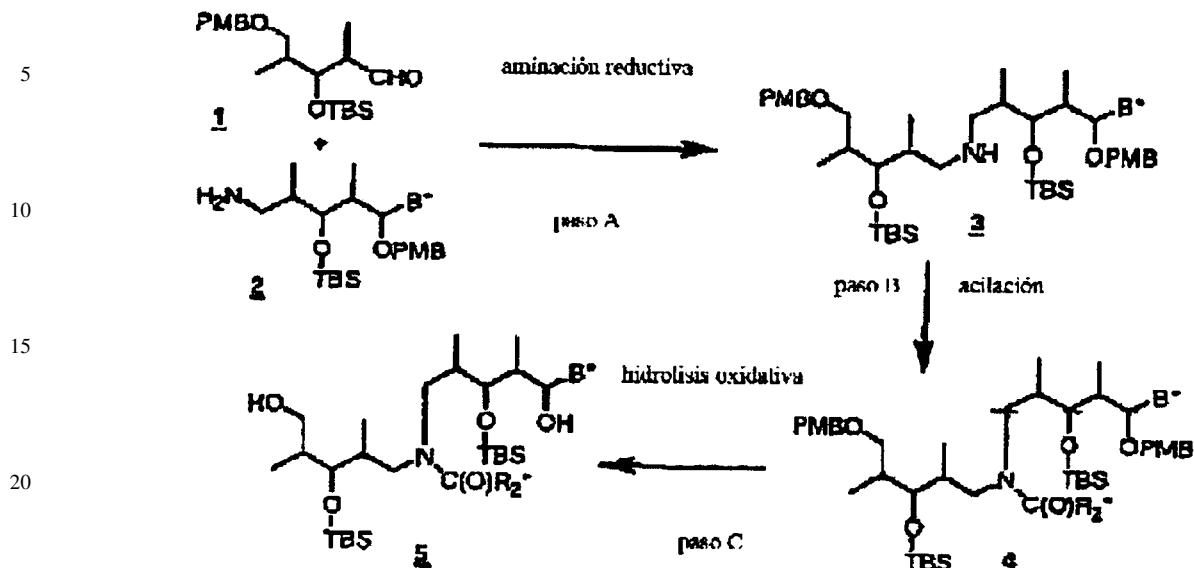
50 El paso C involucra la hidrólisis oxidativa de una amida de fórmula 4 a un diol de fórmula 5. La hidrólisis oxidativa es conducida en la presencia de: 1) un oxidante, preferiblemente una quinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; 2) agua; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -20°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 1 hora y 72 horas, preferiblemente por 1 hora.

55

60

65

Esquema 6

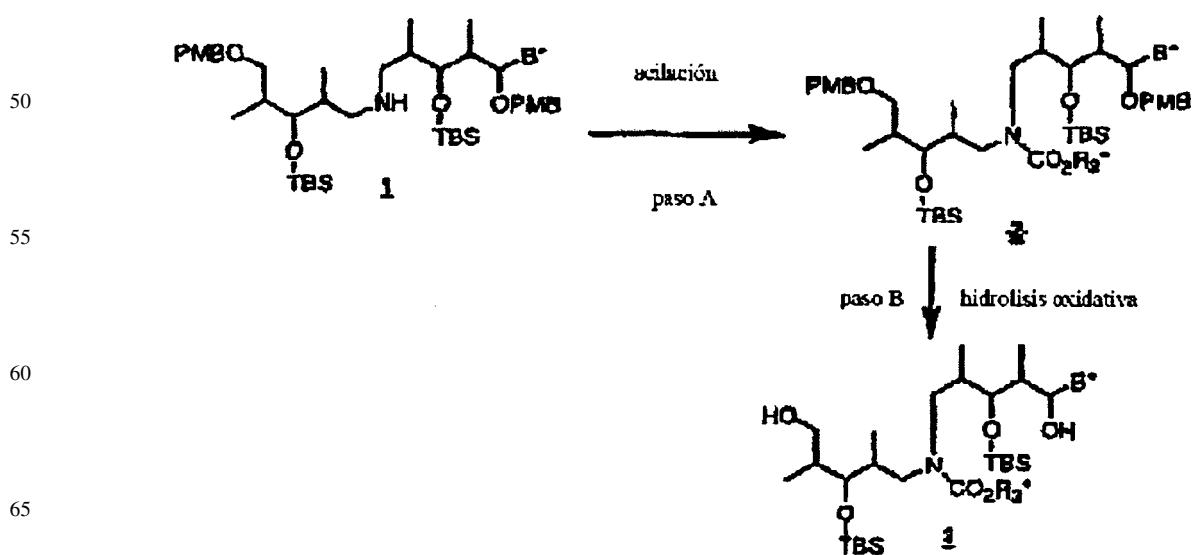


Como en los pasos individuales en el esquema 8, el paso A envuelve la aminación reductiva de un aldehído de fórmula 1 para obtener una amina de fórmula 3. La aminación reductiva es conducida en la presencia de: 1) una amina de fórmula 2; 2) un agente reductor, preferiblemente un hidruro, más preferiblemente una sal de borohidruro tal como borohidruro de sodio; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un alcanol menor tal como etanol, a una temperatura entre 0°C y 40°C, preferiblemente de 5°C a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 16 horas.

35 El paso B involucra la acilación de una amina de fórmula 3 para obtener una amida de fórmula 4. La acilación es conducida en la presencia de: 1) un ácido carboxílico de fórmula $R_2^*CO_2H$ en donde R_2^* es como está definida arriba; 2) un reactivo acoplador de ácido carboxílico, preferiblemente una diimida tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida clorhidrato, y un agente de activación apropiado común a las reacciones de acoplamiento de la diimida, tal como 1-hidroxibenzotriazol; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente una amida de peso molecular bajo tal como DMF, a una temperatura entre 0°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 1 y 24 horas.

40 El paso C involucra la hidrólisis oxidativa de una amida de fórmula 4 a un diol de fórmula 5. La hidrólisis oxidativa es conducida en la presencia de: 1) un oxidante preferiblemente una quinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; 2) agua; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -20°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 1 hora y 72 horas, preferiblemente por 1 hora.

Esquema 7

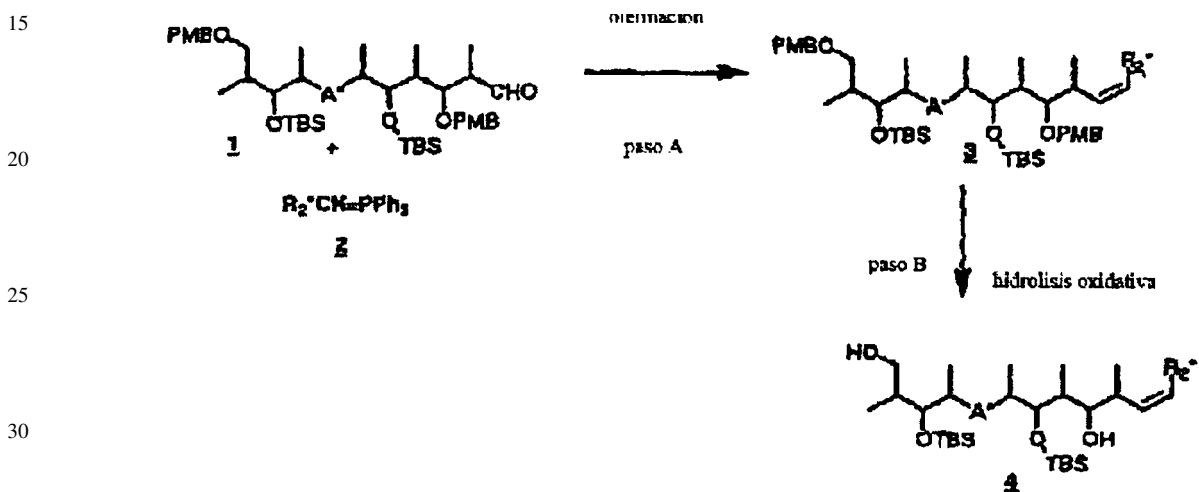


ES 2 267 928 T3

Como los pasos individuales en el esquema 9, el paso A involucra la acilación de una amina de fórmula 1 para obtener un carbamato de fórmula 2. La acilación es conducida en la presencia de: 1) un cloroformato de fórmula $\text{CICO}_2\text{R}_3^*$ en donde R_3^* es definido como está arriba; 2) una base débil, preferiblemente una amina tal como la trietilamina; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -78°C y 40°C , preferiblemente a 5°C , por un periodo entre 1 y 24 horas.

El paso B involucra la hidrólisis oxidativa de un carbamato de fórmula 2 a un diol de fórmula 3. La hidrólisis oxidativa es conducida en la presencia de: 1) un oxidante, preferiblemente una quinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzaquinona; 2) agua, y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -20°C y 40°C , preferiblemente a 25°C , por un periodo entre 1 hora y 72 horas, preferiblemente por 1 hora.

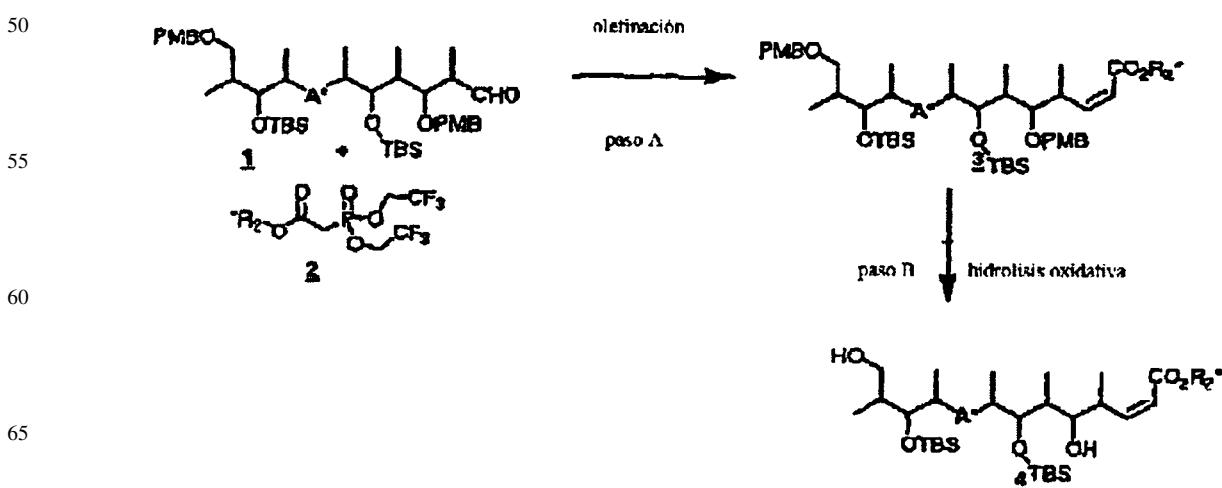
Esquema 8



Como en los pasos individuales en el esquema 10, el paso A involucra la olefinación de un aldehído de fórmula 1 con una sal de fosfonio de fórmula 2 para obtener un alqueno de fórmula 3. La olefinación es conducida en la presencia de: 1) una base fuerte, preferiblemente una sal metálica alcalina tal como hexametildisilazida de potasio o butillitio; y 2) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un hidrocarburo tal como tolueno, o un éter tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -78°C y 25°C , preferiblemente a 0°C , por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

El paso B involucra la hidrólisis oxidativa de un alqueno de fórmula 3 a un diol de fórmula 4. La hidrólisis oxidativa es conducida en la presencia de: 1) un oxidante, preferiblemente una quinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; 2) agua; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -20°C y 40°C , preferiblemente a 25°C , por un periodo entre 1 hora y 72 horas, preferiblemente por 1 hora.

Esquema 9



ES 2 267 928 T3

Como en los pasos individuales en el esquema 11, el paso A involucra la olefinación de un aldehído de fórmula 1 con un fosfonato de fórmula 2 para obtener una olefina de fórmula 3. La olefinación es conducida en la presencia de: 1) una base fuerte, preferiblemente una sal de potasio tal como hexametildisilazida de potasio; 2) un éter corona tal como 18-corona-6; y 3) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un hidrocarburo tal como tolueno, a una temperatura entre -78°C y 25°C, preferiblemente a 0°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

El paso B involucra la hidrólisis oxidativa de un alqueno de fórmula 3 a un diol de fórmula 4. La hidrólisis oxidativa es conducida en la presencia de: 1) un oxidante, preferiblemente una quinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; 2) agua; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metíleno, a una temperatura entre -20°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 1 hora y 72 horas, preferiblemente por 1 hora.

Esquema 10

15

20

25

30

35

Como los pasos individuales en el esquema 12, el paso A involucra la olefinación de un aldehído de fórmula 1 con un fosfonato de fórmula 2 para obtener una olefina de fórmula 3. La olefinación es conducida en la presencia de: 1) una base fuerte, preferiblemente una sal de potasio tal como hexametildisilazida de potasio; 2) un éter corona tal como 18 corona-6; y 3) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un hidrocarburo tal como tolueno, a una temperatura entre -78°C y 25°C, preferiblemente a 0°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

El paso B involucra la hidrólisis oxidativa de un alqueno de fórmula 3 a un diol de fórmula 4. La hidrólisis oxidativa es conducida en la presencia de: 1) un oxidante, preferiblemente una quinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; 2) agua; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metíleno, a una temperatura entre -20°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 1 hora y 72 horas, preferiblemente por 1 hora.

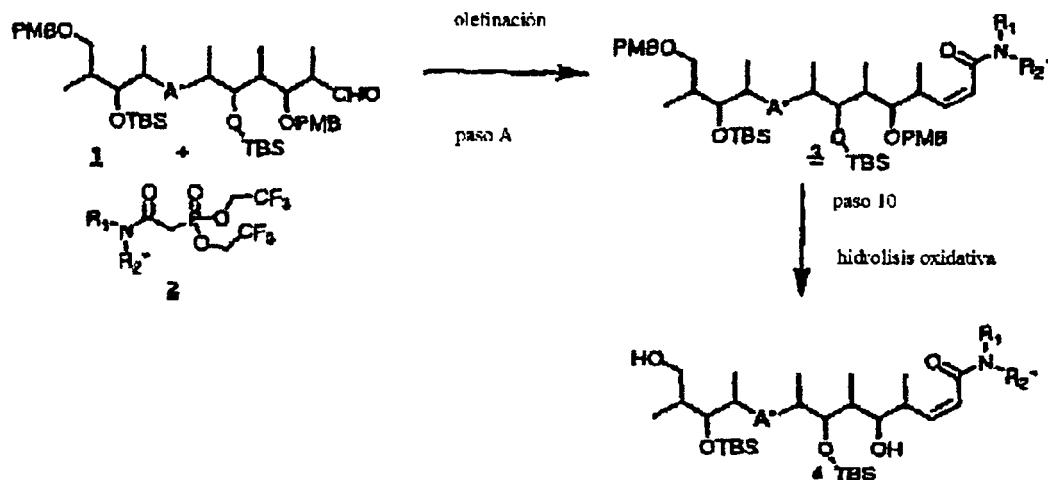
50

(Esquema pasa a página siguiente)

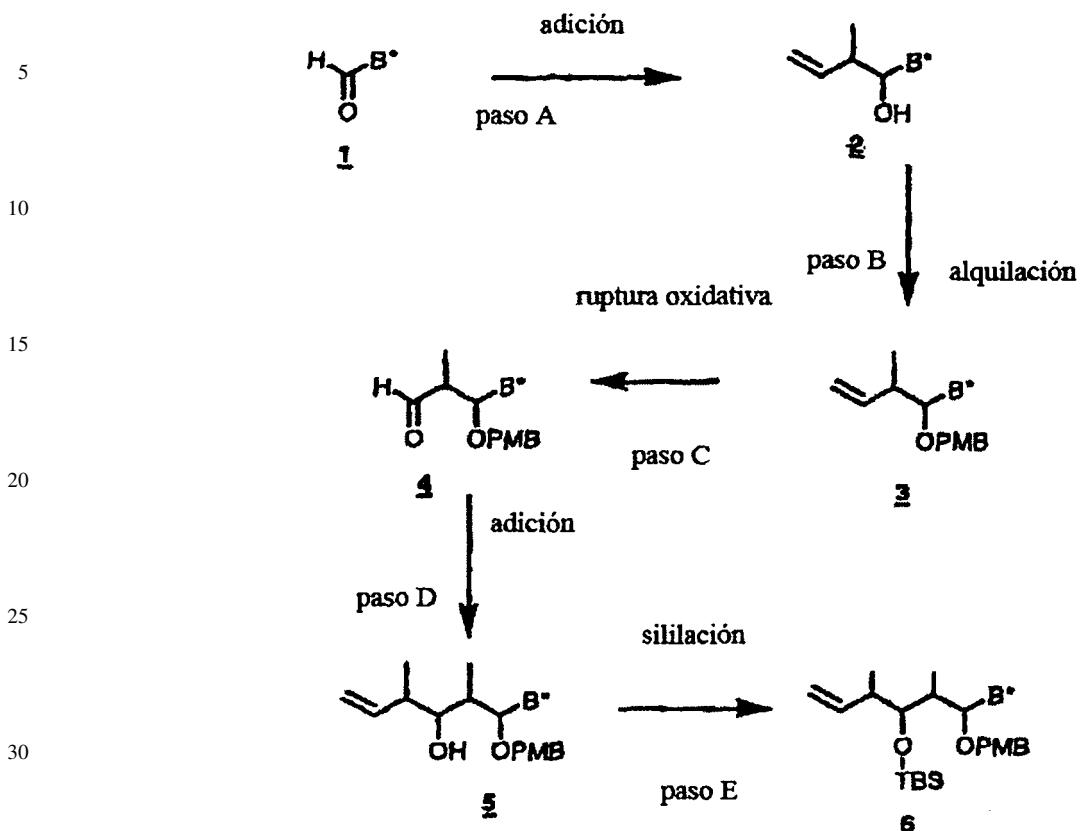
55

60

65



Esquema 11



35 La síntesis descrita en el esquema 13 puede ser aplicada cuando B^* no es $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ o $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CH}_2$. Como en los pasos individuales en el esquema 13, el paso A involucra la adición de un grupo buteno a un aldehído de fórmula 1 para obtener un alcohol de fórmula 2. La adición es conducida en la presencia de: 1) un reactivo crotilbоро, preferiblemente un reactivo crotilbоро quiral, más preferiblemente un Z-crotilbоро derivado del tartrato de diisopropilo; 2) un reactivo de secado óptico tal como tamices moleculares; y 3) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un hidrocarburo tal como tolueno, a una temperatura entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

40 El paso B involucra la alquilación de un alcohol de fórmula 2 para obtener un alcano de fórmula 3. La alquilación es conducida en la presencia de: 1) un reactivo bencilante reactivo, preferiblemente un reactivo para-metoxibencilante tal como p-metoxibencil-2,2,2-tricloroacetimidato; 2) una fuente de protones, preferiblemente un ácido sulfónico tal como piridinio p-toluenulfonato; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -78°C y 25°C , preferiblemente a 0°C por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

45 El paso C involucra el rompimiento oxidativo en 2 etapas de un alcohol de fórmula 3 para obtener un aldehído de fórmula 4. La primer etapa del rompimiento oxidativo es conducida en la presencia de: 1) un reactivo dihidroxilante, preferiblemente un reactivo de osmio tal como tetróxido de osmio; 2) un cooxidante tal como N-morfolina-N-óxido; y 3) una mezcla de solventes protónico y aprotónico polar tal como una mezcla de acetona, agua, y t-butanol, a una temperatura entre -20°C y 40°C , preferiblemente a 25°C , por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas. La segunda etapa del rompimiento oxidativo es conducido en la presencia de: 1) una sal de periodo tal como periodo de sodio; y 2) una mezcla de solventes protónico y aprotónico polar tal como una mezcla de tetrahidrofurano y agua, a una temperatura entre -20°C y 40°C , preferiblemente a 25°C , por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

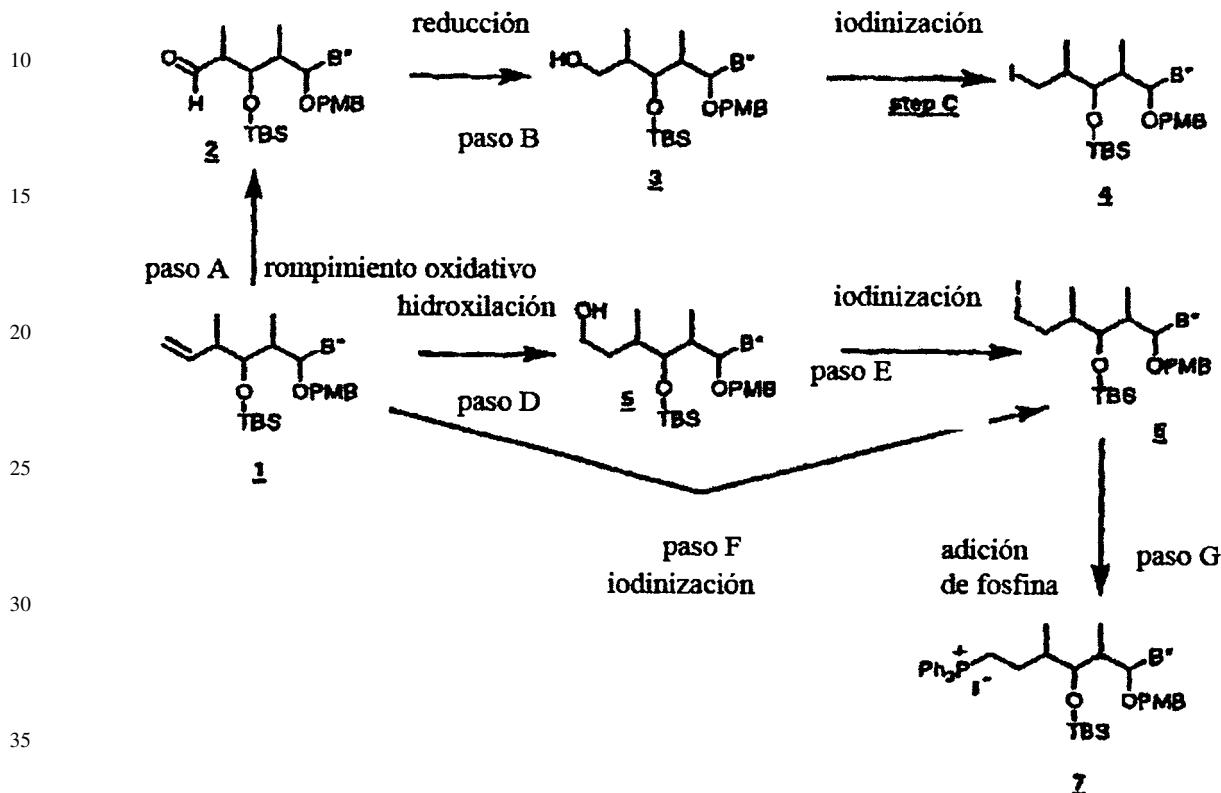
50 El paso D envuelve la adición de un grupo buteno a un aldehído de fórmula 4 para obtener un alcohol de fórmula 5. Las adiciones conducidas en la presencia de: 1) un reactivo de adición crotil, preferiblemente un reactivo crotilin tal como crotil-tributiltin; 2) un ácido de Lewis tal como estearato de borotrifluoruro; y 3) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -100°C y 5°C , preferiblemente a -78°C , por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 2 horas.

55 El paso E involucra la silitación de un alcohol de fórmula 5 para obtener un silil éter de fórmula 6. La silitación es conducida en la presencia de: 1) un reactivo de silitación, preferiblemente el reactivo de t-butildimetilsilicación tal

como t-butildimetilsilir triflato; 2) una base débil, preferiblemente una base que contiene nitrógeno, más preferiblemente una base piridina tal como 2,6-lutidina; y 3) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -100°C y 5°C, preferiblemente a -20°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 2 horas.

5

Esquema 12



La síntesis descrita en el esquema 14 puede ser aplicada cuando B* no es $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ o $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CH}_2$. Como en los pasos individuales en el esquema 14, el paso A involucra las dos etapas de rompimiento oxidativo de un alqueno de fórmula 1 para obtener un aldehído de fórmula 2. La primer etapa del rompimiento oxidativo es conducida en la presencia de: 1) un reactivo dihidroxilante, preferiblemente un reactivo de osmio tal como tetróxido de osmio; 2) un cooxidante tal como N-morfolina-N-óxido; y 3) una mezcla de solventes aprotónico polar y protónico tal como una mezcla de acetona, agua, y t-butanol, a una temperatura entre 20°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas. La segunda etapa del rompimiento oxidativo es conducida en la presencia de: 1) una sal de periodato tal como periodato de sodio; y 2) una mezcla de solventes polar aprotónico y protónico tal como una mezcla de tetrahidrofuran y agua, a una temperatura entre -20°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

50 El paso B involucra la reducción de un aldehído de fórmula 2 para obtener un alcohol de fórmula 3. La reducción es conducida en la presencia de: 1) un agente reductor hidruro, preferiblemente un hidruro de aluminio tal como hidruro de litio aluminio o hidruro de diisobutilaluminio, o un borohidruro tal como borohidruro de sodio; y 2) un solvente orgánico polar, preferiblemente un éter tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -100°C y 40°C, preferiblemente de -20°C a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 2 horas.

El paso C involucra la iodinación de un alcohol de fórmula 3 para obtener un ioduro de fórmula 4. La iodinación es conducida en la presencia de: 1) un reactivo de iodinación tal como I_2 ; 2) un compuesto que contiene fósforo tal como trifenilfosfina; 3) una base débil, preferiblemente una base que contiene nitrógeno débil tal como imidazol; y 4) un solvente orgánico polar, preferiblemente un ester tal como acetato de etilo, a una temperatura entre -10°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 2 horas.

65 El paso D involucra la hidroxilación en 2 etapas de un alqueno de fórmula 1 para obtener un alcohol de fórmula 5. La primera etapa de la hidroxilación es conducida en la presencia de: 1) un borano tal como 9-borabicido[3.3.1] nonano; y 2) un solvente orgánico polar, preferiblemente un éter tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -10°C y 40°C, preferiblemente a 0°C, por un periodo entre 1 y 48 horas, preferiblemente por 24 horas. La segunda etapa de la hidroxilación es conducida en la presencia de: 1) un oxidante, preferiblemente un peróxido tal como peróxido de hidrógeno; 2) una base alcalina fuerte, preferiblemente una base hidróxido tal como hidróxido de sodio; y 3) un

solvente polar orgánico, preferiblemente un éter tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -10°C y 40°C, preferiblemente a 0°C, por un periodo entre 10 minutos y 8 horas, preferiblemente por 1 hora.

El paso E involucra la iodinación de un alcohol de fórmula 5 para obtener un ioduro de fórmula 6. La iodinación es conducida en la presencia de: 1) un reactivo de iodinación tal como I_2 ; 2) un compuesto que contiene fósforo tal como trifenilfosfina; 3) una base débil, preferiblemente una base que contiene nitrógeno débil tal como imidazol; y 4) un solvente orgánico polar, preferiblemente un ester tal como el acetato de etilo, a una temperatura entre -10°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 2 horas.

El paso F involucra la iodinación en 2 etapas de un alqueno de fórmula 1 para obtener un ioduro de fórmula 6. La primer etapa de la iodinación es conducida en la presencia de: 1) un borano tal como 9-borabiciclo[3.3.1]nonano; y 2) un solvente orgánico polar, preferiblemente un éter tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -10°C y 40°C, preferiblemente a 0°C, por un periodo entre 1 y 48 horas, preferiblemente por 24 horas. La segunda etapa de la iodinación es conducida en la presencia de I_2 y 2) un solvente orgánico polar, preferiblemente un éter tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -10°C y 40°C, preferiblemente a 0°C, por un periodo entre 10 minutos y 8 horas.

El paso G involucra la reacción de adición de fosfina de un ioduro de fórmula 6 para obtener una sal de ioduro de fosfonio de fórmula 7. La reacción de adición de fosfina es conducida en la presencia de: 1) un reactivo de fósforo tal como trifenilfosfina; 2) una base, preferiblemente una base amina tal como diisopropiletilamina; y 3) un solvente orgánico, preferiblemente un solvente aprotónico polar tal como acetonitrilo, a una temperatura entre 25°C y 150°C, preferiblemente a 90°C, por un periodo entre 1 y 72 horas, preferiblemente por 18 horas.

Esquema 13

25

30

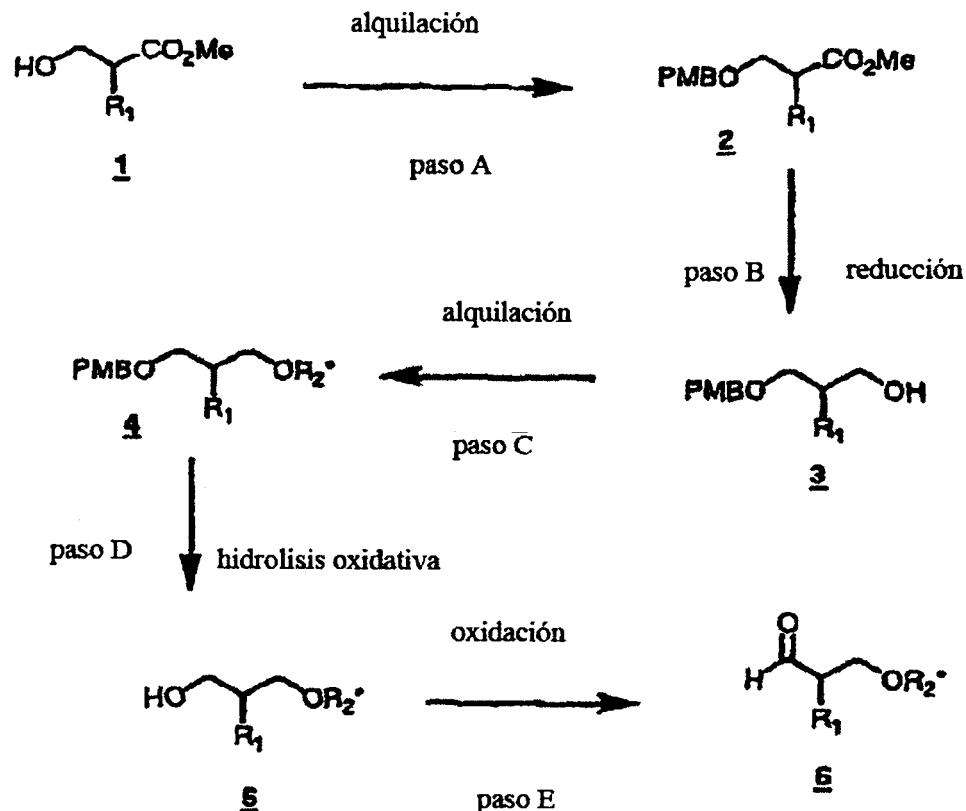
35

40

45

50

55



Como en los pasos individuales en el esquema 15, el paso A involucra la alquilación de un alcohol de fórmula 1 para obtener un éter de fórmula 2. La alquilación es conducida en la presencia de: 1) un reactivo de bencilación reactivo, preferiblemente un reactivo de para-metoxibencilación reactivo tal como p-metoxibencil-2,2,2-tricloroacetimidato; 2) una fuente protónica, preferiblemente un ácido sulfónico tal como p-toluenulfonato de piridinio; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -78°C y 25°C, preferiblemente a 0°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

El paso B involucra la reducción de un éter de fórmula 2 para obtener un alcohol de fórmula 3. La reducción es conducida en la presencia de: 1) un hidruro metálico, preferiblemente un hidruro de aluminio tal como hidruro de litio aluminio o hidruro de diisobutilaluminio; y 2) un solvente orgánico polar, preferiblemente un éter tal como

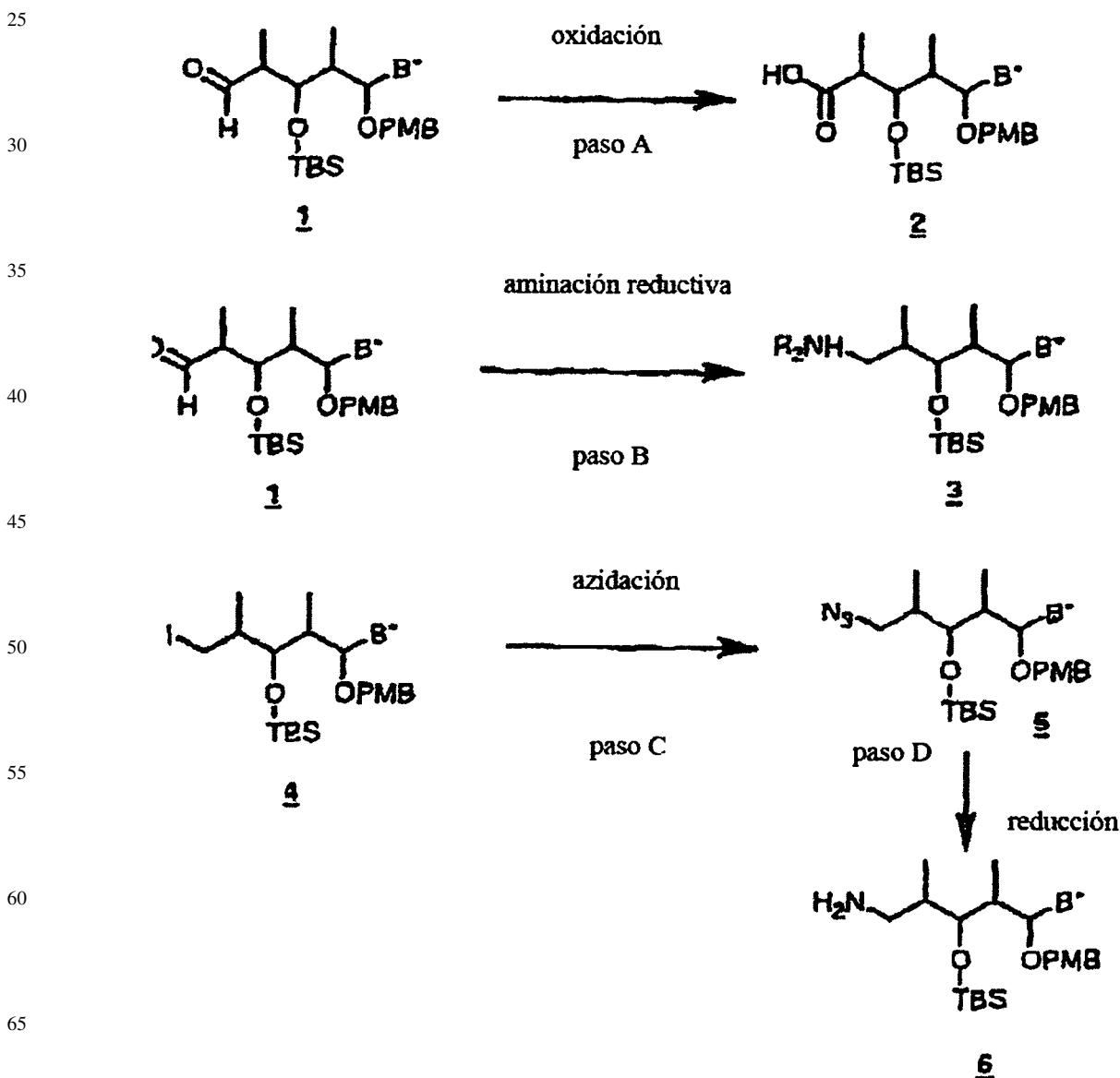
tetrahidrofurano, a una temperatura entre -100°C y 10°C, preferiblemente de -78°C a 0°C, por un periodo entre 10 minutos y 8 horas, preferiblemente por 2 horas.

5 El paso C involucra la alquilación de un alcohol de fórmula 3 para obtener un éter de fórmula 4. La alquilación es conducida en la presencia de: 1) un alcohol de fórmula A^*OH , en donde A^* es como está descrito arriba; 2) un reactivo de acoplamiento tal como dietil azodicarboxilato; 3) una fosfina tal como trifenilfosfina; y 4) un solvente orgánico polar, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -78°C y 60°C, preferiblemente entre -20°C y 40°C, por un periodo entre 2 y 72 horas, preferiblemente por 16 horas.

10 El paso D involucra la hidrólisis oxidativa de un éter de fórmula 4 a un alcohol de fórmula 5. La hidrólisis oxidativa es conducida en la presencia de: 1) un oxidante, preferiblemente una quinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; 2) agua; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -20°C y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 1 y 72 horas, preferiblemente por 1 hora.

15 El paso E involucra la oxidación de un alcohol de fórmula 5 para obtener un aldehído de fórmula 6. La oxidación es conducida en la presencia de: 1) un reactivo oxidante, preferiblemente un oxidante medio tal como las combinaciones de oxalil cloruro, DMSO y trietilamina; complejo sulfuro trióxido-piridina, DMSO y trietilamina; y radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi y diacetoxiiodobenceno; y 2) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un solvente orgánico polar tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -78°C y 40°C, preferiblemente de -20°C a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

Esquema 14



ES 2 267 928 T3

Como los pasos individuales en el esquema 18, el paso A involucra la oxidación de un aldehído de fórmula 1 para obtener un ácido carboxílico de fórmula 2. La oxidación es conducida en la presencia de: 1) un agente oxidante tal como clorito de sodio; 2) una sal de fosfato, preferiblemente dihidrogenofosfato de sodio; 3) un solvente orgánico protónico, preferiblemente un alcohol tal como t-butanol; y 4) un alqueno, preferiblemente 2-metilpropeno, a una temperatura entre 0°C y 40°C, preferiblemente 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 8 horas, preferiblemente por 1 hora.

El paso B involucra la aminación reductiva de un aldehído de fórmula 1 para obtener una amina de fórmula 3. La aminación reductiva es conducida en la presencia de: 1) una amina de fórmula $R_5\text{NH}_2$, en donde R_5 es definido como está arriba; 2) un agente reductor, preferiblemente un hidruro, más preferiblemente una sal de borohidruro tal como borohidruro de sodio; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un solvente orgánico protónico tal como etanol, a una temperatura entre 0°C y 40°C, preferiblemente de 5°C a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 16 horas.

El paso C involucra la azidación de un ioduro de fórmula 4 para obtener una azida de fórmula 5. La azidación es conducida en la presencia de: 1) una sal de azida tal como azida de sodio; y 2) un solvente orgánico polar tal como DMF, a una temperatura entre 25°C y 150°C, preferiblemente a 90°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 16 horas.

El paso D involucra la reducción de una azida de fórmula 5 para obtener una amina de fórmula 6. La azidación es conducida en la presencia de: 1) un agente reductor, preferiblemente una fosfina tal como trifenilfosfina en la presencia de agua, y 2) un solvente orgánico polar tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y 100°C, preferiblemente de 25°C a 60°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 16 horas.

25

30

(Esquema pasa a página siguiente)

35

40

45

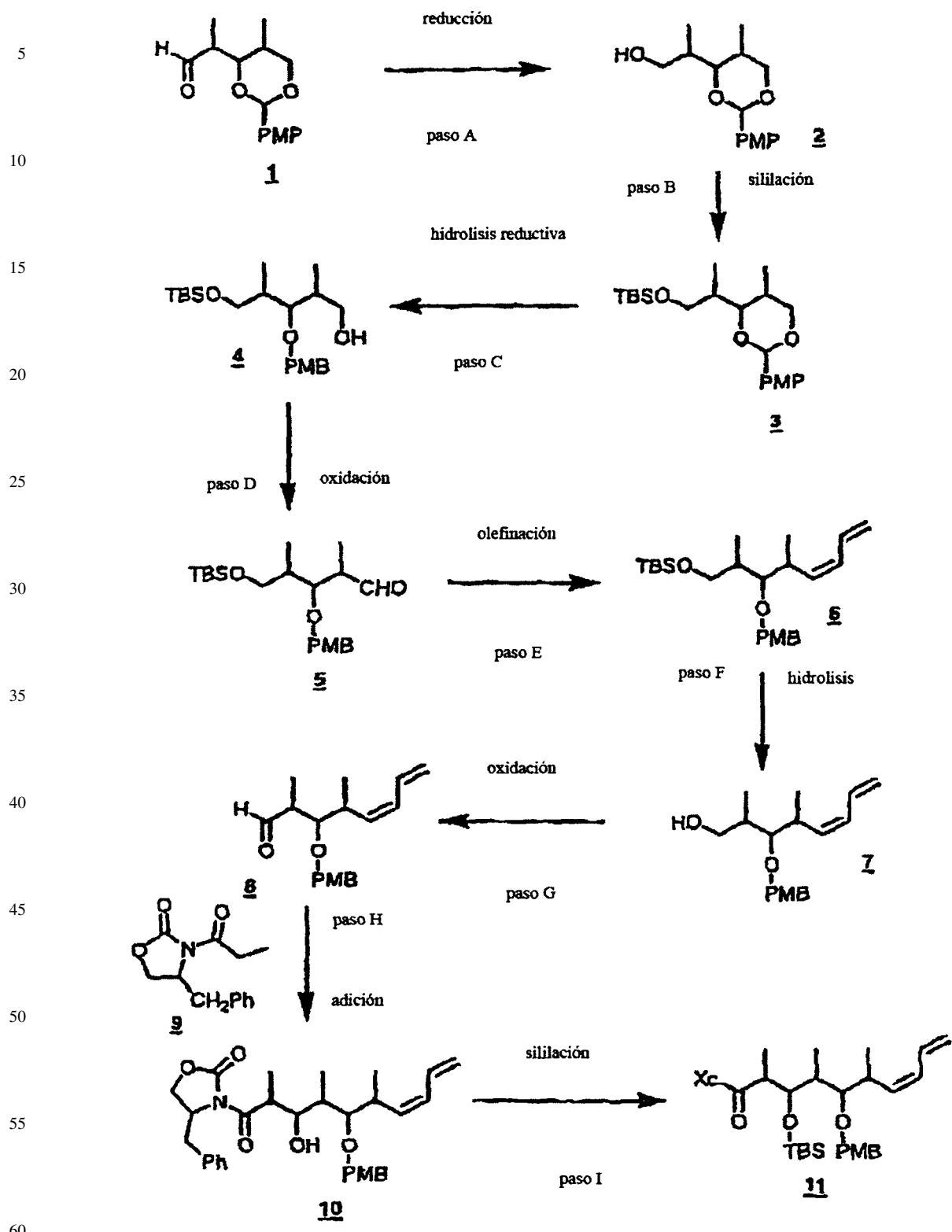
50

55

60

65

Esquema 15



Como los pasos individuales en el esquema 19, el paso A involucra la reducción de un aldehído de fórmula 1 para obtener un alcohol de fórmula 2. La reducción es conducida en la presencia de: 1) un agente reductor hidruro, preferiblemente un hidruro de aluminio tal como hidruro de litio aluminio o hidruro de diisobutilaluminio, o un borohidruro tal como borohidruro de sodio; y 2) un solvente orgánico polar, preferiblemente un éter, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -100 y 40°C, preferiblemente de -20 a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 2 horas.

ES 2 267 928 T3

El paso B involucra la silitación de un alcohol de fórmula 2 para obtener un silil éter de fórmula 3. La silitación es conducida en la presencia de: 1) un reactivo de silitación, preferiblemente un reactivo de t-butildimetsilsilitación tal como tal como t-butildimetsilsilitriflato; 2) una base débil, preferiblemente una base que contenga nitrógeno, más preferiblemente una base piridina tal como 2,6-lutidina; y 3) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -100 y 5°C, preferiblemente a -20°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 2 horas.

El paso C involucra la hidrólisis reductiva de un silil éter de fórmula 3 para obtener un alcohol de fórmula 4. La hidrólisis reductiva es conducida en la presencia de: 1) un hidruro ácido de Lewis, preferiblemente un hidruro de aluminio tal como diisobutilaluminiohidruro; y 2) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -100 y 5°C, preferiblemente a -78°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por una hora.

El paso D involucra la oxidación de un alcohol de fórmula 4 para obtener un aldehído de fórmula 5. La oxidación es conducida en la presencia de: 1) un reactivo oxidante, preferiblemente un reactivo oxidante medio tal como las combinaciones de oxalil cloruro, DMSO y trietilamina; complejo sulfuro trióxido-piridina, DMSO y trietilamina; y radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi y diacetoxi-iodobenceno; y 2) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un solvente orgánico polar tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -78 y 40°C, preferiblemente de -20 a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

El paso E involucra la olefinación de un aldehído de fórmula 5 para obtener un dieno de fórmula 6. La olefinación es conducida en la presencia de: 1) un silil propeno halogenado tal como 1-bromo-1-trimetilsilil-2-propeno; 2) un reactivo cromo(II) tal como cloruro de cromo(II); y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un éter tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -100 y 40°C, preferiblemente a 20°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

El paso F involucra la hidrólisis de un dieno de fórmula 6 para obtener un alcohol de fórmula 7. La hidrólisis es conducida en la presencia de: 1) una adición protónica, preferiblemente un haluro de hidrógeno tal como adición de ácido clorhídrico; y 2) un solvente orgánico polar, preferiblemente un éter tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -10 y 40°C, preferiblemente a 20°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 1 hora.

El paso G involucra la oxidación de un alcohol de fórmula 7 para obtener un aldehído de fórmula 8. La oxidación es conducida en la presencia de: 1) un reactivo de oxidación, preferiblemente un reactivo oxidante medio tal como las combinaciones de oxalil cloruro, DMSO y trietilamina, complejo sulfuro trióxido-piridina, DMSO y trietilamina; y radical libre

2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi y diacetoxiiodobenceno; y 2) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un solvente orgánico polar tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -78 y 40°C, preferiblemente de -20 a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

El paso H involucra la reacción de adición de propionato de un aldehído de fórmula 8 para obtener una imida de fórmula 10. La reacción de adición de propionato es conducida en la presencia de: 1) una propanimida de fórmula 9; 2) un ácido de Lewis, preferiblemente uno de adición de Lewis que contiene boro tal como dibutilborotriflato; una base débil, preferiblemente una base amina tal como trietilamina; y 4) un solvente orgánico polar tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -100 y 20°C, preferiblemente de -78 a 0°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 2 horas.

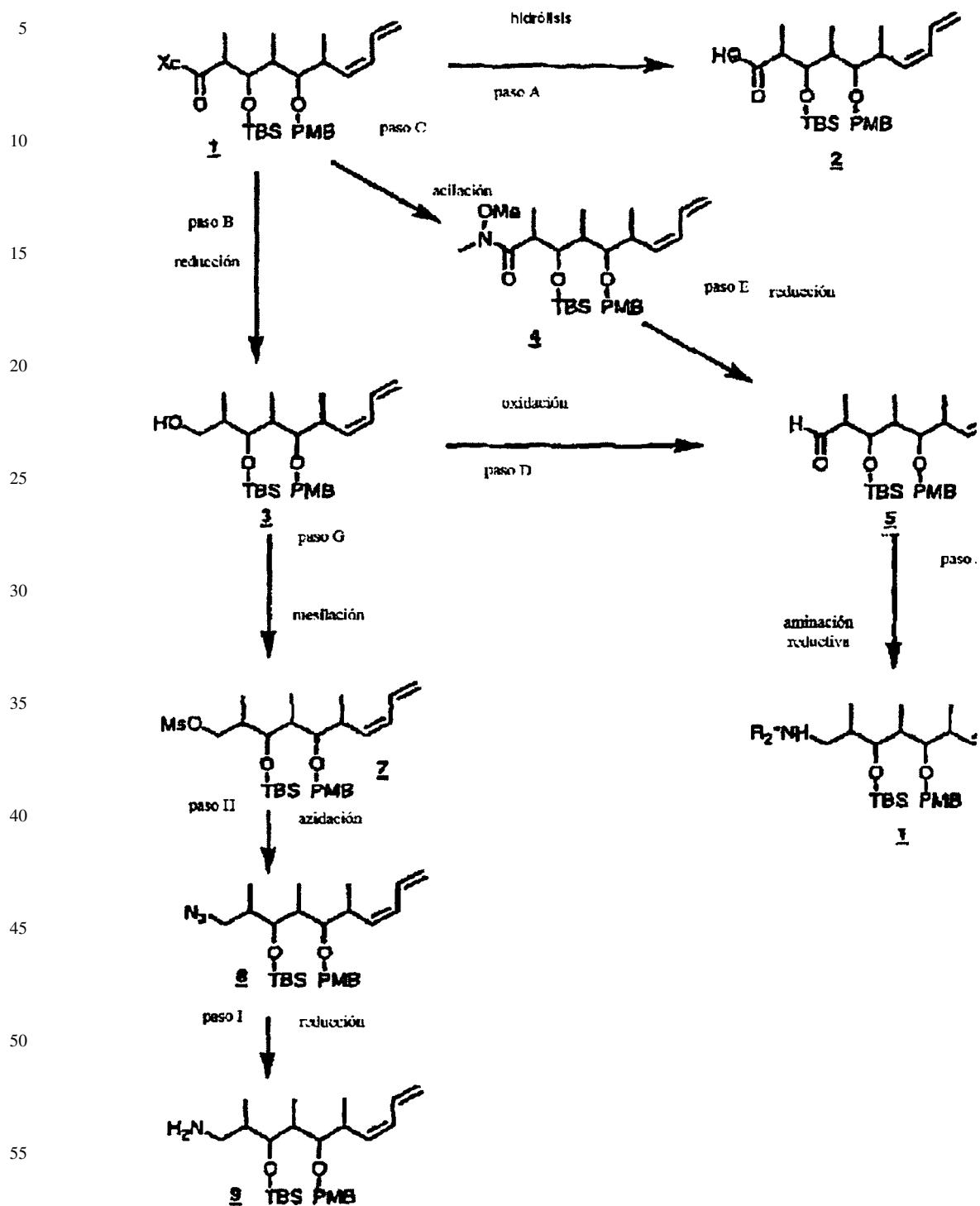
El paso I involucra la silitación de un alcohol de fórmula 10 para obtener un silil éter de fórmula 11. La silitación es conducida en la presencia de: 1) un reactivo de silitación, preferiblemente un reactivo de t-butildimetsilsilitación tal como t-butildimetsilsilitriflato; 2) una base débil, preferiblemente una base que contenga nitrógeno, más preferiblemente una base piridina tal como 2,6-lutidina; y 3) un solvente orgánico inerte, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -100 y 5°C, preferiblemente a -20°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 2 horas.

55

60

65

Esquema 16



60 Como en los pasos individuales en el esquema 20, el paso A involucra la hidrólisis de una imida de fórmula 1 para obtener un ácido carboxílico de fórmula 2. La hidrólisis es conducida en la presencia de: 1) una base fuerte, preferiblemente una sal de hidróxido tal como hidróxido de litio; 2) un oxidante, preferiblemente un peróxido tal como peróxido de hidrógeno; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un éter tal como tetrahidrofurano, 65 a una temperatura entre -20 y 40°C, preferiblemente de -10 a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 18 horas.

El paso B involucra la reducción de una imida de fórmula 1 para obtener un alcohol de fórmula 3. La reducción es conducida en la presencia de: 1) un agente reductor hidruro tal como borohidruro de litio; 2) un solvente orgánico protónico, preferiblemente un alcano menor tal como etanol; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un éter tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -20 y 40°C, preferiblemente a 25°C, por un periodo entre 10 5 minutos y 48 horas, preferiblemente por 18 horas.

El paso C involucra la acilación de una imida de fórmula 1 para obtener una amida de fórmula 4. La acilación es conducida en la presencia de: 1) N,O -dimetilhidroxilamina clorhidrato; 2) un reactivo de organoaluminio tal como trimetilaluminio; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un éter tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -78 y 40°C, preferiblemente a -20°C, por un periodo entre 10 minutos y 8 horas, preferiblemente por 2 horas.

15 El paso D involucra la oxidación de un alcohol de fórmula 3 para obtener un aldehído de fórmula 5. La oxidación es conducida en la presencia de: 1) un reactivo oxidante, preferiblemente un reactivo oxidante medio tal como las combinaciones de oxalil cloruro, DMSO y trietilamina; complejo sulfuro trióxido-piridina, DMSO y trietilamina; y radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi y diacetoxiiodobenceno; y 2) un solvente orgánico polar tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -78 y 40°C, preferiblemente de -20 a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 3 horas.

El paso E involucra la reducción de una amida de fórmula 4 para obtener un aldehído de fórmula 5. La reducción es conducida en la presencia de: 1) un hidruro metálico, preferiblemente un hidruro de aluminio tal como hidruro de litio aluminio o hidruro de diisobutilaluminio; y 2) un solvente orgánico polar, preferiblemente un éter tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -100 y 10°C, preferiblemente de -78 a 0°C, por un periodo entre 10 minutos y 8 horas, preferiblemente por 2 horas.

25 El paso F involucra la aminación reductiva de un aldehído de fórmula 5 para obtener una amina de fórmula 6. La aminación reductiva es conducida en la presencia de: 1) una amina de fórmula R_5NH_2 en donde R_5 es definido como está arriba; 2) un agente reductor, preferiblemente un hidruro, más preferiblemente una sal de borohidruro tal como borohidruro de sodio; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un solvente orgánico protónico tal como etanol, a una temperatura entre -0 y 40°C, preferiblemente de 5 a 25°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 16 horas.

30

35 El paso G involucra la mesilación de un alcohol de fórmula 3 para obtener un mesilato de fórmula 7. La mesilación es conducida en la presencia de: 1) cloruro de metanosulfonil; 2) una base, preferiblemente una base amina tal como trietilamina; y 3) un solvente orgánico polar, preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, a una temperatura entre -20 y 40°C, preferiblemente de 0 a 5°C, por un periodo entre 10 minutos y 8 horas, preferiblemente por 2 horas.

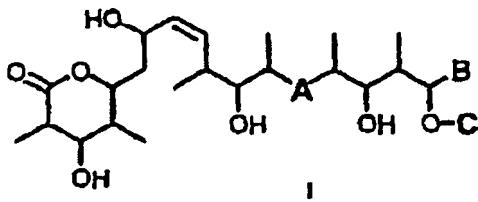
40 El paso H involucra la azidación de un mesilato de fórmula 7 para obtener una azida de fórmula 8. La azidación es conducida en la presencia de: 1) una sal de azida tal como azida de sodio; 2) un solvente orgánico polar tal como DMF, a una temperatura entre 25 y 150°C, preferiblemente a 90°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 16 horas.

45 El paso I involucra la reducción de una azida de fórmula 8 para obtener una amina de fórmula 9. La azidación es conducida en la presencia de: 1) un agente reductor, preferiblemente una fosfina tal como trifenilfosfina en la presencia de agua, y 2) un solvente orgánico polar, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0 y 100°C, preferiblemente de 25 a 60°C, por un periodo entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente por 16 horas.

Aunque el producto de cada reacción descrita arriba debe, si se desea, ser purificado por las técnicas convencionales tales como cromatografía o recristalización (si es un sólido), el producto crudo de una reacción es ventajosamente empleado en la siguiente reacción sin purificación.

Como es evidente para aquellos expertos en el arte, los compuestos de fórmula I contienen átomos de carbono asimétricos. Se debe comprender, por lo tanto, que los estereoisómeros individuales son contemplados como estando incluidos dentro del alcance de esta invención.

En particular, la presente invención concierne a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I:



ES 2 267 928 T3

En donde A es

5 $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{C}(\text{O})\text{-}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{R}_3)\text{CH}_2\text{-}$ o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{COR}_2)\text{CH}_2\text{-}$;

B es

10 $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{R}_2)\text{R}_1$, $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHR}_2$,
 $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OR}_2$, $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$
15 $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}_2\text{OR}_2$ o Ar;

C es

20 H, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{-4-morfolino}$;

R₁ es

25 H o $(\text{C}_{1-6})\text{alquil}$;

R₂ es

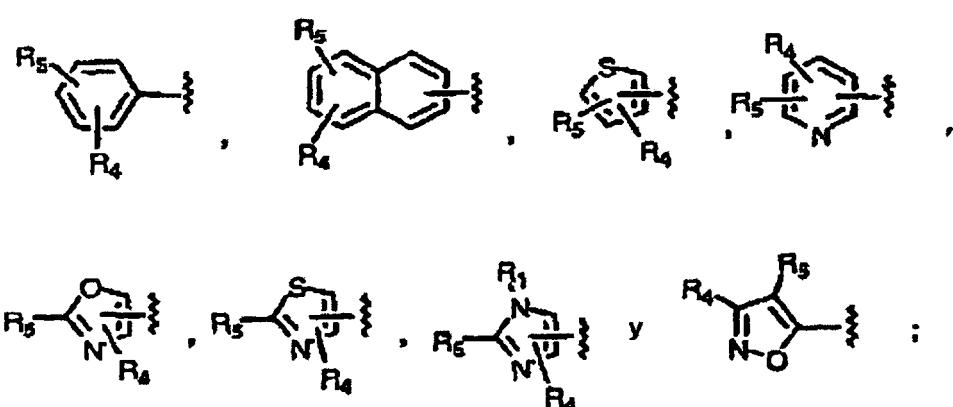
30 H, $(\text{C}_{1-6})\text{alquil}$, $(\text{C}_{2-6})\text{alquenil}$, $(\text{C}_{2-6})\text{alquinil}$, $(\text{C}_{1-6})\text{alquil-Ar}$ o Ar;

R₃ es

35 $(\text{C}_{1-6})\text{alquil}$, $(\text{C}_{1-6})\text{alquil-Ar}$ o Ar;

Ar es

40 Un anillo aromático o heteroaromático seleccionado de



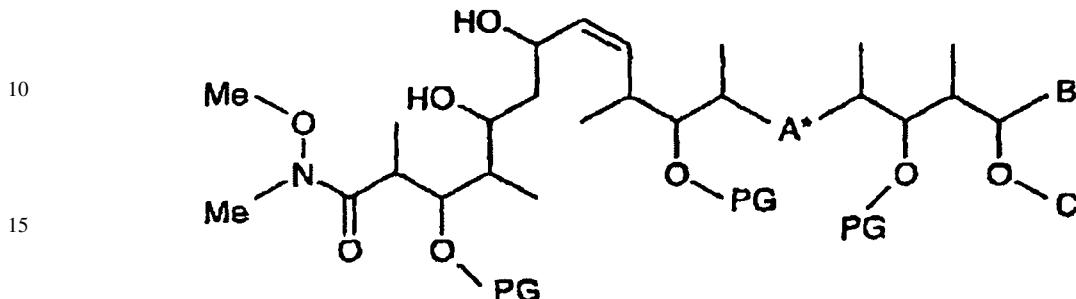
60 R₄ y R₅

65 Independientemente, H, $(\text{C}_{1-6})\text{alquil}$, OH, $\text{O}(\text{C}_{1-6})\text{alquil}$, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{-4-morfolino}$, F, Cl, Br o CF_3 ; y

n es

1 o 2;

5 En donde un compuesto de fórmula 11



10 en donde los grupos A*, B* y C* corresponden a los grupos A, B y C como es definido para el compuesto de fórmula I con la excepción de que en el caso que estos grupos contengan grupos hidroxi libres, entonces la designación de asterisco (e.g., A*) indica que estos grupos están protegidos con grupos de protección lágiles de ácido (e.g., TBS), y PG
 15 representa un grupo de protección, e.g. TBS, es hidrolizado y ciclizado mediante reacción con un ácido protónico, preferiblemente una solución ácida protónica acuosa, preferiblemente una solución de haluro de hidrógeno acuoso, tal como cloruro de hidrógeno acuoso, en un solvente orgánico polar, preferiblemente una mezcla de solventes orgánicos polares, preferiblemente una mezcla de un alcohol alifático y un éter, tal como metanol y tetrahidrofurano, a temperatura entre -20 y 40°C, preferiblemente entre 20 y 25°C, por un periodo de 8 horas a 7 días, preferiblemente entre 16 y 72 horas, más preferiblemente entre 24 y 48 horas; y en donde cualesquiera grupos de protección en un derivado
 20 protegido de un compuesto de fórmula I son removidos.

25 Como es indicado arriba, todos los compuestos de fórmula I son agentes anti-tumor y son, por lo tanto, útiles en la inhibición del crecimiento de varios linfomas, sarcomas, carcinomas, mielomas, y líneas de células de leucemia. La actividad anti-tumor de los compuestos de fórmula I puede ser demostrada empleando el Ensayo de Monocapa de Crecimiento Dependiente Anclado (ADGMA) que mide los efectos inhibitorios del crecimiento de los compuestos del
 30 test en la proliferación de monocapas de células adherentes. Este ensayo fue adaptado del ensayo de línea de célula 60 usado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) con las siguientes modificaciones:

35 1) Cuatro líneas de célula representativas para los tipos de tumor importantes, *viz.*, carcinoma de colon MIP
 40 101, carcinoma de colon HCT 116, carcinoma de ovario 1A9 y carcinoma de ovario 1A9PTX22, fueron utilizados; y 2) un derivado del tetrazolio, *viz.*, MTT, fue utilizado para determinar la densidad celular.

45 El ADGMA compara el número de células viables siguiendo una exposición de 3 días a un compuesto de test relativo al número de células presentes en el momento que fue adicionado el compuesto del test. La viabilidad celular es medida usando un derivado del tetrazolio, *viz.*, 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazolio bromuro (MTT) que es metabólicamente reducido en la presencia de un agente de acoplamiento de electrón (PMS; fenazina metosulfato) por células viables a un derivado formazán soluble en agua. La absorbancia a 540 nm (A540) del derivado formazán es proporcional al número de células viables. El IC₅₀ para un compuesto de test es la concentración del compuesto requerido para reducir el número de células finales al 50% del número de células control final. Si la proliferación de células es inhibida, el ensayo además define los compuestos como citostáticos (número de células después de la incubación del compuesto por 3 días > número de células en el momento de la adición del compuesto) o citotóxico (número de células después de la incubación del compuesto por 3 días < número de células en el momento de la adición del compuesto).

55 La línea de células de carcinoma del colon HCT 116 fue obtenida del American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD). La línea de células de carcinoma de colon MIP 101 fue obtenida del Dr. Robert Kramer (Bristol Meyers Squibb) y fue previamente descrita (Niles RM, Wilhelm SA, Steele GD JR, Burke B, Christensen T, Dexter D, O'Brien MJ,

60 Thomas P, Zamcheck N. Isolation and characterization of an undifferentiated human colon carcinoma cell line (MIP-101). *Cancer Invest.* 1987; 5(6): 545-52.). Las líneas de células de tumor de ovario 1A9 y 1A9PTX22 fueron obtenidas del Dr. Tito Fojo, Medicine Branch, Division of Clinical Sciences, National Cáncer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892. El 1^a 9 es un clon de la línea de célula de carcinoma de ovario, A2780

65 (Giannakakou P, Sackett, DL, Kang Y-K, Zhan Z, Buters JTM, Fojo T, Poruchynsky MS. Paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells have mutant β -tubulins that impaired paclitaxel-driven polymerization. *J. Biol. Chem.* 1997, 272(4): 17118-17125). La sublínea 1A9PTX22 fue aislada como un hecho individual de la línea de célula 1A9 en una selección de paso simple por exposición a 5 ng/mL de paclitaxel en la presencia de 5 μ g/mL de verapamil.

ES 2 267 928 T3

Todas las líneas de células fueron usadas entre 4-20 pasos seguido el descongelamiento. Las líneas de célula de el carcinoma de colon MIP-101, el carcinoma de colon HCT 116, el carcinoma de ovario 1A9 y el carcinoma de ovario 1A9PTX22 son mantenidas y puestas en placas en medio RPMI 1640 que contiene 10% de suero fetal bovino.

5 Las células son triptinizadas y contadas usando un hematocritómetro para determinar la concentración de células. Las células fueron entonces puestas en placas en su respectivo medio de mantenimiento (200 μ L/pozo) en placas de 96 pozos a las concentraciones siguientes: MIP-101,2000 células/pozo; HCT 116, 2000 células/pozo; 1A9, 10000 células/pozo; and 1A9PTX22, 10000 células/pozo. El número de células/pozo fue determinado en experimentos preliminares, y resultó en 75-90% de confluencia por día después del cuarto día de puestas en la placa. Las densidades iniciales de células, ensayada un día después de puestas en placa, presentan 0.10-0.20 unidades de absorbancia A540 mayor que el medio blanco. 96 placas de pozo fueron sembradas en el día 0 y los compuestos del test fueron adicionados en el día 1. Fue creada una placa del “tiempo 0” que recibió el medio solo en la fila A y una línea de célula/fila en las filas B-E. La placa “tiempo 0” fue procesada 24 horas después que fueron puestas en placa (al momento en que las drogas fueron adicionadas a las placas experimentales), como sigue: 5 microlitros de la solución stock MTT (0.5 mg/mL en PBS) fue adicionado a cada pozo y entonces incubado por 3 horas a 37°C, 5% CO₂, en un ambiente humidificado. El medio fue entonces cuidadosamente y completamente removido. Se permitió el secado de las placas en la oscuridad. DMSO (dimetilsulfóxido) fue adicionado a cada pozo (100 μ L/pozo) y las placas fueron puestas en un agitador orbital por 2 horas. Las placas fueron leídas en el lector de placas de 96 pozos a 540 nm en un “Molecular Devices plate reader” utilizando Softmax versión 2.35 en absorbancia modo-punto final L-1, usando DMSO como blanco. Un día después de puestas las placas, fueron adicionados los compuestos del test (en una dilución final 1:10) a las placas test y subsecuentemente un serial diluido 10 veces. La placa control recibió dilución 1:10 del solvente (10% DMSO/90% RPMI 1640) solo. Tres días después de la adición de los compuestos test, todas las placas experimentales y la placa control fueron procesadas como está descrito arriba para la placa “tiempo 0”. Los valores IC₅₀ fueron determinados de las gráficas del crecimiento porcentual neto como función de la concentración del compuesto. 10 15 20 25

El porcentaje de crecimiento neto es calculado como (Célula + Drogas A₅₄₀ - Inicial 540/célula + Vehículo droga 540 - Inicial 540).

Los siguientes valores IC₅₀ (promedio de dos o más experimentos separados) en μ M fueron obtenidos:

30	Comuesto	MIP101	HCT116	1A9	1A9PTX22
35	Exp. 1	20	13	4	6
	Paclitaxel (un conocido compuesto antineoplástico)	0.2	0.0003	0.047	0.001

40 La dosis precisa de los compuestos de fórmula I a ser empleados para inhibir los tumores depende de varios factores incluyendo el huésped, la naturaleza y la severidad de la condición a ser tratada, el modo de administración y el compuesto particular empleado. Sin embargo, en general, la inhibición satisfactoria de tumores es lograda cuando un compuesto de fórmula I es administrado parenteralmente, e.g., intraperitonealmente, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intratumoralmente, o rectalmente, o enteralmente, e.g., oralmente, preferiblemente intravenosamente u oralmente, más preferiblemente intravenosamente a una dosis simple de 1-300 mg/Kg de peso corporal por ciclo (ciclo = 3-6 semanas) o, para los primates más grandes, una dosis simple de 50-5000 mg por ciclo de tratamiento. Una dosis simple intravenosa preferida por ciclo de tratamiento de 3-6 semanas es 1-75 mg/Kg de peso corporal o, para primates más grandes, una dosis diaria de 50-1500 mg. Una dosis intravenosa típica es 45 mg/Kg, una vez cada 3 semanas. 45 50

Usualmente, una pequeña dosis es administrada inicialmente y la dosis es gradualmente incrementada hasta la dosis óptima para el huésped bajo tratamiento que es determinada. El límite superior de la dosis es la impuesta por los efectos laterales y puede ser determinada por ensayos para el huésped que está siendo tratado.

55 Los compuestos de fórmula I pueden ser combinados con uno o más transportadores aceptables farmacéuticamente y, opcionalmente, uno o más de otros adyuvantes farmacéuticos convencionales y administrados enteramente, e.g., oralmente, en la forma de tabletas, cápsulas, capletas, etc. o parenteralmente, e.g. intraperitonealmente o intravenosamente, en la forma de soluciones estériles inyectables o suspensiones. Las composiciones enterales y parenterales pueden ser preparadas por los medios convencionales.

60 Los compuestos de fórmula I pueden ser formulados dentro de las composiciones enterales o parenterales que contienen una cantidad de sustancia activa que es efectiva para la inhibición de tumores, tal como composiciones en forma de dosis unitaria y tales composiciones que comprenden un transportador aceptable farmacéuticamente.

65 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, terapia de combinación posible que toma la forma de combinaciones fijas de la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos que están siendo dadas progresivamente o dadas independientemente una de otra, o la administración combinada de combinaciones fijas y una o más de otros

agentes terapéuticos. En particular, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por ejemplo en el caso de una terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica o una combinación de estos. La terapia a largo término es igualmente posible como una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describe arriba. Otros tratamientos posibles son terapia para mantener el 5 status de los pacientes después de la regresión del tumor, o aun terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes en riesgo.

Los agentes terapéuticos para posible combinación son especialmente uno o más compuestos antiproliferativos, 10 citostáticos o citotóxicos, por ejemplo un agente quimioterapéutico o varios agentes seleccionados del grupo que incluye, pero no está limitado a, un inhibidor de la biosíntesis de poliamina, un inhibidor de una proteína quinasa, tal como el receptor EGF tirosin quinasa, e.g. PKI166, el receptor VEGF tirosin quinasa, eg. PTK787, o el receptor 15 PDGF tirosin quinasa, eg. ST1571, una citoquina, un regulador de crecimiento negativo, tal como TGF- β o IFN- β , un inhibidor aromatasa, e.g. letrozol o anastrozol, un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, antiestrógenos, inhibidores I topoisomerasa, tal como irinotecan, inhibidores II topoisomerasa, agentes 20 activos de microtúbulo, e.g. paclitaxel, (+)-discodermolida o un epotilón, como el epotilón B, agentes de alquilación, antimetabolitos antineoplásicos, tal como gemcitabina o capecitabina, compuestos de platin, tal como carboplatin o cisplatin, compuestos anti-angiogénicos, agonistas gonadorelina, anti-andrógenos, bisfosfonatos, e.g. AREDIA[®] o ZOMETA[®], y trastuzumab. La estructura de los agentes activos identificados por nos. Código, nombres genéricos o comerciales pueden ser tomados de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", de bases de datos, eg. Patentes internacionales (e.g. IMS World Publications).

Además, la presente invención relaciona el uso de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, o Ic en el tratamiento del 25 cuerpo humano o animal o en la manufactura de una preparación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades tumorales.

Los siguientes ejemplos muestran compuestos representativos acordes con esta invención y su síntesis. Sin embargo, se debe comprender claramente que estos son propósitos meramente ilustrativos.

Ejemplo 1

Síntesis de ácido (2R,3S,4R,5S,7S,8Z)-13-[[2R,3S,4S,5S,6S,7Z)-5-[(aminocarbonil)oxi]-3-hidroxi-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-3,5,7,11-tetrahidroxi-2,4,10,12-tetrametil-8-tridecanoico δ -lactona

a) Preparación de 1,2,4-trideoxi-3-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-5-O-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dimetil-1-(metilamin)-L-arabinitol

Una solución de 2,4-dideoxi-3-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-5-O-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dimetil-L-arabinosa (2.8 g, 7.37 mmol) en THF (10 mL) es adicionada lentamente a una solución agitada de metilamina (14.7 mL, 29.5 mmol) en THF a temperatura ambiente. Despues de ser agitado a temperatura ambiente por 20 minutos, son adicionados a temperatura ambiente triacetoxiborohidruro de sodio (2.3 g, 11.05 mmol), seguido por ácido acético (10 gotas). Despues de ser agitado a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción es diluida con EtOAc (100 mL), y lavado con NaHCO₃ saturado (2 x 30 mL), H₂O (50 mL), salmuera (50 mL) y secado sobre Na₂SO₄. Despues de la remoción del solvente al vacío, el residuo es cromatografiado sobre silice gel con MeOH/CH₂Cl₂ (1/99) para dar el compuesto deseado como un aceite viscoso pálido.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ 7.25 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.70 Hz, 2H), 4.42 (dd, J = 18.76, 11.60 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 6.11, 2.45 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 9.16, 5.04 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 9.00, 7.47 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 11.59, 6.86 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 0.98 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.86 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (d, J = 6.80, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

b) Preparación de 2,4-dideoxi-3,5-O-[(4-metoxifenil)metilen]-2,4-dimetil-L-arabinitol

Una suspensión de LiAlH₄ (5.33 g, 37.95 mmol) en THF (250 mL) es enfriado a -74°C.

2,4-dideoxi-3,5-O-[(4-metoxifenil)metilen]-2,4-dimetil-L-arabinosa (23.2 g, 87.88 mmol) en 50 mL de THF es adicionado gota a gota durante 30 minutos a -70 a -74°C. La solución resultante es agitada a este rango de temperatura por 1.5 horas y luego calentada hasta 0°C. La reacción es detenida con 6 mL de agua en 90 mL de THF, 6 mL de 15% NaOH, y 30 mL de agua a 0 a 10°C. La fase orgánica es separada y la fase acuosa es extraída con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua (2 x 300 mL), salmuera (2 x 300 mL), secadas sobre Na₂SO₄ y concentrada. El producto deseado es obtenido como un aceite claro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.8-3.65 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (t aparente, J = 11.3 Hz, 1H), 2.17-1.92 (m, 3H), 1.05 (d, J = 7.16 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

65

ES 2 267 928 T3

c) Preparación de 2,4-dideoxi-1-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-3,5-O-[(4-metoxifenil)metilen]-2,4-dimetil-L-arabinitol

Una solución de 2,4-dideoxi-3,5-O-[(4-metoxifenil)metilen]-2,4-dimetil-L-arabinitol (24.5 g, 92.48 mmol), 2,6-lutidina (17.84 g, 166.46 mmol) y metilen cloruro (400 mL) es enfriado a -20°C. TBSOTf (36.67 g, 138.72 mmol) es adicionado durante 30 minutos. Despues de la agitación por 2 horas adicionales a 0°C, la mezcla es diluida con éter (400 mL), lavada con NaHSO₄, salmuera, y concentrado. La cromatografía Flash proporciona el producto deseado (30 g, 86%) como un sólido blanco.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.10 (dd, J = 11.3, 4.9, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.07-1.88 (m, 2H), 0.90 (d, J = 7.54 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.004 (s, 6H).

d) Preparación de 2,4-dideoxi-1-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-3-O-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dimetil-L-arabinitol

Una solución de 2,4-dideoxi-1-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-3,5-O-[(4-metoxifenil)metilen]-2,4-dimetil-L-arabinitol (29 g, 76.3 mmol) y cloruro de metileno (500 mL) es enfriado a -73°C, y DIBAL (1.0 M en hexano, 763 mL, 763 mmol) es adicionado gota a gota durante 1.5 horas. Despues de 1 hora adicional a -78°C, la mezcla de reacción es calentada a 0°C. La reacción es detenida muy lentamente con sal de Rochelle saturada. La solución es separada. La fase acuosa es extraída con acetato de etilo (2 x 200 mL). La fase orgánica combinada es lavada con salmuera (2 x 200 mL), y concentrada. La cromatografía Flash proporciona el producto deseado como un aceite costoso.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.50 (dd, J = 26.4, 10.9, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.59-3.44 (m, 5H), 2.75 (t aparente, J = 5.80, 1H), 1.92-1.76 (m, 1H), 0.87-0.84 (m, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.825 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.00 (s, 6H).

e) Preparación de 2,4-dideoxi-5-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-3-O-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dimetil-L-lixosa

Una solución de 2,4-dideoxi-1-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-3-O-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dimetil-L-arabinitol (10.77 g, 28.19 mmol), DMSO (30 mL), NEt₃ (11.39 g, 112.76 mmol) y cloruro de metileno es enfriada a -10°C, y tratado con SO₃-Pyr (13.45 g, 84.58 mmol) en DMSO (60 mL) durante 40 minutos. Despues de 2 horas adicionales a 0°C, la mezcla es diluida con éter (300 mL), lavada con NaHSO₄ acuoso 1 M (100 mL), salmuera, y concentrada. La cromatografía Flash (5% acetato de etilo en hexano) proporciona el compuesto deseado como un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 9.70 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.45 (dd, J = 20.7, 10.9 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 7.91, 3.76, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56-3.44 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 0.98 (d, J = 7.16 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 8 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.002 (s, 6H).

f) Preparación de el (1,1-dimetiletil)[(2S,3S,4S,5Z)-3-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,4-dimetil-5,7-octadienil]oxi]dimetilsilano

Una suspensión que consiste de CrCl₂ (12.93 g, 105.38 mmol) y 700 mL de THF anhídrico es enfriado a 0°C. 2,4-dideoxi-5-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-3-O-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dimetil-L-lixosa (8.9 g, 23.42 mmol) en 40 mL THF es adicionado gota a gota. (1-Bromoalli) trimetilsilano (22.61, 117.1 mmol) es adicionado limpio. Despues de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es enfriada a 10°C. Metanol (270 mL) y KOH acuoso 6 N (550 mL) son adicionados en secuencia, manteniendo la temperatura de reacción a menos de 20°C durante la adición. La mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente. La capa orgánica es separada. La capa acuosa es extraída con éter (3 x 400 mL). La fase orgánica combinada es lavada con salmuera, secada sobre NaSO₄, y concentrada. La cromatografía Flash da el compuesto deseado como un aceite costoso.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.61 (dt, J = 16.96, 10.92 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 10.92 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 10.55 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 33.5, 17.0 Hz, 2H), 4.45 (dd, J = 27.5, 9.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.51-3.32 (m, 3H), 2.97-2.82 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 0.97 (d, J = 7.16 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.001 (s, 6H).

g) Preparación de (2S,3S,4S,5Z)-3-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,4-dimetil-5,7-octadien-1-ol

Una solución de (1,1-dimetiletil)[(2S,3S,4S,5Z)-3-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,4-dimetil-5,7-octadienil]oxi]dimetilsilano (6.74 g, 16.68 mmol) y THF (70 mL) es enfriada a 0°C. HCl acuoso 4 N (70 mL) es adicionado gota a gota para mantener la temperatura de reacción a menos de 5°C. La mezcla es agitada a 0°C por 1 hora. La mezcla es detenida mediante la adición de NaCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica es separada. La fase acuosa es extraída con acetato de etilo (5 x 100 mL). La fase orgánica combinada es lavada con salmuera, secada sobre NaSO₄ y concentrada. La cromatografía Flash da el compuesto deseado como un aceite costoso.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.67 (dt, J = 21.5, 11.3 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 11.31 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 10.55 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 34.3, 16.95 Hz, 2H), 4.53 (dd, J = 36.6, 10.9, 2H),

ES 2 267 928 T3

3.80 (s, 3H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.40 (dd, J = 5.7, 3.8 Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

h) Preparación de $(2R,3S,4S,5Z)$ -3-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,4-dimetil-5,7-octadienal

Una solución de $(2S,3S,4S,5Z)$ -3-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,4-dimetil-5,7-octadien-1-ol (2.0 g, 6.9 mmol), DMSO (2.1 mL), NEt_3 (2.79 g, 27.59 mmol) y cloruro de metileno (20 mL) es enfriada a 0°C, y es tratado con $\text{SO}_3\text{-Pyr}$ (3.29 g, 20.69 mmol) y DMSO (8 mL) durante 10 minutos. Después de 2 horas adicionales a 0°C, la mezcla es diluida con éter (200 mL), lavado con NaHSO_4 acuoso 1 M (100 mL), salmuera (100 mL), y concentrada. La cromatografía Flash (1% a 10% de acetato de etilo en hexano) da el compuesto deseado como un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ 9.69 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.55 (dt, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.05 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 10.55 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 30.9, 16.95 Hz, 2H), 4.475 (dd, J = 18.5, 10.9, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 1.16 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

i) Preparación de $(4R)$ -3-[($2R,3S,4S,5S,6S,7Z$)-3-hidroxi-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-deca-dienil]-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona

Una solución de (R)-4-benzil-3-propionil-2-oxazolidinona (2.18 g, 9.34 mmol) y cloruro de metileno (15 mL) es enfriado a -20°C. $(\text{n-Bu})_2\text{BOTf}$ (1.0 M en DCM, 8.7 mL, 8.7 mmol) es introducido gota a gota. Se permite el calentamiento de la reacción a 0°C. NEt_3 (1.15 g, 11.34 mmol) es adicionado y la mezcla es agitada a 0°C por 1 hora, luego enfriado a -78°C. Una solución de $(2R,3S,4S,5Z)$ -3-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,4-dimetil-5,7-octadienal (1.95 g, 6.77 mmol) en DCM (10 mL) es adicionado gota a gota a -70°C durante 10 minutos. Después de 1 hora a -74°C, la mezcla es calentada a 0°C. La reacción es detenida con un buffer de pH 7 (15 mL). La mezcla es lentamente tratada con una solución de H_2O_2 al 30% en MeOH (1:2, 15 mL) a 0°C, agitado por 40 minutos a temperatura ambiente, y concentrado. El residuo es extraído con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada es lavada con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, y concentrado. La cromatografía Flash da el compuesto deseado como un aceite costoso.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ 7.38-7.16 (m, 7H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.69 (dt, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.06 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 10.55 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 30.1, 16.95 Hz, 2H), 4.53 (dd, J = 98.7, 10.9, 2H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.83 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 13.6, 9.8 Hz, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz), δ 176.8, 159.0, 152.7, 135.6, 135.1, 132.5, 130.7, 129.5, 129.4, 129.3, 128.9, 127.4, 117.7, 113.6, 86.3, 74.3, 73.8, 66.0, 55.3, 55.0, 40.6, 37.8, 37.7, 35.8, 18.14, 13.28.

j) Preparación de (($4R$)-3-[($2R,3S,4R,5S,6S,7Z$)-3-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona

Una solución de ($4R$)-3-[($2R,3S,4S,5S,6S,7Z$)-3-hidroxi-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,4,6-trimetil-oxo-7,9-deca-dienil]-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona (3.4 g, 6.53 mmol), 2,6-lutidina (3.5 g, 32.65 mmol) y cloruro de metileno (100 mL) es enfriado a 0°C. TBSOTf (7.12 g, 26.94 mmol) es adicionado durante 30 minutos y la mezcla resultante se le permite reaccionar durante la noche a 0°C. La mezcla es diluida con éter (300 mL), lavada con NaHSO_4 acuoso, salmuera, y concentrado. La cromatografía Flash proporciona el compuesto deseado como un aceite.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ 7.25-7.05 (m, 7H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.58 (dt, J = 16.5, 10.2 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 10.55 Hz, 1H), 5.10-5.01 (m, 3H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.00-3.87 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 7.5, 3 Hz, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 13.6, 9.8 Hz, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.035 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

k) Preparación de ácido ($2R,3S,4R,5S,6S,7Z$)-3-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,4,6-trimetil-7,9-decadienoico

Una solución de ($4R$)-3-[($2R,3S,4R,5S,6S,7Z$)-3-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona, THF (15 mL) y agua (5 mL) es enfriado a 10°C. Peróxido de hidrógeno (50%, 20 mL) es adicionado gota a gota, seguido por la adición de LiOH (0.575 g). La mezcla es guardada a 10°C durante la noche. La reacción es detenida con la adición de Na_2SO_4 y concentrada. La cromatografía Flash da el compuesto deseado como un sólido blanco.

δ 7.26 (d, J = 8.7, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.69 (dt, J = 17.0, 10.9 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 10.55 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 29.4, 10.2 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.25 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.11 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (d, J = 7.9 Hz, 6H).

l) *Preparación de 1,2,4-trideoxi-3-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-1-[(2R,3S,4R,-5S,6S,7Z)-3-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-5-O-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dimetil-L-arabinitol*

5 A una solución de 1,2,4-trideoxi-3-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-5-O-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dimetil-1-(metilamino)-L-arabinitol (1.23 g, 3.1 mmol) y ácido (2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2,4,6-trimetil-7,9-decadienoico (1.14 g, 2.4 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente, benzobiazol-1-yl-oxil-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP) (2.12 g, 4.8 mmol) y DIEA (1.86 g, 14.4 mmol) son adicionados. Después de ser agitados a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción es purificada mediante cromatografía de columna con silice gel y hexano/EtOAc (90/10) para dar el producto deseado como un aceite viscoso pálido.

15 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.22-7.17 (m, 4H), 6.83-6.76 (m, 4H), 6.70-6.59 (m, 1H), 5.96 (t, J = 10.20 Hz, 1H), 5.58-5.45 (m, 1H), 5.16-5.05 (m, 2H), 4.57-4.46 (m, 1H), 4.35-4.34 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 9.04, 4.90 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 3H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.06 (t, J = 6.03 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.16 Hz, 3H), 0.95-0.88 (m, 12H), 0.85-0.81 (m, 12H), 0.72 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H).

20 m) *Preparación de 1,2,4-trideoxi-3-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-1-[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-hidroxi-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-2,4-dimetil-L-arabinitol*

25 A una solución que consiste de 1,2,4-trideoxi-3-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-1-[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(4-metoxifenil)-metoxi]-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-5-O-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dimetil-L-arabinitol (1.9 g, 2.2 mmol), CH₂Cl₂ (40 mL), y H₂O (1 mL) a temperatura ambiente, se le adiciona 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), (2.53 g, 11.1 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla de reacción es purificada mediante cromatografía de columna con silice gel y hexano/EtOAc (90/10) para dar el producto deseado como un sólido blanco.

30 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ 6.57-6.45 (m, 1H), 6.03 (t, J = 11.24 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 10.93 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 16.95 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 4H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.07 (t, J = 7.16 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.52 (s, 1H), 0.98 (d, J = 7.16 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 7.16 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.77 Hz, 3H), 0.83-0.77 (m, 21H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).

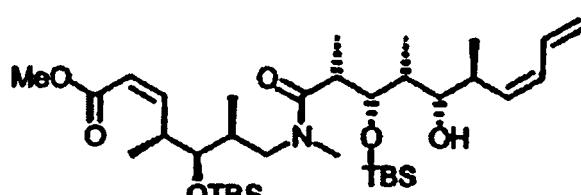
35 n) *Preparación de 1,2,4-trideoxi-3-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-1-[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-hidroxi-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-2,4-dimetil-L-arabinitol*

40 A una solución que consiste de 1,2,4-trideoxi-3-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-1-[(2R,3S,-4R,5S,6S,7Z)-3-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-hidroxi-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-2,4-dimetil-L-arabinitol (1.8 g, 2.94 mmol), 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (86 mg, 0.57 mmol), y CH₂Cl₂ (10 mL). La mezcla es agitada a temperatura ambiente, es adicionado diacetato de iodobenceno (BAIB) (1.13 g, 3.51 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente hasta que el TLC (hexano-EtOAc 95:5) indica el consumo total del material original. La mezcla es diluida con CH₂Cl₂ (10 mL), y lavada secuencialmente con Na₂SO₄ saturado (20 mL), NaHCO₃ 1 M (20 mL), luego salmuera (20 mL). La solución es secada (Na₂SO₄) y concentrada al vacío. El producto deseado es obtenido como un aceite y es usado en el siguiente paso sin futura purificación.

50 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 9.62 (d, J = 2.62 Hz, 1H), 6.52 (td, J = 10.93, 16.95 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 10.92 Hz, 1H), 5.25-5.02 (m, 3H), 4.03 (q, J = 3.76 Hz, 1H), 3.72 (q, J = 5.65 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.63 (q, J = 7.53 Hz, 1H), 2.46 (td, J = 2.63, 5.27 Hz, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.19-1.47 (m, 4H), 1.02-0.96 (m, 6H), 0.83-0.73 (m, 24H), 0.00-0.05 (m, 12H).

55 o) *Preparación de (2Z,4S,5S,6S)-5-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-hidroxi-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-4,6-dimetil-2-heptenoico adicione metal ester*

60



65

A una solución que consiste de bis(2,2,2-trifluoroethyl)-2,2,5-(metoxicarbonilmetil)-fosfonato (715 mg, 2.25 mmol), 18-corona-6 (453 mg, 1.7 mmol), y tolueno (5 mL) a - 20°C, es lentamente adicionada una solución de potasio bis (trimetilsilil)amida (0.5 M en tolueno, 4.5 mL, 2.25 mmol). Después de agitación a 0°C por 20 minutos, la mezcla es enfriada a -20°C, y una solución de 1,2,4-trideoxi-3-0-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-1-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-hidroxi-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-2,4-dimetil-L-arabinitol (711 mg, 0.85 mmol) en tolueno (3 mL) es adicionada lentamente. La mezcla es agitada a 0°C por 3 horas, después de que la mezcla es detenida con NH₄Cl saturado (10 mL), y extraída con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas son entonces secadas (Na₂SO₄), concentrada, y purificada mediante cromatografía de columna con silice gel y hexano/EtOAc (90/10) para dar el compuesto deseado como un aceite incoloro delgado.

¹⁰ ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ 6.60-6.47 (m, 1H), 6.31 (t, J = 12.06 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 10.92 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 11.30, 3.01 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 10.55 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 10.17 Hz, 1H), 2H), 4.05 (dd, J = 8.29, 4.52 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 8.24, 4.14 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.52 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 3.45-3.39 (m, 3H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.71-2.61 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.60 (dd, J = 14.32, 3.77 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 3.01 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 7.06 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 4.14 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 4.03 Hz, 3H), 0.83 (s, 18H), 0.79-0.74 (m, 6H), 0.03-0.00 (m, 12H).

²⁰ p) *Preparación del ácido (2Z,4S,5S,6S)-7-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(aminocarbonil)oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-5-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4,6-dimetil-2-heptenoico metil ester*

A una solución de ácido (2Z,4S,5S,6S)-5-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-hidroxi-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-4,6-dimetil-2-heptenoico metil ester (1.8 g, 2.7 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a temperatura ambiente, es adicionado tricloroacetyl isocianato.

²⁵ (763 mg, 4.05 mmol) en una porción. La mezcla es agitada a temperatura ambiente por 1 hora, y concentrada al vacío. El residuo es disuelto en MeOH (10 mL), y luego es adicionado K₂CO₃ (0.4 g). Después de agitación a temperatura ambiente por 2 horas, la mezcla es concentrada al vacío, luego purificada por cromatografía de columna con silice gel eluido con hexano/EtOAc (70/30) para dar el compuesto deseado (1.77 g, 92.4%) como un sólido cristalino incoloro.

³⁰ ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ 6.65 (td, J = 10.87, 16.71 Hz, 1H), 6.46-6.36 (m, 1H), 6.01 (t, J = 10.87 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 11.67, 8.04 Hz, 1H), 5.42 (q, J = 11.11 Hz, 1H), 5.21-5.51 (m, 2H), 4.94 (t, J = 5.51 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 8.51, 3.46 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 7.88, 3.15 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 7.56, 1.42 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58-3.57 (m, 1H), 3.54 (t, J = 3.63 Hz, 1H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.87 (t, J = 7.10 Hz, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.09 (d, J = 3.62 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 3.74 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 8.36 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.94 Hz, 3H), 0.94 (s, 18H), 0.86 (d, J = 7.25 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.94 Hz, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

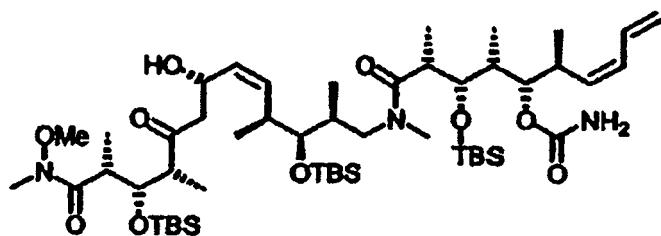
⁴⁰ q) *Preparación de (2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(aminocarbonil)oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-N-[(2S,3S,4S,5Z)-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-hidroxi-2,4-dimetil-5-heptenil]-N,2,4,6-tetrametil-7,9-decadienamida*

A una solución de ácido (2Z,4S,5S,6S)-7-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(aminocarbonil)oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-5-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4,6-dimetil-2-heptenoico metil ester (1.77 g, 2.5 mmol) y CH₂Cl₂ (15 mL) enfriado a -78°C fue adicionada una solución que consiste de hidruro de diisobutilaluminio (1.0 M en hexano, 7.5 mL, 7.5 mmol). Después de agitación a -40°C durante 4 horas, la mezcla es detenida mediante la adición de tartrato de sodio y potasio saturado (10 mL). La mezcla es luego extraída con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas son luego secadas (Na₂SO₄), concentradas al vacío, y cromatografiadas usando silice gel eluido con hexano/EtOAc (70/30) para dar el compuesto deseado como un sólido cristalino incoloro.

⁵⁰ ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ 6.68-6.60 (m, 1H), 6.06-6.01 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 2H), 5.42 (t, J = 9.77 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 6.86 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 5.83 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.83 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.41-4.36 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 7.41, 3.47 Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 13.24, 11.83 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 8.82, 4.25 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 5.36, 2.36 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 13.04, 4.25 Hz, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.94 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.94 Hz, 3H), 0.94 (s, 18H), 0.86 (d, J = 7.25 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 7.05 Hz, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 6H).

⁶⁰ r) *Preparación de (2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(aminocarbonil)oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-N-[(2S,3S,4S,5Z)-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2,4-dimetil-7-oxo-5-heptenil]-N,2,4,6-tetrametil-7,9-decadienamida*

A una solución de periodano de Dess-Martin (199 mg, 0.47 mmol) y CH₂Cl₂ (4 mL) a temperatura ambiente, es adicionada una solución de (2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(aminocarbonil)oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-N-[(2S,3S,4S,5Z)-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-hidroxi-2,4-dimetil-5-heptenil]-N,2,4,6-tetrametil-7,9-decadienamida (200 mg, 0.29 mmol) y CH₂Cl₂ (1 mL). Después de agitación a temperatura ambiente por 1 hora, la mezcla es detenida mediante la adición de NaHCO₃ saturado (1 mL). Esta mezcla es luego agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego extraída con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas son luego secadas (Na₂SO₄), concentrada al vacío y



entonces chromatografiada (silica gel eluida con hexano/EtOAc 90/10) para dar el compuesto deseado como un sólido cristalino incoloro.

15 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 6.61-6.47 (m, 2H), 5.94-5.83 (m, 1H), 5.30 (t, J = 9.80 Hz, 1H), 5.11-5.00 (m, 2H), 4.81 (t, J = 5.66 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 7.54, 3.02 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 3.76 Hz, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.77 (t, 2.77 Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 1.94-1.72 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.05-0.97 (m, 6H), 0.89 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.78-0.74 (m, 6H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H).

20 s) *Preparación de (2R,3S,4R,7S,8Z,10S,11S,12S)-13-[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(aminocarbonil)oxi]-3-[(1,1-dimetiletil)dimethylsilyl]oxi]-2,4,6-trimetil-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-3,11-bis[(1,1-dimetiletil)dimethylsilyl]oxi]-7-hidroxi-N-metoxi-N,2,4,10,12-pentametil-5-oxo-8-tridecenamida*

25 A una solución de (+)- β -quiorodiisopinocamfevirborano (502 mg, 1.52 mmol) y éter (1.3 mL) enfriada a -6°C, es adicionado Et₃N (0.23 mL, 1.67 mmol). A esta mezcla es adicionada una solución de (2R,3S,4R)-3-[(1,1-dimetiletil)dimethylsilyl]oxi]-N-metoxi-N-metil-2,4-trimetil-5-oxo-hexanamida y éter (1.5 mL). Después de agitación a 0°C por 2 horas, la mezcla es enfriada a -78°C. A esta mezcla es adicionada una solución de (2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(aminocarbonil)oxi]-3-[(1,1-dimetiletil)dimethylsilyl]oxi]-N-[(2S,3S,4S,5Z)-3-[(1,1-dimetiletil)dimethylsilyl]oxi]-2,4-dimetil-7-oxo-5-heptenil]-N,2,4,6-tetrametil-7,9-decadienamida (103 mg, 0.152 mmol) y éter. La mezcla es agitada a -78°C por 3 horas, y luego a -30°C durante toda la noche. La mezcla de reacción es detenida mediante la adición secuencial de MeOH (4 mL), un buffer fosfato (pH = 7, 1.5 mL), luego H₂O₂ (30%, 1.0 mL) a -78°C. La mezcla es calentada hasta temperatura ambiente y agitada por 2 horas. La mezcla es extraída con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas son luego secadas (Na₂SO₄), concentradas al vacío, y luego chromatografiadas (silica gel eluida con hexano/EtOAc 80/20) para dar el compuesto deseado como un sólido cristalino incoloro.

35 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ 6.69-6.61 (m, 1H), 6.03 (t, J = 11.42 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 10.55 Hz, 1H), 5.44-5.40 (m, 2H), 5.22-5.19 (m, 1H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.95 (t, J = 6.06 Hz, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.66-4.45 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 8.24, 4.12 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 7.62, 3.20 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.07-3.02 (m, 1H), 3.00-2.94 (m, 3H), 2.89-2.76 (m, 4H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.02-1.97 (M, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.15-1.11 (m, 6H), 1.10-1.08 (m, 6H), 1.03-1.00 (m, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

40 t) *Preparación de (2R,3S,4S,5S,7S,8Z,10S,11S,12S)-13-[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(aminocarbonil)oxi]-3-[(1,1-dimetiletil)dimethylsilyl]oxi]-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-3,11-bis[(1,1-dimetiletil)dimethylsilyl]oxi]-5,7-dihidroxi-N-metoxi-N,2,4,10,12-pentametil-8-tridecenamida*

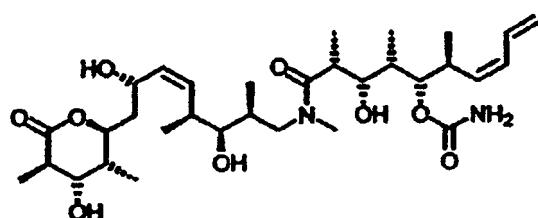
45 Borohidruro de tetrametilamonio triacetoxi (182 mg, 0.69 mmol) es primero disuelto en una solución mezclada de THF/AcOH (1:1, 0.5 mL). Después de agitación a temperatura ambiente por 1 hora, la mezcla es enfriada a -30°C, y luego es adicionada lentamente una solución de (2R,3S,4R,7S,8Z,10S,11S,12S)-13-[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(aminocarbonil)oxi]-3-[(1,1-dimetiletil)dimethylsilyl]oxi]-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-3,11-bis[(1,1-dimetiletil)dimethylsilyl]oxi]-7-hidroxi-N-metoxi-N,2,4,10,12-pentametil-5-oxo-8-tridecenamida (50 mg, 0.049 mmol) en THF/AcOH (1:1, 0.5 mL). La mezcla de reacción es agitada a -30°C por 3 horas y a 0°C durante la noche. La mezcla de reacción es detenida mediante la adición de tartrato de sodio y potasio saturado (0.5 mL). La mezcla es extraída con CH₂Cl₂ 93 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas son neutralizadas mediante la adición de NaHCO₃ saturado, secadas (Na₂SO₄), concentradas al vacío, luego chromatografiadas (silica gel eluida con hexano/EtOAc 95/5) para dar el compuesto deseado como un sólido cristalino incoloro.

50 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ 6.58-6.49 (m, 1H), 5.93-5.88 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 3H), 5.10-5.01 (m, 2H), 4.81 (t, J = 5.52 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 8.51, 2.84 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.55-4.41 (m, 3H), 4.10 (d, J = 9.45, 1H), 3.96 (dd, J = 7.56, 2.99 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.83 (d, J = 7.72 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.30-3.23 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 1H), 1.07 (dd, J = 6.94, 2.21 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.56 Hz, 3H), 0.93-0.88 (m, 6H), 0.83-0.80 (m, 18H), 0.75-0.69 (m, 9H), 0.06 a -0.05 (m, 18H).

u) *Preparación de ácido (2R,3S,4R,5S,7S,8Z)-13-[[[(2R,3S,4S,5S,6S,7Z)-5-[(aminocarbonil)oxi]-3-hidroxi-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-3,5,7,11-tetrahidroxi-2,4,10,12-tetrametil-8-bidecenoico δ-lactona*

5

10



15 (2R,3S,4S,5S,7S,8Z,10S,11S,12S)-13-[[[(2R,3S,4R,5S,6S,7Z)-5-[(aminocarbonil)oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-3,11-bis[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5,7-dihidroxi-N-metoxi-N,2,4,10,12-pentametil-8-tridecenamida (115 mg, 0.114 mmol) es disuelto en una solución que consiste de isopropanol (15 mL) y HCl (4 N, 12 mL) a temperatura ambiente. Después de agitación a temperatura ambiente por 60 horas, la mezcla es enfriada a -15°C, y diluida con EtOAc (50 mL). La solución es neutralizada mediante la adición de NaHCO₃ sólido en muy pequeñas porciones a -15°C, y luego es extraído con EtOAc (6 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas son secadas (Na₂SO₄), concentradas al vacío, luego purificada por HPLC en una columna de fase reversa (Nova-Pak C18, Waters) eluida con CH₃CN/H₂O (32:68) para dar el compuesto deseado como un sólido cristalino incoloro.

25 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ 6.64 (dd, J = 16.86, 10.40 Hz, 1H), 6.05 (t, J = 10.72 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 11.03, 7.56 Hz, 1H), 5.31-5.22 (m, 2H), 5.15 (d, J = 10.14 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.60 (d, J = 9.62 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.63 (d, J = 8.83 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 7.09 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (d, J = 6.62 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 4.26 Hz, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 4H), 2.35 (s, 1H), 1.99-1.91 (m, 3H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.26 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 7.10 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.77 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.94 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 0.94 (dd, J = 10.87-6.62 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.47 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.78 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ 180.0, 174.5, 157.3, 135.8, 134.4, 132.7, 130.7, 118.3, 73.5, 73.2, 72.7, 72.3, 65.5, 51.6, 43.5, 41.5, 36.6, 36.3, 35.6, 35.1, 35.0, 33.5, 32.7, 30.1, 18.0, 17.3, 15.8, 12.8, 10.9, 10.5, 9.7.

35

40

45

50

55

60

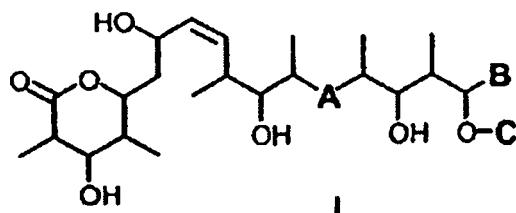
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

5

10



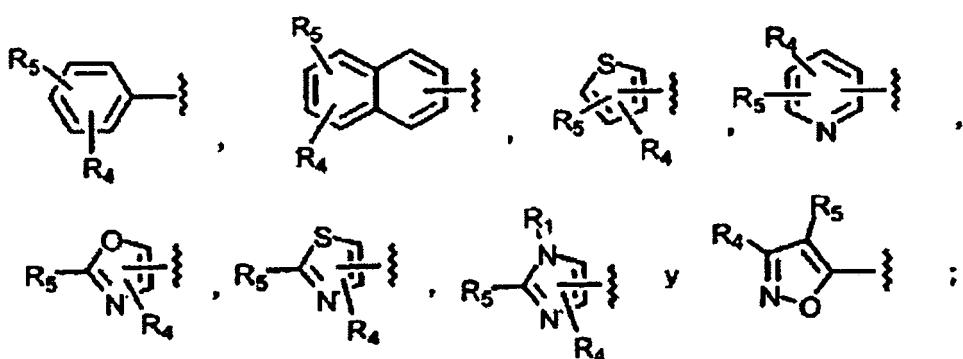
15 en donde

A es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{C}(\text{O})-$,20 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{R}_3)\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{COR}_2)\text{CH}_2-$;B es $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{R}_2)\text{R}_1$, $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHR}_2$,- $\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OR}_2$, $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$.25 $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}_2\text{OR}_2$ o Ar;C es H, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o30 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{-4-morfolino}$;R₁ es H o (C₁₋₆)alquil;R₂ es H, (C₁₋₆)alquil, (C₂₋₆)alquenil, (C₂₋₆)alquinil, (C₁₋₆)alquil-Ar o Ar;35 R₃ es (C₁₋₆)alquil, (C₁₋₆)alquil-Ar o Ar;

Ar es un anillo aromático o heteroaromático seleccionado de

40

45



50

55

R₄ y R₅ son, independientemente,H, (C₁₋₆)alquil, OH, O(C₁₋₆)alquil, OCH₂(CH₂)ⁿOH, O(CH₂)_nCO₂H, OCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂, OCH₂(CH₂)_n-4-morfolino, F, Cl, Br o CF₃; y

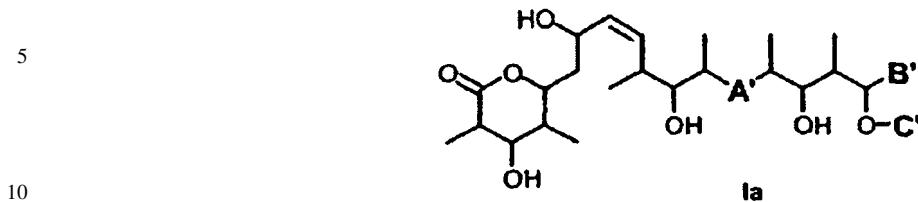
60

n es 1 o 2;

o un ácido o sal de adición básica de ellos, donde sea posible.

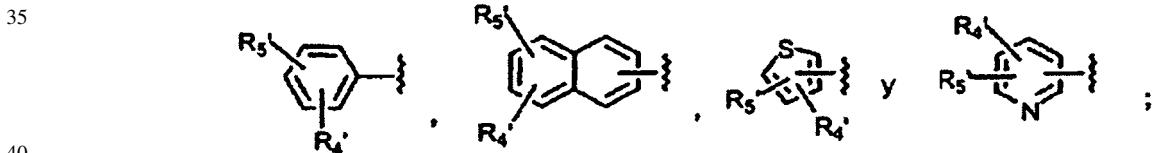
65

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 de fórmula Ia



en donde

- 15 A' es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2')\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2')\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{R}_3')\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{COR}_2')\text{CH}_2-$;
- 20 B' es $-\text{CH}(\text{R}_1')\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{R}_2')\text{R}_1'$, $-\text{CH}(\text{R}_1')\text{CH}=\text{CHR}_2'$,
 $-\text{CH}(\text{R}_1')\text{CH}_2\text{OR}_2'$ o Ar' ;
- 25 C' es H, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1')\text{R}_2'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morfolino;
- 30 R₁' es H o (C_{1-6}) alquil;
- R₂' es H, (C_{1-6}) alquil, (C_{2-6}) alquenil, (C_{2-6}) alquinil, (C_{1-6}) alquil-Ar' o Ar';
- 35 R₃' es (C_{1-6}) alquil, (C_{1-6}) alquil-Ar' o Ar';
- Ar' es un anillo aromático o heteroaromático seleccionado de



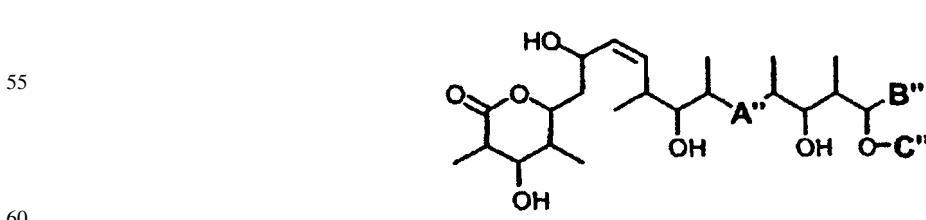
R₄' y R₅' son, independientemente, H, (C_{1-6}) alquil, OH, $\text{O}(\text{C}_{1-6})$ alquil, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o

45 $(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morfolino, F, Cl, Br o CF_3 ; y

n es 1 o 2;

o un ácido o una sal de adición básica de ellos, en donde sea posible.

50 3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 de fórmula Ib



en donde

- A'' es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2'')\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2'')\text{CH}_2-$;
- 65 B'' es $-\text{CH}(\text{R}_1'')\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{R}_2'')\text{R}_1''$, $-\text{CH}(\text{R}_1'')\text{CH}=\text{CHR}_2''$,
 $-\text{CH}(\text{R}_1'')\text{CH}_2\text{OR}_2''$ o Ar'';

C'' es H, -C(O)N(R₁'')R₂'', -C(O)NHCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂ o

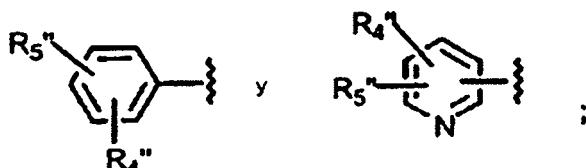
-C(O)NHCH₂(CH₂)_n-4-morfolino;

5 R₁'' es H o -CH₃;

R₂'' es H, (C₁₋₆)alquil, (C₂₋₆)alquenil, (C₂₋₆)alquinil, (C₁₋₆)alquil-Ar'' o Ar'';

10 Ar'' es un anillo aromático o heteroaromático seleccionado de

10



20 R₄'' y R₅'' son, independientemente, H, (C₁₋₆)alquil, OH, O(C₁₋₆)alquil, OCH₂(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nCO₂H, OCH₂(CH₂)_nN

(CH₃)₂, OCH₂(CH₂)_n-4-morfolino, F, Cl, Br o CF₃; y

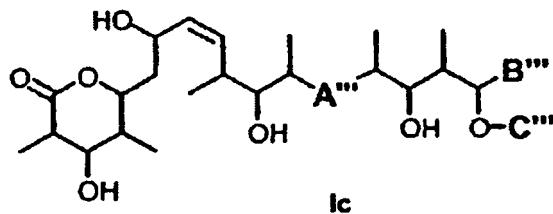
25 n es 1 o 2;

25

o un ácido o una sal de adición básica de ellos, en donde sea posible.

4. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 3 de fórmula Ic

30



40 en donde

A''' es -CH₂N(R₂'')C(O)- o -C(O)N(R₂'')CH₂-;

B''' es -CH(R₁'')CH=CHCH=CH₂, -CH(R₂'')R₁'', -CH(R₁'')CH=CHR₂'',

45

-CH(R₁'')CH₂OR₂'' o Ar''';

C''' es H o -C(O)N(R₁'')R₂'';

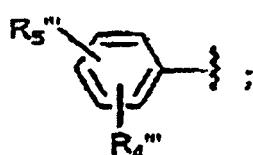
50

R₁''' es H o CH₃;

R₂''' es H, (C₁₋₆)alquil, (C₂₋₆)alquenil, (C₂₋₆)alquinil, (C₁₋₆)alquil-Ar'' o Ar'';

55 Ar''' es un anillo aromático seleccionado que tiene la fórmula

55



60

y

65

R₄''' y R₅''' son, independientemente, H, (C₁₋₆)alquil, OH, O(C₁₋₆)alquil, F, Cl, Br o CF₃;

o un ácido o una sal de adición básica de ellos, en donde sea posible.

5. Un compuesto seleccionado de

ácido 13-[[5-[(aminocarbonil)oxi]-3-hidroxi-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-3,5,7,11-tetrahidroxi-2,4,10,12-tetrametil-8-tridecanoico δ -lactona,

5 o un ácido o una sal de adición básica aceptable farmacéuticamente de el.

6. Un compuesto seleccionado de:

10 ácido (2R,3S,4R,5S,7S,8Z)-13-[[2R,3S,4S,5S,6S,7Z)-5-[(aminocarbonil)oxi]-3-hidroxi-2,4,6-trimetil-1-oxo-7,9-decadienil]metilamino]-3,5,7,11-tetrahidroxi-2,4,10,12-tetrametil-8-tridecanoico δ -lactona.

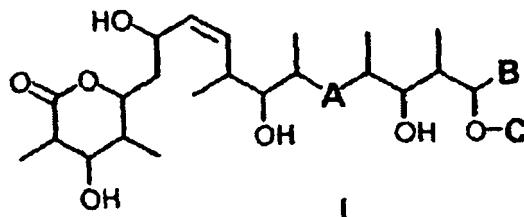
o un ácido o una sal de adición básica aceptable farmacéuticamente de el.

15 7. Una composición farmacéutica que comprende un transportador o un diluyente aceptable farmacéuticamente y un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un ácido o una sal de adición básica aceptable farmacéuticamente de ellos, donde sea posible.

20 8. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento del cuerpo animal o humano.

9. Uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad tumoral.

25 10. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I



en donde

40 A es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)\text{C}(\text{O})-$,

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{R}_3)\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{COR}_2)\text{CH}_2-$;

B es $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{R}_2)\text{R}_1$, $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHR}_2$,

45 $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OR}_2$, $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$.

$-\text{CH}(\text{R}_1)\text{CH}_2\text{OR}_2$ o Ar;

C es H, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o

50 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_n$ -4-morfolino;

R_1 es H o $(\text{C}_{1-6})\text{alquil}$;

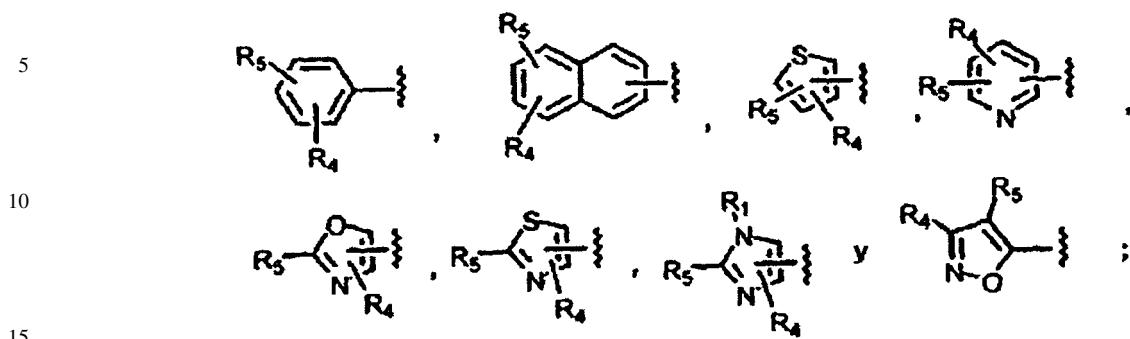
55 R_2 es H, $(\text{C}_{1-6})\text{alquil}$, $(\text{C}_{2-6})\text{alquenil}$, $(\text{C}_{2-6})\text{alquinil}$, $(\text{C}_{1-6})\text{alquil-Ar}$ o Ar;

R_3 es $(\text{C}_{1-6})\text{alquil}$, $(\text{C}_{1-6})\text{alquil-Ar}$ o Ar;

60

65

Ar es un anillo aromático o heteroaromático seleccionado de

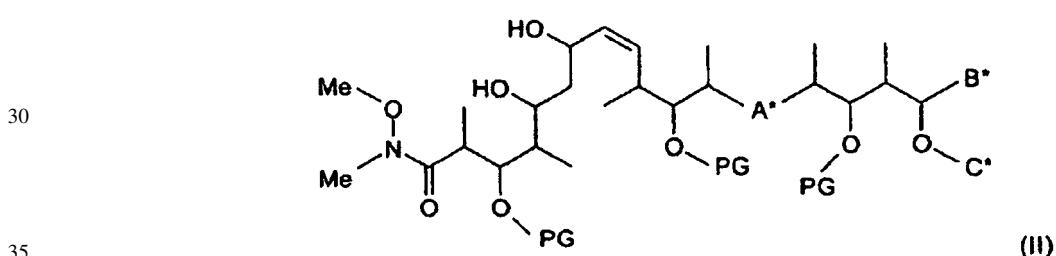


R_4 y R_5 son, independientemente,

20 H, (C₁₋₆)alquil, OH, O(C₁₋₆)alquil, OCH₂(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nCO₂H, OCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂, OCH₂(CH₂)_n-4-mor-
folino, F, Cl, Br o CF₃; y

n es 1 o 2;

en donde un compuesto de fórmula II



en donde los grupos A*, B* y C* corresponden a los grupos A, B y C como están definidos para el compuesto de fórmula I con la excepción de que en el caso de que estos grupos contengan grupos hidroxi libres, entonces la designación asterisco (e.g., A*) indica que estos grupos están protegidos con grupos de protección lábiles ácido, y PG representa un grupo de protección, es hidrolizado y cristalizado mediante reacción con un ácido protónico en un solvente orgánico polar; y

en donde cualesquiera grupos protectores en un derivado protegido de un compuesto de fórmula I son posteriormente removidos.

50

55

60