



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 349 387**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07820424 .5**

96 Fecha de presentación : **20.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2078017**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.07.2009**

54 Título: **Derivados fluorados de catarantina, su preparación y su utilización como precursores de alcaloides diméricos de la vinca.**

30 Prioridad: **20.09.2006 US 826245 P**  
**20.09.2006 FR 06 08226**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.12.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.12.2010**

73 Titular/es: **Pierre Fabre Medicament**  
**45 place Abel Gance**  
**92100 Boulogne-Billancourt, FR**  
**Commissariat à l'Énergie Atomique et aux**  
**Énergies Alternatives**

72 Inventor/es: **Giovanelli, Emerson;**  
**Hellier, Paul;**  
**Doris, Eric;**  
**Moisan, Lionel;**  
**Rousseau, Bernard y**  
**Comesse, Sébastien**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 349 387 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados fluorados de catarantina, su preparación y su utilización como precursores de alcaloides diméricos de la vinca.

La presente invención se refiere a derivados fluorados de catarantina, a su preparación y a su utilización como un precursor de alcaloides diméricos fluorados de la Vinca, y a vinflunina en particular.

Vinflunina 1 es un antineoplásico de amplio espectro desarrollado por los laboratorios Pierre Fabre. Esta molécula es un análogo fluorado de vinorelbina 5 (Navelbine®), que es el fármaco de referencia para el tratamiento de cáncer de mama y de pulmón. La estructura de vinflunina es muy similar a la de vinorelbina, de la que difiere sólo por la presencia de un grupo gem-difluorado en C<sub>20'</sub>, y por la ausencia del doble enlace C<sub>3'</sub>-C<sub>4'</sub>. Vinflunina 1 (Javlor®) es el compuesto fluorado más activo descubierto a lo largo de años recientes. Actualmente está en fase III de ensayos clínicos en el tratamiento de cáncer de mama, de vejiga y de pulmón, y hoy en día se anuncia como la molécula más prometedora que se ha originado a partir de la familia de alcaloides de la *Vinca*.

La Vinflunina se puede preparar a partir del precursor 3',4'-anhidrovinblastina 4, que se obtiene mediante el acoplamiento de dos subunidades de catarantina 2 y vindolina 3, que se extraen directamente de las hojas de la vincaper-vinca de Madagascar (Diagrama 1). Como alternativa, la vinflunina se puede preparar mediante fluoración directa de vinorelbina.

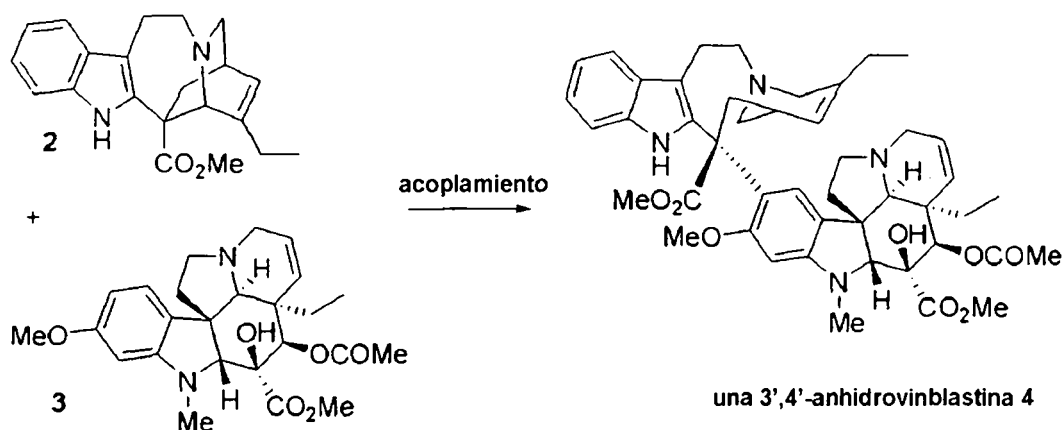
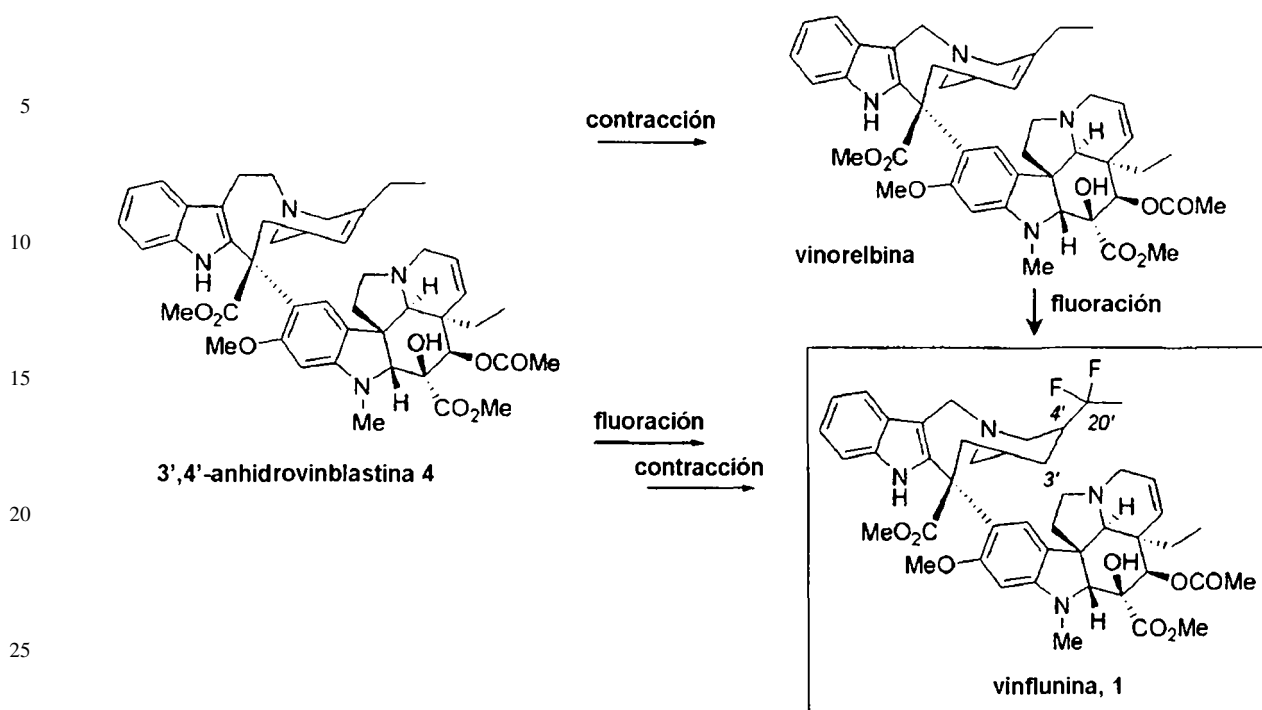


Diagrama 1

La 3',4'-anhidrovinblastina 4 se puede transformar entonces en vinorelbina 5 mediante contracción del anillo, o en vinflunina 1 mediante introducción de dos átomos de flúor en la cadena lateral del fragmento "norte", seguido de la contracción del anillo (Diagrama 2). Esta operación de fluoración tiene lugar en un medio superácido (HF-SbF<sub>5</sub>), en presencia de un disolvente clorado. Estas condiciones de reacción son particularmente drásticas, dando como resultado la degradación parcial del alcaloide dimérico 4, y de este modo una caída en el rendimiento químico global de la transformación. La gem-difluoración en C<sub>20'</sub> transcurre con reducción concomitante del doble enlace de C<sub>3'</sub>-C<sub>4'</sub>. El estereocentro formado en 4' tiene una configuración absoluta (*R*). La vinflunina también se puede preparar mediante fluoración de vinorelbina 5 (Navelbine®). Su síntesis se lleva a cabo mediante contracción del anillo de 3',4'-anhidrovinblastina 4.



35 La 3',4'-anhydrovinblastina 4 es un producto con alto valor añadido. La etapa de fluoración provoca así el sacrificio de una considerable cantidad de este intermedio precioso. Esta situación es arriesgada, dando a veces como resultado un fuerte incremento en la demanda de hojas de vincapervinca. Se están estudiando varias estrategias para continuar el desarrollo de vinflunina 1.

40 Basándose en la observación de que la fluoración de 3',4'-anhydrovinblastina en un medio superácido modifica sólo su fragmento "norte" que se origina a partir de catarantina, dentro del alcance de la presente invención se ha abogado por una solución que consiste en introducir directamente átomos de flúor en el esqueleto de catarantina 2. Este enfoque tiene un número de ventajas: introduce flúor aguas arriba en la síntesis en un producto con un menor valor añadido que 3',4'-anhydrovinblastina 4. La síntesis de vinflunina podría ser entonces accesible *vía* un acoplamiento biomimético con vindolina 3. De hecho, 20',20'-difluorocatarantina 6 se puede acoplar entonces a vindolina 3 para obtener 3',4'-anhydro-20',20'-difluorovinblastina 7. Esta última se convierte finalmente en vinflunina 1, en un procedimiento familiar para el especialista, mediante reacción de contracción del anillo, seguido de la reducción del doble enlace C<sub>3'</sub>-C<sub>4'</sub> no saturado (Diagrama 3).

45

50

55

60

65

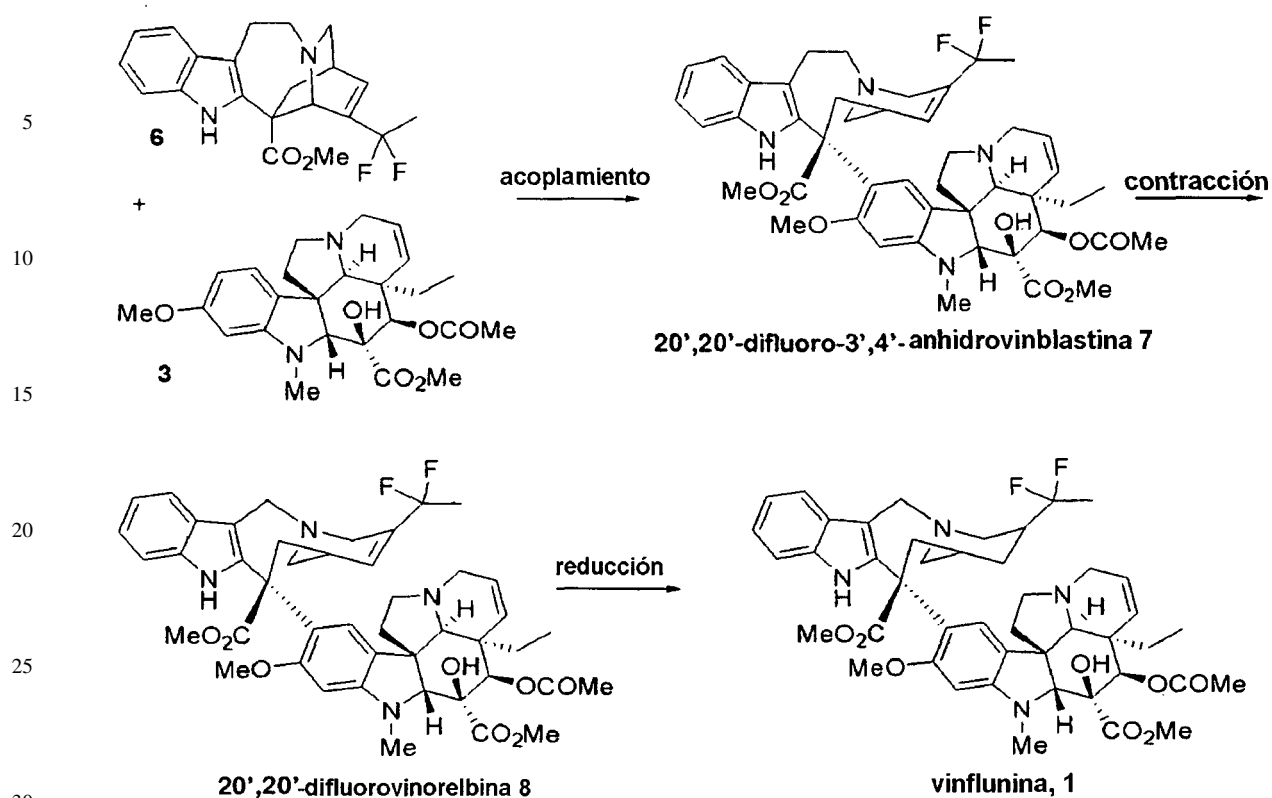


Diagrama 3

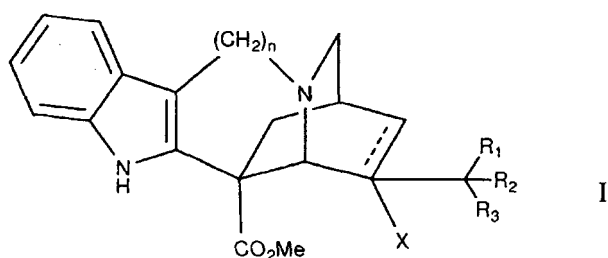
35 Este enfoque también permite el acceso a otros derivados fluorados originales (3',4'-anhidro-20',20'-difluorovinblastina 7, 20',20'-difluorovinorelbina 8), que no son accesibles en condiciones superácidas convencionales. Estas moléculas son todas las más interesantes, puesto que el estudio de la relación actividad/estructura ha mostrado que la región 4' y 20' de los alcaloides de la *Vinca* está asociada fuertemente con su actividad antitumoral. También, el acoplamiento de intermedios sintéticos (y derivados) de catarantina fluorada produce igualmente otros derivados fluorados originales de alcaloides diméricos de la *Vinca*.

40 Por lo tanto, la presente invención se refiere a derivados fluorados de catarantina que responden a la fórmula general I:

45

50

55



60 en la que:

- la línea discontinua expresa la posibilidad de la presencia de un doble enlace cuando la sustitución -X está ausente, o también de un enlace sencillo cuando -X designa una sustitución para un grupo:

- 65 • H,
- OR,
- NR'R'',

- SR, o
- un átomo de halógeno; designando R, R' y R'', independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>,

5

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, flúor o un grupo metilado, con la condición de que por lo menos uno de los radicales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> represente un átomo de flúor, y

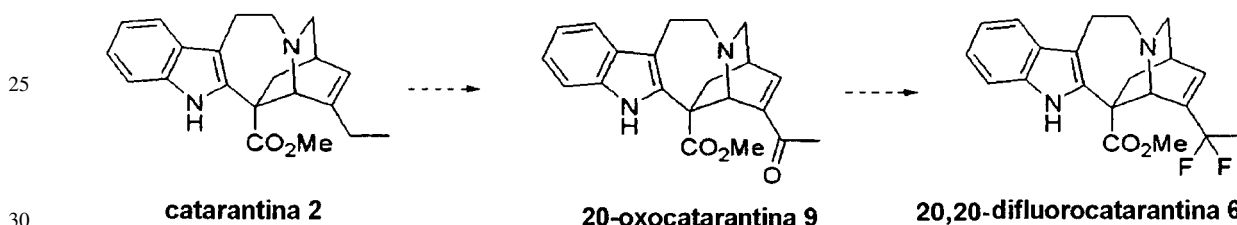
10

- n = 1 ó 2.

Asimismo, la presente invención se refiere a la utilización de estos derivados fluorados como intermediarios sintéticos útiles para la preparación de alcaloides diméricos fluorados de la *Vinca*, en particular como parejas reactivas en reacciones de acoplamiento con vindolina o con un derivado de indolina. En particular, la vinflunina se obtendrá acoplado vindolina con 20,20-20,20-difluorocatarantina, dando como resultado 20',20'-difluoro-3',4'-anhidrovindolina, la cual, a su vez, se someterá a una reacción de contracción del anillo, seguido de una reacción de reducción del doble enlace endocíclico en la posición C<sub>3'</sub>-C<sub>4'</sub>.

La introducción de los átomos de flúor en catarantina 2 se podría idear vía oxidación de la cadena lateral de catarantina y fluoración.

20



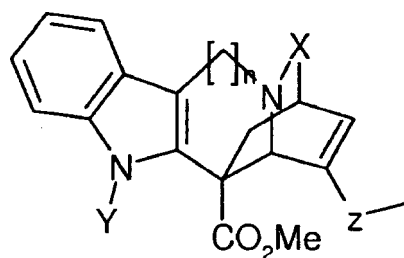
30

Diagrama 4

La preparación de los derivados fluorados de catarantina de la invención implica así una etapa de oxidación de la cadena lateral de catarantina, que se lleva a cabo en condiciones que conducen a un derivado oxidado de catarantina que responde a la fórmula general II:

35

40



II

45

50

en la que:

- n = 1 ó 2,
- X designa un grupo C=O o C=S,
- Y designa un grupo CO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R o COR, designando R un grupo arilo o un grupo alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, y
- Z designa un grupo CH-OH o C=O.

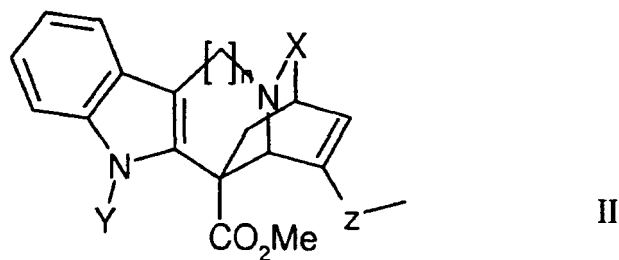
55

60

65

## ES 2 349 387 T3

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a derivados oxidados de catarantina que responden a la fórmula general II:



15 en la que:

- n = 1 ó 2,
- X designa un grupo C=O o C=S,
- Y designa un grupo CO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R o COR, designando R un grupo arilo o un grupo alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, y
- Z designa un grupo CH-OH o C=O.

Un derivado oxidado preferido de catarantina según la fórmula II es un derivado en el que:

- n = 2,
- X designa un grupo C=O,
- Y designa un grupo CO<sub>2</sub>R, designando R un grupo alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, y
- Z designa un grupo CH-OH o C=O.

40 Igualmente, la presente invención se refiere a la utilización de estos derivados oxidados como intermedios sintéticos útiles para la preparación de alcaloides diméricos fluorados de la *Vinca*, en particular vinflunina. Esta preparación implica una fluoración del derivado oxidado de catarantina, seguido de la desprotección de los dos átomos de nitrógeno, dando como resultado un derivado fluorado de catarantina de la invención. La preparación implica además una reacción de acoplamiento entre el mencionado derivado fluorado y vindolina, o un derivado de vindolina. En particular, la vinflunina se obtendrá acoplando vindolina y 20,20-difluoro-catarantina, obtenida mediante fluoración y desprotección de los dos átomos de nitrógeno de un derivado oxidado de catarantina como se define anteriormente, para el cual n = 2, X = C=O, Y = CO<sub>2</sub>R, con R como se define anteriormente, y Z = C=O, dando como resultado 20',20'-difluoro-3',4'-anhidrovinblastina, la cual, a su vez, se someterá a una reacción de contracción del anillo, seguido de una reacción de reducción del doble enlace endocíclico en la posición C<sub>3'</sub>-C<sub>4'</sub>.

50 El término "arilo" se refiere en la presente memoria a un grupo aromático cíclico de 5 a 7 átomos de carbono, que comprende opcionalmente un heteroátomo, en particular un oxígeno o un nitrógeno, tal como, por ejemplo, un fenilo o un grupo piridinilo.

De este modo, como ejemplo, la 20,20-difluorocatarantina se puede sintetizar según lo siguiente.

55 La activación de la cadena lateral se puede lograr mediante isomerización del doble enlace endocíclico a la posición exocíclica antes de la funcionalización posterior. La reacción de isomerización de 2 a 10 se lleva a cabo con presión parcial de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón. El anillo indólico se protege entonces en forma de metilcarbamato 11, y el nitrógeno terciario en forma de amida 12.

ES 2 349 387 T3

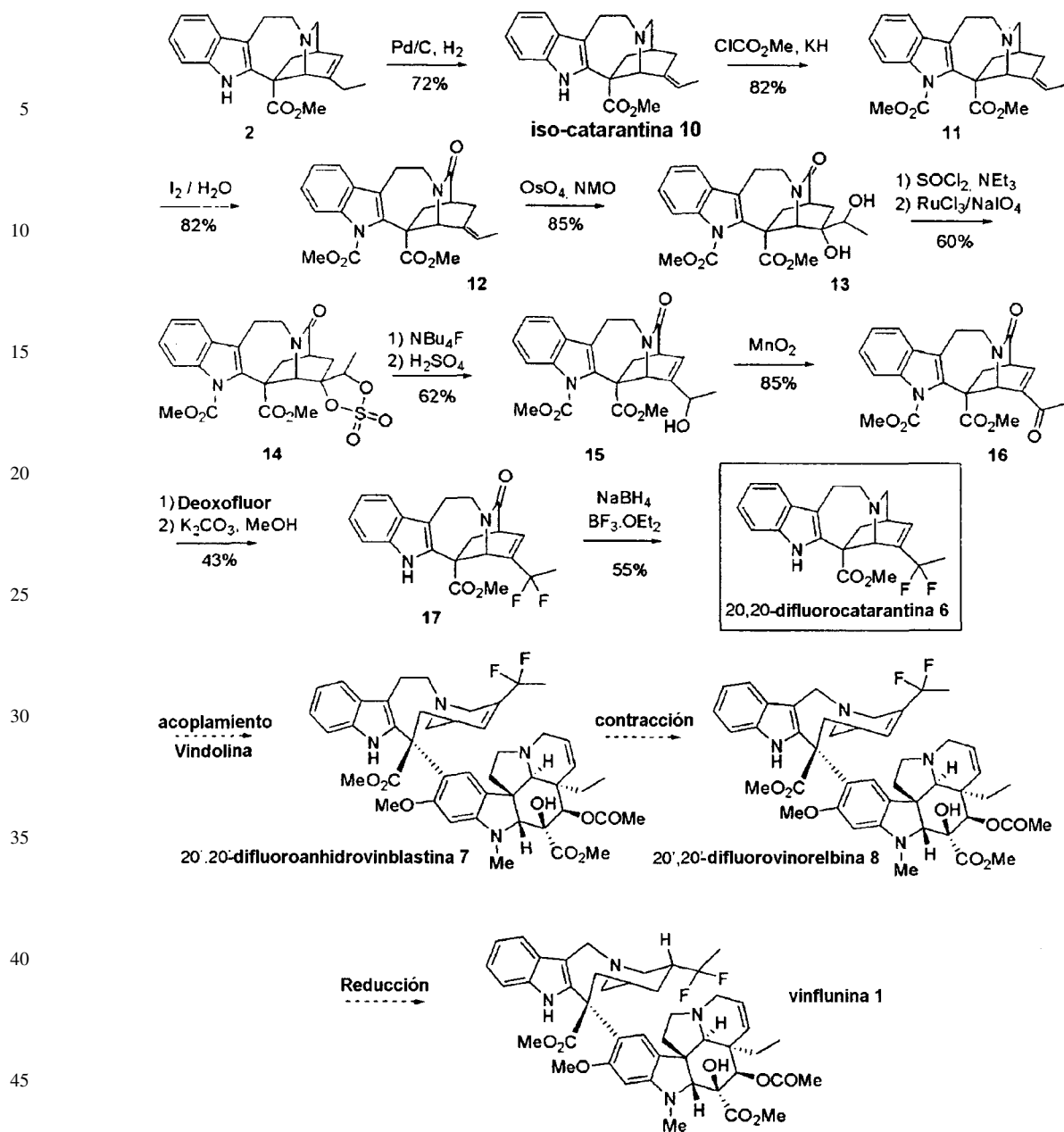


Diagrama 5

55 El doble enlace de 12 se dihidroxila entonces mediante  $\text{OsO}_4$ , y el diol resultante 13 se activa dos veces en forma de sulfato cíclico 14. El alcohol alílico 15 se obtiene mediante acción de fluoruro de tetrabutilamonio, seguido del tratamiento con ácido sulfúrico. La función alcohólica se oxida entonces mediante  $\text{MnO}_2$ , y la enona resultante 16 se difluora por acción de Deoxofluor<sup>TM</sup> (trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre). El grupo protector de indol (carbamato) se elimina por la acción de carbonato potásico en metanol. El grupo amida de 17 se reduce finalmente para dar como resultado 20,20-difluorocatarantina 6. Esta última se puede acoplar, de la misma manera que catarantina de origen natural, a vindolina para proporcionar el análogo fluorado de 3',4'-anhidrovinblastina (7), el cual, tras la

60 contracción del anillo, da como resultado el análogo fluorado de vinorelbina (8). Finalmente, la reducción selectiva del doble enlace del fragmento norte da como resultado la formación de vinflunina 1.

65 Según una ruta sintética variante, el alcohol alílico 15 también se puede obtener mediante una protección inicial del anillo indólico de catarantina 2 mediante un carbamato de metilo (compuesto 26), y del nitrógeno terciario en forma de amida 27. Este último se puede oxidar entonces directamente a alcohol alílico 15 mediante  $\text{SeO}_2$  (Diagrama 6).

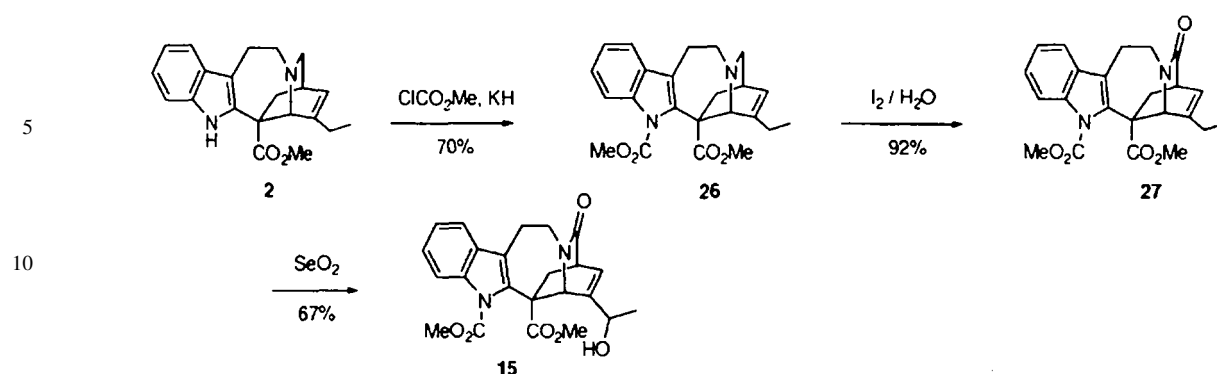


Diagrama 6

20

Los intermedios sintéticos para 20,20-difluorocatarantina 6 se pueden aprovechar mediante transposiciones funcionales que no dan como resultado 20,20-difluorocatarantina sino análogos estructurales. Estos análogos se pueden acoplar, de la misma manera que catarantina de origen natural, a vindolina para dar como resultado los alcaloides diméricos fluorados correspondientes.

25

En consecuencia, partiendo del intermedio 13, la oxidación de la función alcohol secundario da acceso a la cetona 18. La fluoración del cetoalcohol 18 mediante DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre) genera el difluoroalcohol 19. Este último se podría acoplar, después de las etapas habituales de desprotección ( $\rightarrow$  20), con vindolina para formar el análogo difluorado 21 de vinblastina, el cual es igualmente un alcaloide que tiene notables propiedades anticancerosas (Diagrama 7).

30

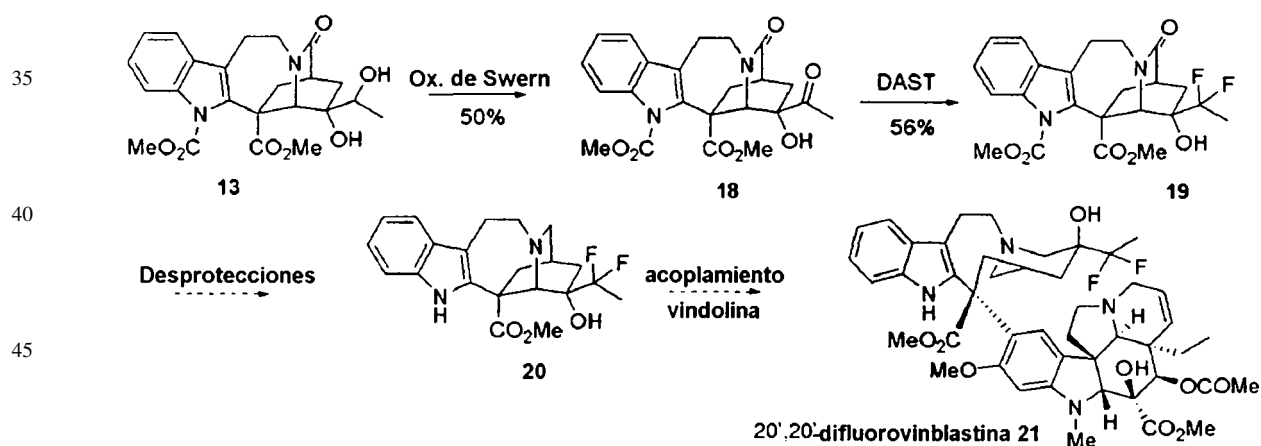


Diagrama 7

55

Además, la introducción de un único átomo de flúor en el esqueleto de catarantina es posible a partir del intermedio 15 (Diagrama 8). Cuando este último se trata con DAST, se forma el producto monofluorado de la cadena lateral (22). Como ya se ha mencionado aquí anteriormente, este producto da como resultado los análogos monofluorados 3',4'-anhidro-20'-fluorovinblastina 24 y 20'-fluorovinorelbina 25, que puede conducir al análogo monofluorado de vinflunina mediante una etapa adicional de reducción del doble enlace.

60

65

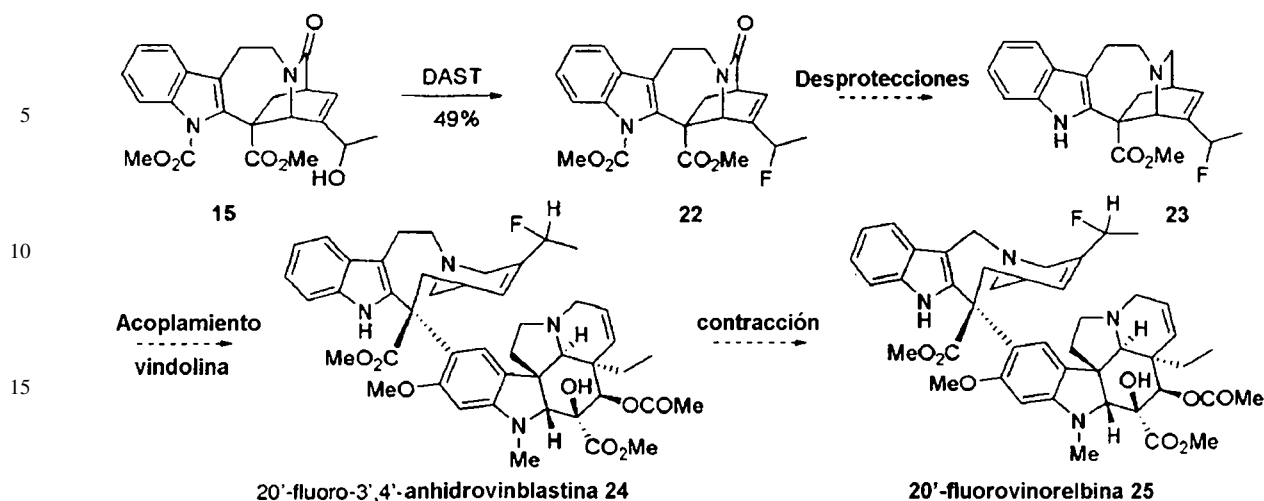


Diagrama 8

25 Finalmente, la isocatarantina 10 también se puede usar como un intermedio sintético en la preparación de alcaloides diméricos fluorados de la *Vinca*, y en particular vinflunina. Esta preparación implica una reacción de acoplamiento entre la mencionada isocatarantina y vindolina, o un derivado de vindolina.

30 De este modo, la vinflunina 1 se puede obtener acoplado vindolina 3 e isocatarantina, dando como resultado 4',20'-anhydrovinblastina 28. Este intermedio se puede difluorar entonces usando las condiciones descritas para la fluoración de 3',4'-anhydrovinblastina 4 (J.-C. Jacquesy *et al.*, *Journal of Fluorine Chemistry*, 2002, **114**, 139). El producto obtenido, (4'*R*)-4'-desoxi-20',20'-difluorvinblastina 30, es idéntico al producto formado mediante fluoración de 3',4'-anhydrovinblastina 4. La transformación de 30 en vinflunina 1 mediante contracción del anillo se describe en la bibliografía (J.-C. Jacquesy *et al.*, *Journal of Fluorine Chemistry*, 2002, **114**, 139) (Diagrama 9).

40 Como alternativa, la vinflunina 1 también se puede obtener mediante contracción del anillo de 4',20'-anhydrovinblastina 28, dando como resultado 29, seguido de una *gem*-difluoración según los mismos métodos como se describe anteriormente.

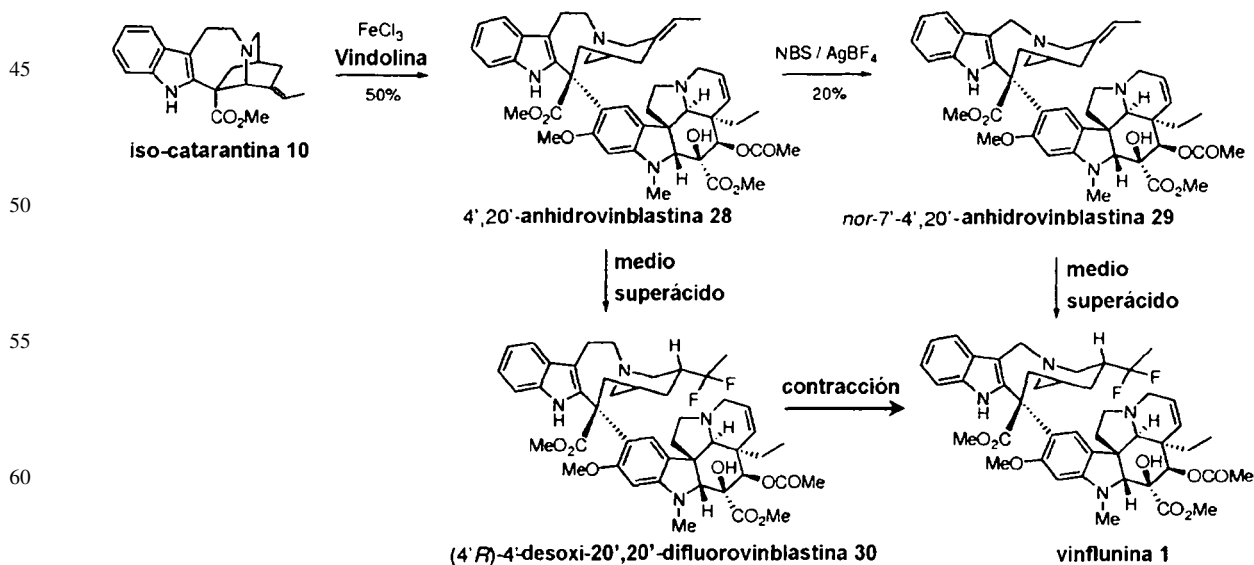


Diagrama 9

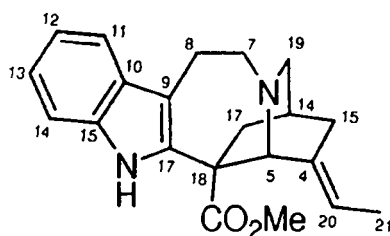
## ES 2 349 387 T3

Parece que la presente invención ofrece una estrategia alternativa a la síntesis clásica de vinflunina, permitiendo la utilización de un procedimiento más eficaz y de este modo más económico. Además, la utilización de intermedios fluorados de catarantina según la invención, por ejemplo 20-fluorocatarantina 23 y 20,20-difluoro-3-hidro-4-hidroxi-catarantina 20, en reacciones de acoplamiento con vindolina 3, permite la preparación de nuevos alcaloides diméricos que tienen actividades anticancerosas potenciales. Mediante este método son fácilmente accesibles otros análogos estructurales específicos de vinorelbina y vinflunina.

Todos los métodos de preparación y diagramas de reacción descritos en la presente memoria anteriormente se han detallado en el caso de la preparación de derivados fluorados de catarantina que responden a la fórmula general (I) en la que  $n = 2$ . Todos los derivados correspondientes que responden a la fórmula general (I) en la que  $n = 1$  se pueden obtener fácilmente mediante un procedimiento de contracción del anillo de la porción norteña, derivada de catarantina, de los dímeros, mediante técnicas familiares para el especialista, y en particular los descritos por Andriamialisoa, R.Z.; Langlois, N.; Langlois Y.; Potier P. Tetrahedron, 1980, 36, 3053-3060.

La presente invención se describirá a continuación con mayor detalle por medio de los ejemplos de preparación mencionados a continuación a título ilustrativo de las principales etapas que dan como resultado los derivados fluorados de catarantina, y en particular 20,20-difluorocatarantina.

### 20 Isocatarantina (10)



A una suspensión de paladio (10% en masa) sobre carbón (5,7 g, 5,4 mmoles, 0,2 equiv.) previamente activado por hidrógeno en MeOH (150 ml) se añadió (+)-catarantina 2 (9,0 g, 26,8 mmoles, 1 equiv.) en disolución en MeOH (100 ml). La mezcla de reacción se colocó a presión reducida en hidrógeno (0,3 bares), después se aisló y se dejó con agitación reducida a temperatura ambiente. La reacción se siguió mediante RMN  $^1\text{H}$  hasta que el producto de partida desapareció (aproximadamente 2 h). La mezcla de reacción se filtró entonces sobre celita 545, y después se recrystalizó en MeOH para dar el compuesto 10 (6,5 g, 19,3 mmoles, 72%) en forma de cristales translúcidos.

Fórmula química:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$   $M = 336 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf = 0,35 (Hexano/AcOEt 3/7)

F = 78°C-81°C

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,08 (sl, 1H, NH); 7,53 (d,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ , 1H, H-11); 7,26 (d,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ , 1H, H-14); 7,22-7,10 (m, 2H, H-12 y H-13); 5,48-5,32 (m, 1H, H-20); 4,05 (s, 1H, H-5); 3,73 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3,62-3,46 (m, 1H, H-7); 3,44-3,24 (m, 2H, H-7 y H-8); 3,18-3,10 (m, 1H, H-19); 3,08-2,92 (m, 2H, H-19 y H-8); 2,88-2,74 (m, 1H, H-1); 2,44-2,26 (m, 2H, H-3); 2,20-2,08 (m, 1H, H-2); 1,90-1,78 (m, 1H, H-1); 1,62 (d,  $J = 6,7 \text{ Hz}$ , 3H, H-21).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 175,2; 137,7; 135,9; 129,5; 122,6; 120,1; 119,4; 119,0; 111,2; 111,1; 64,2; 56,1; 53,8; 53,3; 51,1; 38,0; 30,3; 27,9; 22,0; 13,4.

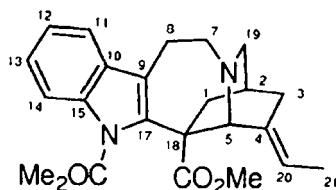
IR (película): 3368, 2916, 2855, 1714, 1461, 1264, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (ESI TOF): 337  $[\text{M}+\text{H}^+]$  (100).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35$  ( $c = 2,3$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

## ES 2 349 387 T3

### *N<sub>a</sub>-carbometoxiisocatarantina (11)*



A una suspensión de hidruro de potasio (0,72 g, 6,3 mmoles, 1,5 equiv.) en THF (10 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de 10 (1,35 g, 4 mmoles, 1 equiv.) en THF (20 ml). Después de 30 minutos en agitación a 0°C, se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,5 ml, 6,3 mmoles, 1,5 equiv.). Después de 1 h en agitación a 0°C, el medio de reacción se llevó hasta la temperatura ambiente, y la agitación se mantuvo durante 18 h. Se añadió una disolución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (3 x 20 ml), las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó entonces mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97/3) para dar 11 (1,3 g, 3,3 mmoles, 82%) en forma de un sólido blanco.

Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>      M = 394 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 94/6)

F = 62°C-64°C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-11); 7,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-14); 7,38-7,16 (m, 2H, H-12 y H-13); 5,32-5,18 (m, 1H, H-20); 4,06 (s, 1H, H-5); 3,86 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,68 (m, 1H, H-7); 3,54 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,40-3,12 (m, 2H, H-7 y H-8); 2,99 (m, 1H, H-19); 2,86 (m, 1H, H-19); 2,80-2,65 (m, 2H, H-8 y H-1); 2,44 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-3); 2,30 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-3); 2,06 (m, 1H, H-2); 1,76 (d, *J* = 14Hz, 1H, H-1); 1,56 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, H-21).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 173,4; 151,8; 138,1; 135,8; 129,5; 124,6; 122,7; 119,7; 118,2; 115,5; 60,6; 57,9; 54,1; 53,0; 52,0; 37,5; 29,7; 27,9; 21,8; 12,6.

MS (ESI TOF): 395 [M+H<sup>+</sup>] (100).

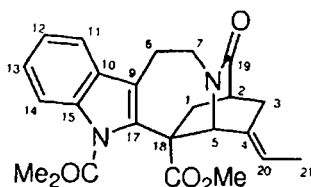
HRMS (TOF MS ES<sup>+</sup>):

Valor calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>      395,1971

Valor encontrado      395,1956

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 48 (c = 1,0; CHCl<sub>3</sub>)

### *N,-carbometoxi-19-oxoisocatarantina (12)*



A 5 ml de una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (675 mg, 6,4 mmoles, 9,3 equiv.) se añadió una disolución de 11 (270 mg, 0,69 mmoles, 1 equiv.) en THF (10 ml). Se añadió yodo (800 mg, 3,2 mmoles, 4,6 equiv.) en disolución en THF (12 ml), gota a gota, a 0°C. La mezcla de reacción se llevó entonces hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. A continuación, se añadió una disolución acuosa saturada en Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (15 ml), y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó entonces mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) para dar 12 (230 mg, 0,56 mmoles, 82%) en forma de un sólido blanco.

## ES 2 349 387 T3

Fórmula química:  $C_{23}H_{24}N_2O_5$        $M = 408 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf = 0,4 ( $CH_2Cl_2$ /MeOH 94/6)

5      F = 94°C-96°C

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 8,04-7,97 (m, 1H, H-11); 7,52-7,43 (m, 1H, H-14); 7,36-7,21 (m, 2H, H-12 y H-13); 5,53-5,41 (m, 1H, H-20); 4,66 (s, 1H, H-5); 4,32-4,17 (m, 1H, H-7); 3,93 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ); 3,60 (s, 3H,  $CO_2CH_2$ ); 3,28-3,15 (m, 3H, H-7 y H-8); 2,97 (dd,  $J = 14 \text{ Hz}$  y  $J = 1,8 \text{ Hz}$ , 1H, H-1); 2,84-2,76 (m, 1H, H-2); 2,56-2,48 (m, 2H, H-3); 2,00-1,89 (m, 1H, H-1); 1,59 (d,  $J = 6,7 \text{ Hz}$ , 3H, H-21).

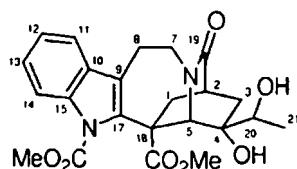
10      RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_2$ ): 174,6; 172,0; 151,6; 136,4; 135,1; 132,5; 129,2; 124,9; 122,8; 120,9; 118,1; 117,0; 115,6; 61,5; 60,1; 58,7; 53,2; 52,1; 40,3; 38,9; 37,2; 28,5; 21,2; 20,8; 13,9; 13,1.

15      MS (ESI TOF): 409  $[M+H^+]$  (100); 817  $[2M+H^+]$  (34).

$[\alpha]_D^{20} = +255$  (c = 0,4;  $CHCl_3$ )

20      (4R,20R)-*N*<sub>a</sub>-carbometoxi-3-hidro-4,20-dihidroxi-19-oxocatarantina (13)

25



30

A una disolución de 12 (1,26 g, 3,08 mmoles, 1 equiv.) en una mezcla de acetona/agua (8/1) (27 ml) a 0°C se añadieron  $OsO_4$  en disolución en *t*-BuOH (2,5%, 1,9 ml, 0,154 mmoles, 0,05 equiv.), y después en porciones, a 15 minutos, NMO (0,72 g, 6,2 mmoles, 2 equiv.). Después de 15 minutos a 0°C, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo añadiendo una disolución acuosa saturada de  $Na_2S_2O_3$  (15 ml) y agua (15 ml), y se dejó en agitación durante 20 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (4 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó entonces mediante cromatografía sobre sílice (eluyente:  $CH_2Cl_2$ /MeOH 97/3) para dar 13 (1,16 g, 2,61 mmoles, 85%) en forma de un sólido blanco.

40      Fórmula química:  $C_{23}H_{26}N_2O_7$        $M = 442 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf = 0,5 ( $CH_2Cl_2$ /MeOH 9/1)

F = 102°C-104°C

45

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 7,98 (d,  $J = 7,9 \text{ Hz}$ , 1H, H-11); 7,44 (d,  $J = 7,9 \text{ Hz}$ , 1H, H-14); 7,35-7,20 (m, 2H, H-12 y H-13); 4,77 (s, 1H, H-5); 4,30-4,18 (m, 1H, H-7); 4,05-3,93 (m, 1H, H-20); 3,92 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ); 3,63 (s, 3H,  $CO_2CH_2$ ); 3,34-3,08 (m, 3H, H-7 y H-8); 2,88 (dd,  $J = 14,0 \text{ Hz}$  y  $J = 1,8 \text{ Hz}$ , 1H, H-1); 2,65-2,60 (m, 1H, H-2); 2,02-1,74 (m, 3H, H-1 y H-3); 1,16 (d,  $J = 6,1 \text{ Hz}$ , 3H, H-21).

50

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 174,1; 172,5; 151,7; 135,3; 129,0; 125,1; 123,0; 118,2; 117,2; 115,6; 69,8; 59,2; 55,9; 53,4; 53,3; 52,9; 42,1; 38,5; 37,5; 36,7; 21,1; 17,8.

55      IR (pastilla de KBr): 3402, 2954, 1741, 1657, 1458, 760  $cm^{-1}$

MS (ESI TOF): 443  $[M+H^+]$  (11); 465  $[M+Na^+]$  (100); 907  $[2M+Na^+]$  (36).

HRMS (TOF MS  $ES^+$ ):

60      Valor calculado para  $C_{23}H_{26}N_2O_7Na$       465,1638

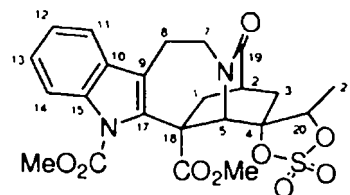
Valor encontrado      465,1631

$[\alpha]_D^{20} = +97$  (c = 0,5;  $CHCl_3$ )

65

## ES 2 349 387 T3

(4*R*, 20*R*)-*N*<sub>a</sub>-carbometoxi-3-hidro-4,20-dihidroxisulfato-19-oxocatarantina (14)



A una disolución del diol 13 (200 mg, 0,45 mmoles, 1 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a 0°C se añadieron trietilamina (0,15 ml, 1,04 mmoles, 2,3 equiv.), y a continuación, gota a gota, cloruro de tionilo (43 μl, 0,59 mmoles, 1,3 equiv.). Después de 30 min a 0°C, la reacción se detuvo añadiendo una disolución saturada de NaCl (5 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío.

El producto bruto se colocó entonces directamente en una mezcla de 7,5 ml CH<sub>3</sub>CN y 6,5 ml H<sub>2</sub>O, y se agitó vigorosamente. Entonces se añadieron sucesivamente RuCl<sub>3</sub> (5 mg, 0,023 mmoles, 0,05 equiv.) y NaIO<sub>4</sub> (242 mg, 1,13 mmoles, 2,5 equiv.), y después de 1 h 30 se añadió Et<sub>2</sub>O (12 ml). La agitación se prolongó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo mediante 3 x 10 ml de Et<sub>2</sub>O, y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) y con una disolución saturada de NaCl (30 ml). La fase orgánica se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) dio como resultado 14 (137 mg, 0,27 mmoles, 60%) en forma de un sólido blanco.

Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S M = 504 g.mol<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub> = 0,5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)

F -140°C-142°C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-11); 7,44 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-14); 7,37-7,30 (m, 2H, H-12 y H-13); 5,12 (s, 1H, H-5); 4,75 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H, H-20); 4,24-4,13 (m, 1H, H-5); 3,99 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,68 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,53-3,47 (m, 1H, H-7); 3,35-2,95 (m, 2H, H-8); 2,97 (dd, *J* = 14,0 Hz y *J* = 1,6 Hz, 1H, H-1); 2,90-2,85 (m, 1H, H-2); 2,45-2,38 (m, 2H, H-3); 2,02-1,96 (m, 1H, H-1); 1,64 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, H-21).

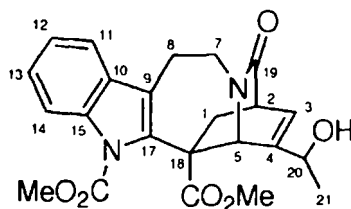
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 173,2; 171,5; 152,4; 136,1; 134,8; 129,3; 125,6; 123,5; 118,8; 117,5; 116,0; 94,8; 84,9; 56,9; 55,1; 54,0; 53,4; 40,9; 38,4; 37,7; 32,3; 21,2; 15,8.

IR (pastilla de KBr): 1735, 1687, 1459, 1382, 1215, 904 cm<sup>-1</sup>.

MS (ESI TOF): 505 [M+H<sup>+</sup>] (100); 1009 [M+Na<sup>+</sup>] (13).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 165 (c = 0,3; CHCl<sub>3</sub>)

(20*R*)-*N*<sub>a</sub>-carbometoxi-20-hidroxi-19-oxocatarantina (15)



A una disolución del sulfato 14 (1,59, g, 3,16 mmoles, 1 equiv.) en THF (25 ml) se añadió gota a gota una disolución de NBu<sub>4</sub>F (1M en THF, 6,3 ml, 6,3 mmoles, 2 equiv.). Después de 18 h de agitación a temperatura ambiente, se añadieron una disolución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2M en THF (37 ml) y 3,7 ml de agua. Después de 48 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 x 50 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó entonces mediante cromatografía sobre sílice, y se aisló 15 (828 mg, 1,95 mmoles, 62%) en forma de un sólido blanco.

## ES 2 349 387 T3

Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

M = 424 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)

5 F = 188°C-190°C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-11); 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-14); 7,35-7,20 (m, 2H, H-12 y H-13); 6,43 (d, J = 6,3 Hz, 1H, H-3); 5,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H-5); 4,41-4,33 (m, 1H, H-20); 4,17-4,03 (m, 1H, H-7); 3,94 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,57 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,47-3,17 (m, 4H, H-8, H-2 y H-7); 2,88 (dd, J = 14,0 Hz y J = 1,8 Hz, 1H, H-1); 2,02 (dd, J = 14,0 Hz y J = 1,8 Hz, 1H, H-1); 1,33 (d, J = 6,1 Hz, 3H, H-21).

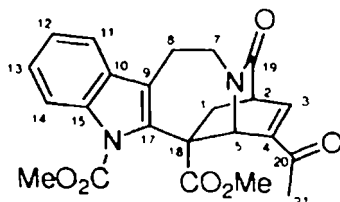
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 174,1; 173,8; 152,0; 145,3; 136,6; 135,3; 129,3; 128,5; 125,1; 123,1; 118,4; 116,7; 115,8; 67,1; 58,0; 54,3; 53,6; 52,8; 44,0; 40,7; 38,4; 21,3; 21,1.

15 IR (pastilla de KBr): 3414, 2944, 1743, 1653, 1458, 1437, 1327, 1242, 754 cm<sup>-1</sup>.

MS (ESI TOF): 447 [M+Na<sup>+</sup>] (100); 871 [2M+Na<sup>+</sup>] (64).

20 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +181 (c = 0,7; CHCl<sub>3</sub>)

*N*<sub>a</sub>-carbometoxi-19,20-dioxocatarantina (16)



25 Una disolución del alcohol alílico 15 (100 mg, 0,236 mmoles, 1 equiv.) en 8 ml de diclorometano se enfrió hasta 0°C. Se le añadieron de una vez 140 mg de dióxido de manganeso activado (16 mmoles, 70 equiv.). La suspensión negra obtenida se agitó a 0°C durante 1 h 30 en atmósfera de nitrógeno, y después se llevó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celita 545, y después se lavó a conciencia usando diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida para dar la enona 16 (85 mg, 0,201 mmoles, 85%) en forma de un sólido blanco.

35 Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

M = 422 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,4 (EtOAc)

45 F = 108°C-110°C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-11); 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-14); 7,45 (d, J = 6,7 Hz, 1H, H-3); 7,37-7,23 (m, 2H, H-12 y H-13); 5,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H-5); 4,18-4,02 (m, 1H, H-7); 3,91 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,65 (m, 1H, H-2); 3,49 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,48-3,34 (m, 1H, H-8); 3,32-3,16 (m, 2H, H-7 y H-8); 2,82 (dd, J = 12,8 Hz y J = 2,4 Hz, 1H, H-1); 2,35 (s, 3H, H-21); 2,07 (dd, J = 13,4 Hz y J = 3,0 Hz, 1H, H-1).

50 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 193,3; 172,2; 171,6; 151,9; 143,6; 142,3; 135,8; 135,3; 129,2; 125,2; 123,1; 118,4; 117,0; 115,8; 57,3; 53,5; 52,6; 52,5; 45,5; 41,3; 37,4; 24,6; 20,9.

55 IR (pastilla de KBr): 1740, 1668, 1252, 751 cm<sup>-1</sup>.

MS (ESI TOF): 423 (M+H<sup>+</sup>) (10); 445 [M+Na<sup>+</sup>] (100); 867 [2M+Na<sup>+</sup>] (32).

60 HRMS (TOF MS ES<sup>+</sup>):

Valor calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na 445,1376

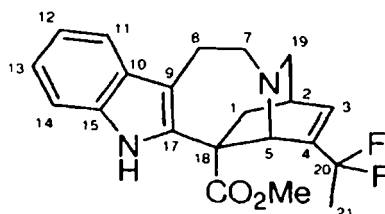
Valor encontrado 445,1357

65 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 183 (c = 1,8; CHCl<sub>3</sub>)



## ES 2 349 387 T3

### 20,20-difluorocatarantina (6)



A una disolución de 17 (140 mg, 0,36 mmoles, 1 equiv.) en 50 ml de tetrahidrofurano se añadieron de una vez 360 mg de borohidruro de sodio (9,5 mmoles, 26,5 equiv.). La suspensión resultante se enfrió hasta 0°C, y se colocó en agitación y atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota 1,9 ml (14,6 mmoles, 40,5 equiv.) de trifluoroborano-eterato dietílico, después la mezcla de reacción se llevó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó a vacío y se sustituyó por 30 ml de metanol, al que se añadieron 6 ml de agua y 4,5 ml de una disolución de ácido clorhídrico al 10%. El conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El metanol se evaporó y se sustituyó por 20 ml de diclorometano. El medio se neutralizó mediante adición de 40 ml de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y después se extrajo mediante 3 x 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) produjo 74 mg (0,2 mmoles, 55%) de 6 en forma de un sólido blanco.

Fórmula química: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>      M = 372 g.mol<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub> = 0,5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)

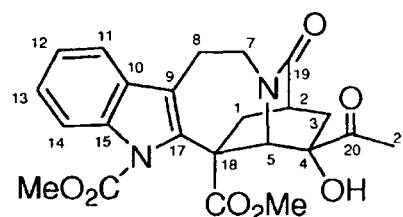
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,68 (s, 1H, NH); 7,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-11); 7,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-14); 7,20 (td, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-13); 7,14 (td, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-12); 6,61 (m, 1H, H-3); 4,64 (d, *J* = 2 Hz, 1H, H-5); 3,72 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,63 (ddd, *J* = 14 Hz, *J* = 10 Hz, *J* = 5 Hz, 1H, H-7); 3,43 (ddd, *J* = 14 Hz, *J* = 5 Hz, *J* = 5 Hz, 1H, H-7); 3,32 (ddd, *J* = 17 Hz, *J* = 10 Hz, *J* = 5 Hz, 1H, H-8); 3,01 (ddd, *J* = 17 Hz, *J* = 5 Hz, *J* = 5 Hz, 1H, H-8); 2,88 (m, 3H, H-2 y H-19); 2,81 (dd, *J* = 13 Hz, *J* = 2 Hz, 1H, H-1); 1,84 (dd, *J* = 18 Hz, *J* = 18 Hz, 3H, H-21); 1,81 (d, *J* = 13 Hz, 1H, H-1).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 173,4; 143,3 (t, *J* = 28 Hz); 136,1; 135,3; 132,1 (t, *J* = 9 Hz); 128,8; 122,1; 119,7 (t, *J* = 232 Hz); 119,4; 118,3; 110,6; 110,4; 57,0; 55,3; 52,7; 52,3; 47,0; 37,0; 30,8; 22,6 (t, *J* = 28 Hz); 21,6.

SM (ESI TOF): 353 [M-HF+H<sup>+</sup>] (6); 373 [M+H<sup>+</sup>] (100).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 43 (c = 0,4; CHCl<sub>3</sub>).

### (4*R*)-*N*<sub>a</sub>-carbometoxi-3-hidro-4-hidroxi-19,20-dioxocatarantina (18)



A una disolución de cloruro de oxalilo (0,56 ml, 6,47 mmoles, 2,2 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) mantenida a -65°C (temperatura interna) se añadió gota a gota DMSO (1,15 ml, 16,2 mmoles, 5,5 equiv.) en disolución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,850 ml). La mezcla se agitó durante 20 min., y después se añadió gota a gota una disolución del diol 13 (1,3 g, 2,94 mmoles, 1 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) mientras la temperatura se reguló entre -60°C y -65°C. Después de 45 min. de agitación, se añadió trietilamina (3,7 ml, 26,5 mmoles, 9,0 equiv.), y después la temperatura de la mezcla se llevó hasta la temperatura ambiente durante un período de 45 min. Se añadieron agua (20 ml) y salmuera (10 ml), y después la mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó entonces mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97/3) para dar el ceto-alcohol 18 (647 mg, 1,47 mmoles, 50%) en forma de un sólido blanco y 13 (520 mg, 1,17 mmoles, 40%).

## ES 2 349 387 T3

Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>

M = 440 g.mol<sup>-1</sup>

F = 123°C-125°C

5 Rf = 0,2 (AcOEt)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-11); 7,44 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-14); 7,35-7,20 (m, 2H, H-12 y H-13); 5,16 (sl, 1H, OH); 5,04 (s, 1H, H-5); 4,23-4,04 (m, 1H, H-7); 3,91 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,48 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,41-3,35 (m, 2H, H-7 y H-8); 3,35-3,11 (m, 1H, H-8); 2,85 (dd, *J* = 14,0 Hz y *J* = 1,8 Hz, 1H, H-1); 2,79-2,71 (m, 1H, H-2); 2,59 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H, H-3); 2,25 (s, 3H, H-21); 2,26-2,15 (m, 1H, H-3); 1,91-1,79 (m, 1H, H-1).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 204,5; 174,3; 173,0; 151,9; 137,1; 135,0; 129,3; 125,1; 123,1; 118,4; 116,6; 115,8; 57,6; 54,9; 53,5; 52,7; 42,1; 38,9; 38,6; 34,9; 24,7; 21,2.

15 IR (pastilla de KBr): 3270, 2953, 1732, 1652, 1461, 759, 747 cm<sup>-1</sup>.

MS (ESI TOF): 441 [M+H<sup>+</sup>] (100).

HRMS (TOF MS ES+):

20

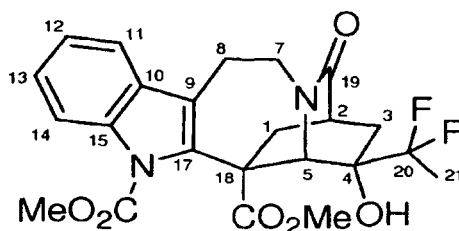
Valor calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Na 463,1481

Valor encontrado 463,1472

25 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 121 (c = 0,4; CHCl<sub>3</sub>)

(4*R*)-N<sub>a</sub>-carbometoxi-20,20-difluoro-3-hidro-4-hidroxi-19-oxocatarantina (19)

30



40

A una disolución del ceto-alcohol 18 (44 mg, 0,1 mmoles, 1 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a -78°C se añadió DAST (67 μl, 0,5 mmoles, 5 eq). La mezcla de reacción se dejó entonces en agitación a temperatura ambiente durante 18h. Después, se añadió gota a gota, a 0°C, una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10% (5 ml), la mezcla se dejó durante 45 15 min. en agitación a temperatura ambiente, y después la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Después, el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: hexano/AcOEt 6/4) para dar 19 (26 mg, 0,056 mmoles, 56%).

Fórmula química: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

M = 462 g.mol<sup>-1</sup>

50

Rf = 0,3 (EtOAc)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-11); 7,49 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-14); 7,36-7,26 (m, 2H, H-12 y H-13); 5,74 (s, 1H, H-5); 4,21-4,05 (m, 1H, H-7); 3,97 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,66 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,30-3,15 (m, 4H, H-8, H-7 y H-1); 2,73 (m, 1H, H-2); 2,62-2,52 (m, 1H, H-1); 2,15-2,05 (m, 1H, H-3); 1,83 (d, *J* = 14 Hz, 1H, H-1); 1,66 (dd, *J* = 19 Hz, *J* = 19 Hz, 3H, H-21).

55

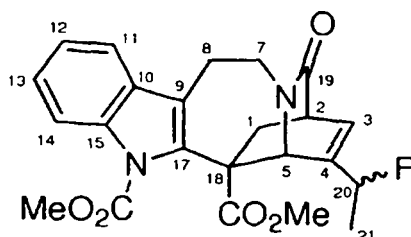
MS (ESI TOF): 485 [M+Na<sup>+</sup>] (100).

60

65

## ES 2 349 387 T3

### *N<sub>a</sub>*-carbometoxi-20-fluoro-19-oxocatarantina (22)



A una disolución de DAST (8  $\mu$ l, 0,06 mmoles, 1,2 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,1 ml) se añadió alcohol alílico 15 (20 mg, 0,05 mmoles, 1 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,7 ml). La mezcla de reacción se dejó entonces en agitación a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió gota a gota, a  $0^\circ\text{C}$ , una disolución acuosa saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 ml), la mezcla se dejó durante 15 min. en agitación a temperatura ambiente, y después la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 2 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó entonces sobre una placa de sílice preparativa (eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2) para dar 22 (10 mg, 0,023 mmoles, 49%) en forma de dos epímeros A y B (sólido blanco).

Fórmula química:  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_5$        $M = 426 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

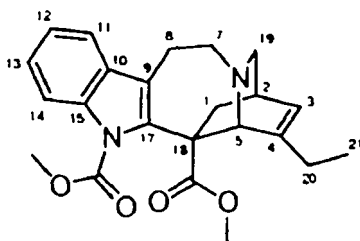
$R_f = 0,4$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,02 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-11); 7,49 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H, H-14); 7,35-7,20 (m, 2H, H-12 y H-13); 6,53-6,48 (m, 1H, H-3); 5,26 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H A, H-5); 5,22 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H B, H-5); 4,98 (dq,  $J = 47,6$  Hz y  $J = 6,1$  Hz, 1H, H-20); 4,20-4,04 (m, 1H, H-7); 3,93 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3,59 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3,53-3,48 (m, 1H, H-7); 3,43-3,19 (m, 3H, H-8 y H-2); 2,89-2,77 (m, 1H, H-1); 1,90 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1H, H-1); 1,51 (dd,  $J = 23,8$  Hz,  $J = 6,7$  Hz, 1H A, H-21); 1,46 (dd,  $J = 23,8$  Hz,  $J = 6,7$  Hz, 1H B, H-21).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 173,5; 171,8; 171,6; 151,9; 142,1; 141,9; 136,5; 136,4; 135,3; 130,0; 129,3; 125,1; 123,1; 118,3; 116,8; 115,8; 87,7 (d,  $J = 161$  Hz); 87,6 (d,  $J = 161$  Hz); 57,9; 57,7; 55,2; 54,7; 53,4; 53,3; 52,6; 44,3; 41,1; 40,9; 40,6; 38,7; 37,4; 29,6; 21,5; 21,1; 19,1 (d,  $J = 23$  Hz); 18,4 (d,  $J = 23$  Hz).

MS (ESI TOF): 465 [ $\text{M} + \text{K}^+$ ] (100), 891 [ $2\text{M} + \text{K}^+$ ] (33).

### *N*-carbometoxicatarantina (26)



Se añadió gota a gota una disolución de (+)-catarantina 2 (1,0 g, 3,0 mmoles, 1 equiv.) en THF (6 ml) a una suspensión de hidruro de potasio a  $0^\circ\text{C}$  (510 mg, 4,5 mmoles, 1,5 equiv.) en THF (5 ml). Después de 1 h en agitación a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,35 ml, 4,5 mmoles, 1,5 equiv.). Después de 30 minutos en agitación a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió una disolución acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 ml), las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó entonces mediante cromatografía sobre sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  97/3) para dar 26 (280 mg, 2,1 mmoles, 70%) en forma de un sólido blanco.

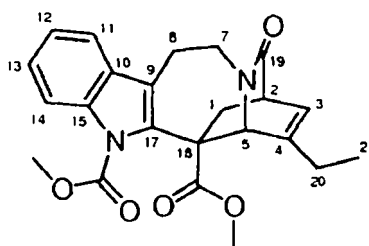
Fórmula química:  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$        $M = 394 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,10 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H, H-11); 7,49 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H, H-14); 7,33-7,24 (m, 2H, H-12 y H-13); 5,99 (m, 1H, H-3); 4,21 (s, 1H, H-5); 3,87 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3,65 (m, 1H, H-7); 3,54 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3,23 (m, 1H, H-8); 3,03-2,85 (m, 3H, H-7 y H-19); 2,47 (m, 2H, H-2 y H-8); 2,48 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-1); 2,24 (m, 1H, H-20); 1,91 (m, 1H, H-20); 1,71 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H, H-1); 1,08 (d,  $J = 7,3$  Hz, 3H, H-21).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 172,9; 151,7; 147,3; 138,6; 135,9; 129,5; 124,5; 123,3; 122,7; 119,6; 118,2; 115,4; 58,5; 55,9; 55,8; 52,9; 52,7; 52,0; 38,2; 31,5; 26,7; 21,9; 10,3.

## ES 2 349 387 T3

*N*<sub>a</sub>-carbometoxi-9-oxocatarantina (27)



A 15 ml de una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,07 g, 19,5 mmoles, 9,3 equiv.) se añadió una disolución de 26 (820 mg, 2,1 mmoles, 1 equiv.) en THF (30 ml). Se añadió gota a gota, a 0°C, yodo (2,46 g, 9,7 mmoles, 4,6 equiv.) en disolución en THF (40 ml). La mezcla de reacción se llevó entonces hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después se añadió una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30 ml), y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó entonces mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) para dar 27 (787 mg, 1,93 mmoles, 92%) en forma de un sólido blanco.

Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>                      M = 408 g.mol<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8,06-7,98 (m, 1H, H-11); 7,53-7,44 (m, 1H, H-14); 7,36-7,22 (m, 2H, H-12 y H-13); 6,23-6,17 (m, 1H, H-3); 4,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-5); 4,19-4,03 (m, 1H, H-7); 3,92 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,60 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,47-3,37 (m, 1H, H-2); 3,36-3,15 (m, 3H, H-8 y H-7); 2,83-2,73 (m, 1H, H-1); 2,24-1,89 (m, 3H, H-20 y H-1); 1,08 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, H-21).

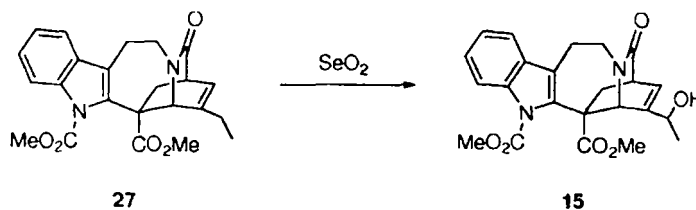
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 174,5; 171,9; 151,8; 144,1; 136,8; 135,3; 129,3; 125,6; 125,0; 123,0; 118,2; 116,8; 115,7; 59,0; 57,7; 53,4; 52,4; 44,1; 41,0; 37,8; 26,5; 21,1;

IR (película): 2996, 2959, 2881, 1739, 1681, 1461, 1443 cm<sup>-1</sup>.

MS (IC): 409 [M+H<sup>+</sup>] (100).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 141 (c = 1,9; CHCl<sub>3</sub>)

*Oxidación alílica de catarantina protegida (27) para dar (20R)-N*<sub>a</sub>-carbometoxi-20-hidroxi-19-oxocatarantina (15)

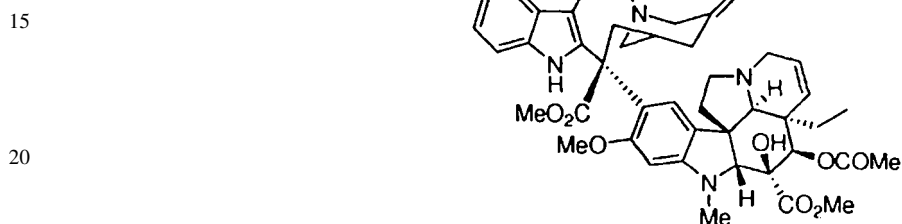


En un tubo de presión de 25 ml, se disolvieron 50 mg de catarantina protegida 27 (0,123 mmoles, 1 equiv.) en 1,5 ml de etanol al 95%. Se añadieron 51 mg de dióxido de selenio (0,459 mmoles, 3,7 equiv.) en disolución en 2,5 ml de etanol al 95%. El tubo se cerró herméticamente con un tapón de Teflón (equipado con una junta) y se colocó a 120°C (temperatura del baño de aceite) en agitación magnética. Después de 24 horas, se añadieron 40 mg (0,36 mmoles, 2,9 equiv.) de SeO<sub>2</sub> en una porción (en forma sólida). Esta operación se repitió cada 24 horas durante 4 días (antes de cada adición, el tubo se llevó a temperatura ambiente para destaparlo sin peligro). Después de 5 días de reacción, el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se diluyó con Et<sub>2</sub>O. Se lavó con 20 ml de salmuera. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó entonces mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2, después 95/5) para dar 35 mg (0,083 mmoles, 67%) de un sólido blanco que corresponde al alcohol alílico 15, cuyas características espectrales eran idénticas a las del alcohol alílico obtenido mediante el protocolo usando isocatarantina.

## ES 2 349 387 T3

De este modo, la 20,20-difluoro-catarantina (6), la (4R)-N<sub>a</sub>-carbometoxi-20,20-difluoro-3-hidro-4-hidroxi-19-oxo-catarantina (19) después de las desprotecciones, y N<sub>a</sub>-carbometoxi-20-fluoro-19-oxocatarantina (22) después de las desprotecciones, se pueden acoplar, de manera bien conocida *per se* en la técnica anterior, con vindolina, después se pueden someter a una reacción de contracción del anillo y, si se requiere, a una reducción del doble enlace endocíclico C<sub>3'</sub>-C<sub>4'</sub>, para dar como resultado respectivamente vinflunina (1), 20',20'-difluorovinblastina (21) y 20'-fluorovinorelbina (25), que a su vez se puede someter a una etapa adicional de reducción del doble enlace para dar como resultado el análogo monofluorado de vinflunina.

10 4',20'-Anhidrovinblastina (28)



25 A una mezcla de 60 ml de un tampón de glicina y de 100 ml de una disolución acuosa 0,1M de ácido clorhídrico se añadió de una vez 1 g (2,98 mmoles, 1 equiv.) de isocatarantina 10. Tras la completa disolución, se añadieron 1,36 g (1 equiv.) de vindolina, y después 2,43 g (5 equiv.) de FeCl<sub>3</sub>. La mezcla de reacción, colocada en atmósfera de nitrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se detuvo mediante adición gota a gota de una disolución de 172 mg (1,5 equiv.) de NaBH<sub>4</sub> en 15 ml de una disolución acuosa al 28% de NH<sub>3</sub>. Después de 10 minutos de

30 agitación a temperatura ambiente, se añadieron 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 30 ml de una disolución de sal de Rochelle, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 4 h. Se extrajo entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 80 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. Después el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) para dar 28 (1,18 g, 1,49 mmoles, 50%).

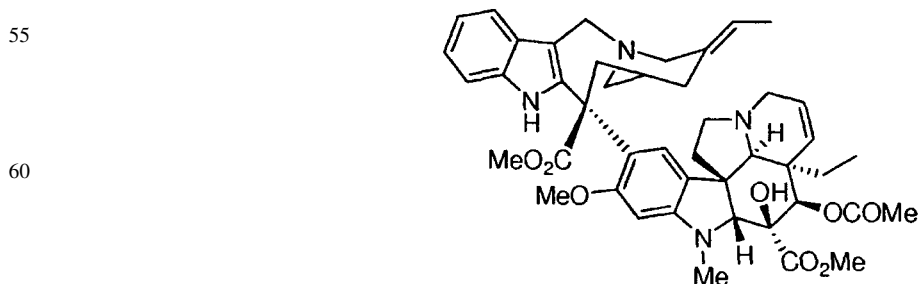
35 Fórmula química: C<sub>46</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> M = 792 g.mol<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 9,82 (sl, 1H); 7,99 (sl, 1H); 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,20-7,05 (m, 3H); 6,52 (s, 1H); 6,10 (s, 1H); 5,85 (dd, J = 4 y 10 Hz, 1H); 5,57 (q, J = 6,4 Hz, 1H); 5,43 (s, 1H); 5,28 (d, J = 12 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,76 (s, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,60-3,08 (m, 10H); 2,91-2,79 (m, 2H); 2,72 (s, 3H); 2,65 (s, 1H); 2,45-2,31 (m, 3H); 2,16-2,05 (m, 5H); 1,84-1,71 (m, 2H); 1,67 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 1,35-1,29 (m, 1H); 1,24-1,18 (m, 1H); 0,78 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

40 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 8,3; 12,8; 21,1; 24,6; 30,7; 31,8; 33,3; 34,7; 38,2; 42,6; 44,6; 47,5; 50,0; 50,2; 52,2; 52,4; 53,2; 55,2; 55,8; 56,9; 59,9; 65,2; 76,4; 79,7; 83,2; 94,0; 110,5; 116,8; 118,2; 119,0; 119,8; 120,6; 122,5; 122,7; 123,3; 124,6; 129,0; 129,9; 130,0; 133,1; 135,1; 152,8; 158,0; 170,9; 171,6; 174,6.

MS (ESI-TOF): 793 [M+H<sup>+</sup>] (100).

50 nor-7'-4',20'-Anhidrovinblastina (29)



## ES 2 349 387 T3

Una disolución de 30  $\mu$ l (1 equiv.) de ácido trifluoroacético en 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió gota a gota, a 0°C, a una disolución de 296 mg (0,374 mmoles, 2 equiv.) de 4',20'-anhidrovinblastina 28, diluida en 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Después de 10 min. de agitación, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadieron gota a gota 67 mg (1 equiv.) de NBS en disolución en 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de 20 min a -78°C, se retiró el baño frío y, tras 15 min., se añadieron 15 ml de una disolución acuosa al 10% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se disolvió en 40 ml de una mezcla de THF/agua 1/1, y se añadieron de una vez 182 mg (2,5 equiv.) de tetrafluoroborato de plata. La mezcla se llevó a temperatura ambiente, y se añadieron 30 ml de una disolución acuosa al 10% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La mezcla se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 30 ml), y después con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  93/7) dio 29 (58 mg, 0,075 mmoles, 20%) en forma de un sólido beige.

Fórmula química:  $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_8$

$M = 778 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

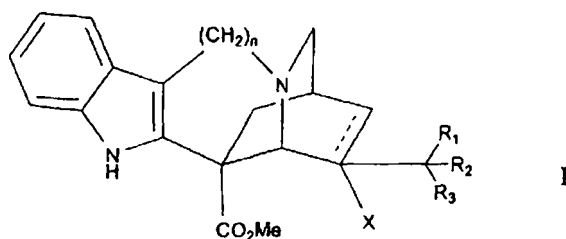
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,81 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,81 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H); 7,18-7,09 (m, 3H); 6,28 (s, 1H); 6,09 (s, 1H); 5,84 (dd,  $J = 4$  y  $10,4 \text{ Hz}$ , 1H); 5,74 (q,  $J = 6,4 \text{ Hz}$ , 1H); 5,38 (s, 1H); 5,26 (d,  $J = 10,8 \text{ Hz}$ , 1H); 4,55-4,45 (m, 2H); 3,86 (d,  $J = 13,6 \text{ Hz}$ , 1H); 3,82 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,71 (s, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,50-3,21 (m, 5H); 2,81-2,71 (m, 6H); 2,63-2,45 (m, 4H); 2,12-2,05 (m, 4H); 1,83 (m, 12H); 1,77 (d,  $J = 6,4 \text{ Hz}$ , 3H); 1,91 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,23 (m, 1H); 0,69 (t,  $J = 7,6 \text{ Hz}$ , 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,1; 13,0; 21,0; 30,0; 30,6; 32,4; 33,5; 38,1; 42,6; 44,5; 45,4; 47,5; 49,7; 50,2; 52,1; 52,7; 53,2; 55,0; 55,7; 59,8; 65,0; 76,3; 79,6; 83,0; 93,9; 110,4; 118,9; 119,8; 120,6; 122,2; 122,9; 123,3; 124,8; 128,4; 129,7; 133,5; 134,5; 152,9; 157,9; 170,8; 171,5; 174,0.

MS (ESI-TOF): 779 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] (100).

## REIVINDICACIONES

1. Derivados fluorados de catarantina que responden a la fórmula general I:



en la que:

- la línea discontinua expresa la posibilidad de la presencia de un doble enlace cuando la sustitución -X está ausente, o también de un enlace sencillo cuando -X designa una sustitución para un grupo:
  - H,
  - OR,
  - NR'R'',
  - SR, o
  - un átomo de halógeno; designando R, R' y R'', independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>,
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, flúor o un grupo metilado, con la condición de que por lo menos uno de los radicales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> represente un átomo de flúor, y
- n = 1 ó 2.

2. Derivados fluorados de catarantina según la reivindicación 1, **caracterizados** porque se seleccionan de entre:

- 20,20-Difluorocatarantina que corresponde a un compuesto de fórmula (I) en el que está presente el doble enlace en las líneas discontinuas, R<sub>1</sub> representa un grupo metilado, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> representan, cada uno, un átomo de flúor, y n = 2,
- 20-Fluorocatarantina que corresponde a un compuesto de fórmula (I) en el que está presente el doble enlace en las líneas discontinuas, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan respectivamente un hidrógeno, un flúor y un grupo metilado, y n = 2, y
- 20,20-Difluoro-4-hidroxicatarantina que corresponde a un compuesto de fórmula (I) en el que está ausente el enlace en las líneas discontinuas, -X representa el grupo -OH, R<sub>1</sub> es el grupo metilado, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> representan, cada uno, un átomo de flúor, y n = 2.

3. Utilización de un derivado fluorado de catarantina según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 como un intermedio sintético útil en la preparación de alcaloides diméricos fluorados de la *Vinca*, y en particular vinflunina, que implica opcionalmente una reacción de acoplamiento con vindolina, o también con un derivado de vindolina.

4. Utilización según la reivindicación 3, **caracterizada** porque vinflunina se prepara acoplando vindolina con 20,20-difluorocatarantina, dando como resultado 20',20'-difluoro-3',4'-anhidrovinblastina, sometiéndose opcionalmente dicha 20',20'-difluoro-3',4'-anhidrovinblastina a una reacción de contracción del anillo, seguido de una reacción de reducción del doble enlace endocíclico en la posición C<sub>3'</sub>-C<sub>4'</sub>.

5. Procedimiento para la preparación de un derivado fluorado de catarantina según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque implica la oxidación de la cadena lateral de catarantina antes de la reacción de fluoración, tal como una oxidación alílica de la cadena lateral de catarantina en alcohol o en cetona, que es precedida por una protección de los dos átomos de nitrógeno de catarantina.

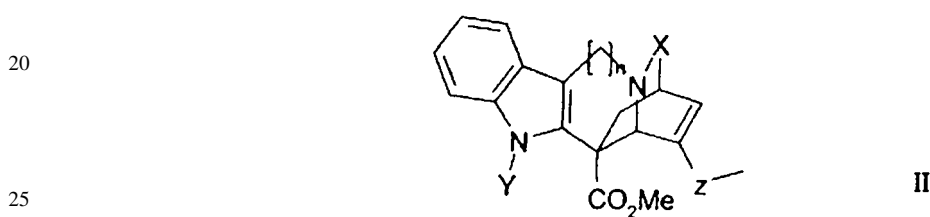
## ES 2 349 387 T3

6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque dicha oxidación está precedida por una etapa de activación de la cadena lateral mediante isomerización del doble enlace endocíclico a la posición exocíclica mediante hidrogenación catalítica.

5 7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque dicho doble enlace exocíclico se somete a una reacción de dihidroxilación, después de la protección de los dos átomos de nitrógeno, dando como resultado la formación de un diol.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque el diol obtenido se activa en forma de un sulfato cíclico, se transforma en alcohol alílico, después se oxida a la enona correspondiente, que se somete a una reacción de difluoración, a continuación desprotección del indol y reducción del grupo amídico para dar como resultado 20,20-difluorocatarantina.

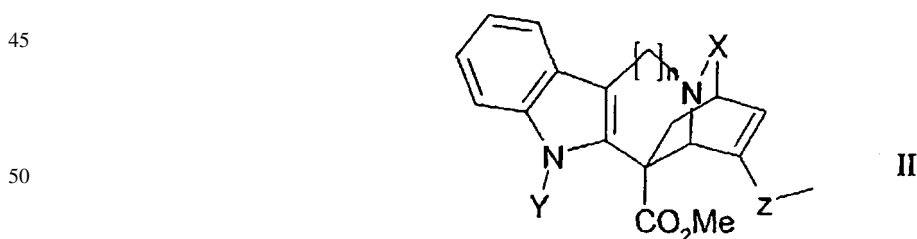
9. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque la etapa de oxidación se lleva a cabo en condiciones que conducen a la formación de un derivado oxidado de catarantina que responde a la fórmula general II:



en la que:

- 30
- n = 1 ó 2,
  - X designa un grupo C=O, o C=S,
  - 35 - Y designa un grupo CO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R o COR, designando R un grupo arilo o un grupo alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, y
  - Z designa un grupo CH-OH o C=O.

40 10. Derivado oxidado de catarantina que responde a la fórmula general II:



55 en la que:

- n = 1 ó 2,
- X designa un grupo C=O, o C=S,
- 60 - Y designa un grupo CO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R o COR, designando R un grupo arilo o un grupo alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, y
- Z designa un grupo CH-OH o C=O.

65

## ES 2 349 387 T3

11. Derivado oxidado de catarantina según la formula II tal como se reivindica en la reivindicación 10, en el que

-  $n = 2$ ,

- X designa un grupo  $C=O$ ,

- Y designa un grupo  $CO_2R$ , designando R un grupo alquilo lineal o ramificado de  $C_1$  a  $C_4$ ,

- Z designa un grupo  $CH-OH$  o  $C=O$ .

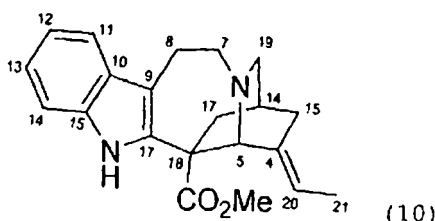
12. Utilización de un derivado oxidado de catarantina según cualquiera de las reivindicaciones 10 y 11 como un intermedio sintético útil en la preparación de alcaloides diméricos fluorados de la *Vinca*, y en particular vinflunina.

13. Utilización según la reivindicación 12, **caracterizada** porque la preparación del alcaloide dimérico implica una reacción de fluoración del derivado oxidado de catarantina, seguido de la desprotección de los dos átomos de nitrógeno, dando como resultado un derivado fluorado de catarantina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

14. Utilización según la reivindicación 13, **caracterizada** porque la preparación del alcaloide dimérico implica además una reacción de acoplamiento entre dicho derivado fluorado de catarantina, que resulta de reacciones de fluoración y desprotección, y vindolina o un derivado de vindolina.

15. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, **caracterizada** porque vinflunina se prepara acoplando vindolina con 20,20-difluorocatarantina, obtenida mediante fluoración y desprotección de los dos átomos de nitrógeno del derivado oxidado de catarantina según la reivindicación 16 para la cual  $Z = C=O$ , dando como resultado 20',20'-difluoro-3',4'-anhidrovinblastina, sometiéndose opcionalmente dicha 20',20'-difluoro-3',4'-anhidrovinblastina a una reacción de contracción del anillo, seguido de una reacción de reducción del doble enlace endocíclico en la posición  $C_{3'}$ - $C_{4'}$ .

16. Isocatarantina que responde a la siguiente formula (10):



17. Utilización de un isocatarantina como un intermedio sintético útil en la preparación de alcaloides diméricos fluorados de la *Vinca*, y en particular vinflunina, que implica opcionalmente una reacción de acoplamiento con vindolina, o también con un derivado de vindolina.

18. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 16 y 17, **caracterizada** porque vinflunina se prepara acoplando vindolina con isocatarantina, dando como resultado 4',20'-anhidrovinblastina, sometiéndose opcionalmente dicha 4',20'-anhidrovinblastina a una reacción de contracción del anillo, seguido de una reacción de *gem*-difluoración, pudiéndose invertir el orden de estas dos etapas.