



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 993**

51 Int. Cl.:

C07D 313/00 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

C07C 59/185 (2006.01)

A61K 31/335 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98946309 .6**

86 Fecha de presentación : **10.08.1998**

87 Número de publicación de la solicitud: **1005465**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2000**

54 Título: **Nuevos derivados de epotilona, proceso para su producción y su utilización farmacéutica.**

30 Prioridad: **09.08.1997 DE 197 35 574**

09.08.1997 DE 197 35 575

09.08.1997 DE 197 35 578

24.10.1997 DE 197 48 928

31.10.1997 DE 197 49 717

13.11.1997 DE 197 51 200

20.03.1998 DE 198 13 821

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

73 Titular/es:

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Mullerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es: **Klar, Ulrich;**

Schwede, Wolfgang;

Skuballa, Werner;

Buchmann, Bernd y

Schirner, Michael

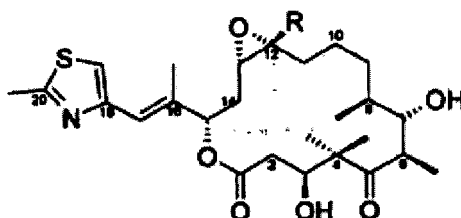
74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Nuevos derivados de epotilona, proceso para su producción y su utilización farmacéutica.

Por Höfle *et al.* ha sido descrito el efecto citotóxico de los productos naturales epotilona A (R = hidrógeno) y epotilona B (R = metilo)



Epotilona A (R = H), Epotilona B (R = CH₃)

p. ej. en Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673. Debido a la selectividad *in vitro* frente a las líneas de células de mama e intestino y su actividad claramente más alta en comparación con taxol frente a las líneas tumorales multi-resistentes formadoras de glicoproteína P, así como sus propiedades físicas mejoradas en comparación con taxol, p. ej. una solubilidad en agua aproximadamente 30 veces mayor, esta clase de estructuras nuevas es particularmente interesante para el desarrollo de un medicamento para la terapia de tumores malignos.

Los productos naturales son insuficientemente estables tanto química como metabólicamente para un desarrollo de medicamentos. Para la eliminación de estos inconvenientes son necesarias modificaciones del producto natural. Modificaciones de este tipo son sólo posibles por la vía de síntesis total y presuponen estrategias de síntesis, que hacen posible una modificación extensa del producto natural. El objetivo de las modificaciones estructurales es también aumentar el margen terapéutico. Esto puede realizarse por una mejora de la selectividad de acción y/o una reducción de los efectos secundarios tóxicos indeseables y/o aumento de la fuerza de acción.

La síntesis total de epotilona A ha sido descrita por Schinzer *et al.* en Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 y en Angew. Chem. 1997, 109, No. 5, p. 543-544.

Derivados de epotilona han sido ya descritos por Höfle *et al.* en el documento WO 97/19086. Estos derivados se produjeron a partir de epotilona natural A o B.

Una síntesis adicional de epotilona y derivados de epotilona ha sido descrita por Nicolaou *et al.* en Angew. Chem. 1997, 109, No. 1/2, p. 170-172. La síntesis de epotilona A y B y algunos análogos de epotilona ha sido descrita en Nature, vol. 387, 1997, p. 268-272, la síntesis de epotilona A y sus derivados en J. Am. Chem. Soc., vol. 119, No. 34, 1997, p. 7960-7973, y la síntesis de epotilona A y B y varios análogos de epotilona en J. Am. Chem. Soc., vol. 119, No. 34, 1997, p. 7974-7991, asimismo por Nicolaou *et al.*

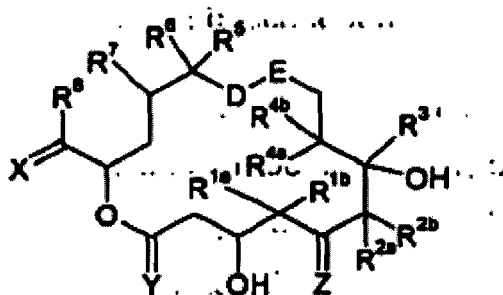
Asimismo Nicolaou *et al.* describen en Angew. Chem. 1997, 109, No. 19, p. 2181-2187 la producción de análogos de epotilona A por síntesis combinatoria en fase sólida. Se describen también en dicho lugar algunos análogos de epotilona B.

Por los documentos WO 97/19086, WO 98/25929 y Nature, vol. 387, No. 6630, 15.5.1997, páginas 268-272 (Nicolaou *et al.*) y Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, páginas 1477-1482 (Schinzer *et al.*) se conocen derivados de epotilona con un grupo metilo en la posición 6.

La finalidad de la presente invención radica en proporcionar nuevos derivados de epotilona, que son suficientemente estables tanto química como metabólicamente para un desarrollo de medicamentos y que, en lo que respecta a su margen terapéutico, su selectividad de acción y/o efectos secundarios tóxicos indeseables y/o su fuerza de acción son superiores a los derivados naturales.

ES 2 290 993 T3

La presente invención describe los nuevos derivados de epotilona con resto etilo o propilo en el átomo C₆ de la fórmula general I,



a saber

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona y

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona y

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona y

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona y

(4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona y

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona y

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-9-etil-16-(1-metil-2-(2-N-oxipiridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (C)

ES 2 290 993 T3

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-N-oxipiridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-N-oxipiridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-N-oxidopiridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-N-oxidopiridil)etenil)-8,8,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,10R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-12,16-dimetil-10-etil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

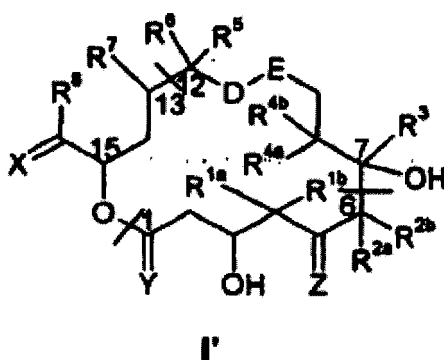
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-12,16-dimetil-10-etil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

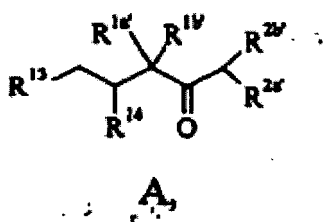
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-12,16-dimetil-10-etil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-12,16-dimetil-10-etil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona.

La producción de los nuevos derivados de epotilona se basa en la unión de tres fragmentos parciales A, B y C. Los puntos de corte están situados como se indica en la fórmula general I'



A significa un fragmento C1-C6 (método de numeración de las epotilonas) de la fórmula general



ES 2 290 993 T3

en donde

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ y $R^{2b'}$ tienen los significados ya indicados para R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^{2b} y significan

R^{13} CH_2OR^{13a} , CH_2-Hal , CHO , CO_2R^{13b} , $COHal$,

R^{14} hidrógeno, OR^{14a} , Hal , OSO_2R^{14b} ,

R^{13a} , R^{14a} hidrógeno, SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, SO_2 -aralquilo o, juntos, un grupo $(CH_2)_o$ o, juntos, un grupo $CR^{15a}R^{15b}$,

R^{13b} , R^{14b} hidrógeno, alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo C_7-C_{20} ,

R^{15a} , R^{15b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo C_7-C_{20} o, juntos, un grupo $-(CH_2)_q$,

Hal halógeno,

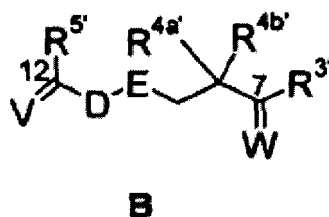
o 2 a 4,

q 3 a 6,

con inclusión de todos los estereoisómeros y sus mezclas y

los grupos hidroxilo libres en R^{13} y R^{14} se eterifican o esterifican, los grupos carbonilo libres en A y R^{13} se cetalizan, se hacen reaccionar en un enoléter o se reducen, y los grupos ácidos libres en A pueden transformarse en sus sales con bases.

B significa un fragmento C7-C12 (método de numeración de las epotilonas) de la fórmula general



donde

$R^{3'}$, $R^{4a'}$, $R^{4b'}$ y $R^{5'}$ tienen los significados ya mencionados para R^3 , R^{4a} , R^{4b} y R^5 , y significan

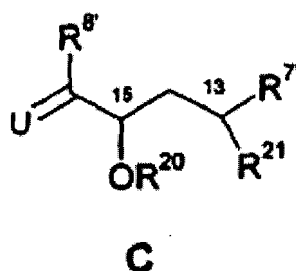
V un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{17} , un grupo alquilenos C_2-C_{10} - α,ω -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificado o H/OR^{16} ,

W un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi R^{19} , un grupo alquilenos C_2-C_{10} - α,ω -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificado o H/OR^{18} ,

R^{16} , R^{18} independientemente uno de otro, hidrógeno o un grupo protector PG^1 ,

R^{17} , R^{19} independientemente uno de otro, alquilo C_1-C_{20} .

C representa un fragmento C13-C16 (método de numeración de las epotilonas) de la fórmula general



ES 2 290 993 T3

donde

$R^{8'}$ tiene el significado ya indicado en la fórmula general I para R^8 y significan

5 $R^{7'}$ un átomo de hidrógeno,

R^{20} un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG^2

10 R^{21} un grupo hidroxilo, halógeno, un grupo hidroxilo protegido OPG^3 , un resto halogenuro de fosfonio $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = fenilo; Hal = F, Cl, Br, I), un resto fosfonato $P(O)(OQ)_2$ (Q = alquilo C_1-C_{10} o fenilo) o un resto óxido de fosfina $P(O)Ph_2$ (Ph = fenilo),

15 U un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{23} , un grupo alquileo $C_2-C_{10}-\alpha,\omega$ -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificado, H/OR^9 o una agrupación $CR^{10}R^{11}$,

donde significan

R^{23} un resto alquilo C_1-C_{20} ,

20 R^9 hidrógeno o un grupo protector PG^3 ,

R^{10} , R^{11} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, un resto alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo C_7-C_{20} o

25 R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono metilénico, forman juntos un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros.

Como grupos alquilo R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13b} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{17} y R^{23} pueden considerarse grupos alquilo lineales o de cadena ramificada con 1-20 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo.

30 Los grupos alquilo R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13b} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{17} y R^{23} pueden estar perfluorados o sustituidos con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C_1-C_4 , grupos arilo C_6-C_{12} (que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno).

35 Como resto alquilo R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13b} , R^{14b} , R^{15a} y R^{15b} son apropiados restos carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos e insustituidos con uno o más heteroátomos, como p. ej. fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, tiazolilo, que pueden estar sustituidos una o varias veces con halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_{20} , acilo C_1-C_{20} , grupos aciloxi C_1-C_{20} . Los heteroátomos en los restos heteroarilo pueden estar oxidados; así, el anillo tiazolilo puede estar presente por ejemplo en forma del N-óxido.

40 Los grupos aralquilo en R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13b} , R^{14b} , R^{15a} y R^{15b} pueden contener en el anillo hasta 14 átomos C, preferiblemente 6 a 10 y en la cadena alquilo 1 a 8, preferiblemente 1 a 4 átomos. Como restos aralquilo están indicados por ejemplo bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, y piridilpropilo. Los anillos pueden estar sustituidos una o más veces con halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_{20} , acilo C_1-C_{20} , y grupos aciloxi C_1-C_{20} .

Los grupos alcoxi contenidos en X en la fórmula general I pueden contener en cada caso 1 a 20 átomos de carbono, siendo preferidos grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y t-butiloxi.

50 Como representantes de los grupos protectores PG pueden citarse sililo sustituido con alquilo y/o arilo, alquilo C_1-C_{20} , cicloalquilo C_4-C_7 , que puede contener adicionalmente en el anillo un átomo de oxígeno, arilo, aralquilo C_7-C_{20} , acilo C_1-C_{20} y aroilo.

55 Como restos alquilo, sililo y acilo para los grupos protectores PG están indicados los restos conocidos por los expertos. Entre los alquil- y silil-éteres respectivos, se prefieren restos alquilo o sililo fácilmente dissociables, como por ejemplo los restos metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurano, trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo, bencilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo y restos alquilsulfonilo y arilsulfonilo. Como restos acilo con apropiados p. ej. grupos formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, pivalilo, butirilo o benzoilo, que pueden estar sustituidos con grupos amino y/o hidroxilo. Los grupos acilo PG^x o PG^z en R^9 y R^{12} pueden contener 1 a 20 átomos de carbono, siendo preferidos grupos formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo y pivalilo.

El índice m en el grupo alquileo formado a partir de R^{1a} y R^{1b} representa preferiblemente 2, 3 ó 4.

65 El grupo alquileo $C_2-C_{10}-\alpha,\omega$ -dioxi posible para X es preferiblemente un grupo etilenocetal o neopentilcetal.

Los sustituyentes pueden seleccionarse en los compuestos de la fórmula general I de tal modo que

Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R^{2b} pueden tener todos los significados indicados en la fórmula general I, y el resto de la molécula es idéntico al de la epotilona A o B existente naturalmente, o

R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ y R⁷ pueden tener todos los significados indicados en la fórmula general I, y el resto de la molécula es idéntico al de la epotilona A o B existente naturalmente, o

R⁶, R⁷, R⁸, y X pueden tener todos los significados indicados en la fórmula general I, y el resto de la molécula es idéntico al de la epotilona A o B existente naturalmente, o

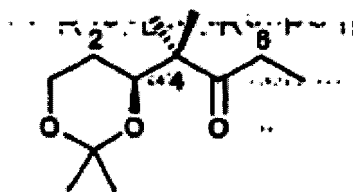
Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ y R⁷ pueden tener todos los significados indicados en la fórmula general I; y el resto de la molécula es idéntico al de la epotilona A o B existente naturalmente, o

Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁶, R⁷, R⁸ y X pueden tener todos los significados indicados en la fórmula general I, y el resto de la molécula es idéntico al de la epotilona A o B existente naturalmente, o

R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y X pueden tener todos los significados indicados en la fórmula general I, y el resto de la molécula es idéntico a la epotilona A o B existente naturalmente.

Descripción del fragmento parcial A

Es sabido que el compuesto de la fórmula general



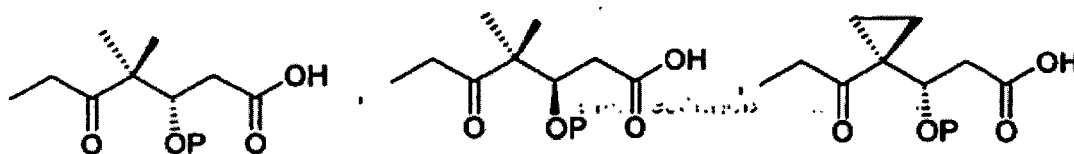
puede emplearse para la síntesis del fragmento C1-C6 (método de numeración de las epotilonas) de la epotilona A (Schinzer *et al.*, Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482; Schinzer *et al.*, Angew. Chem. 1997, 109, No. 5, p. 543-544).

Esta síntesis presenta el inconveniente de que el rendimiento total, con 10,5%, es muy bajo, la introducción necesaria de la quiralidad en el átomo C3 requiere un adyuvante quiral caro y químicamente inestable, que debe emplearse en cantidades equimolares y que no es recuperable, y la inducción óptica obtenida con ello es incompleta, con aprox. 80%ee.

Para una síntesis industrialmente utilizable son, sin embargo, necesarios rendimientos altos y pureza óptica elevada.

En Angew. Chem. 1997, 109, No. 112, p. 170-172 se describe la síntesis de una unidad fundamental (C1-C6) con un grupo carboxilo en C-1, que puede emplearse para la síntesis de epotilona o derivados de epotilona, (TBS = *tert*-butildimetilsililo) por Nicolaou *et al.* La estereoquímica en C3 está controlada por la reacción con el reactivo de Brown alilisopinocanfenilborano (+)-Ipc₂B-(alilo), que debe emplearse en proporción equimolar en la reacción y no es recuperable.

Asimismo, se describe el empleo de esta unidad fundamental para la síntesis de epotilona A y B y varios análogos de epotilona en Nature, vol. 387, 1997, p. 268-272, para la síntesis de epotilona A y sus derivados en J. Am. Chem. Soc., vol. 119, No. 34, 1997, p. 7960-7973 y para la síntesis de epotilona A y B y varios análogos de epotilona en J. Am. Chem. Soc., vol. 119, No. 34, 1997, p. 7974-7991 por Nicolaou *et al.* Asimismo, por Nicolaou *et al.*, se describe en Angew. Chem. 1997, 109, No. 19, p. 2181-2187 la producción de análogos de epotilona A por síntesis combinatoria en fase sólida. De este origen resultan también análogos de epotilona B. Como unidades fundamentales C1-C6 se emplean los compuestos siguientes:



P = TBS

ES 2 290 993 T3

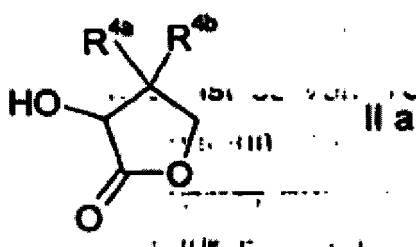
Para una síntesis industrialmente utilizable es ventajoso que la síntesis pueda realizarse sin adyuvantes quirales caros.

Persistía por tanto el objetivo de encontrar una síntesis apropiada, que proporcione rendimientos altos, que permita obtener un producto con alta pureza óptica y transcurra sin adyuvantes quirales caros.

Adicionalmente, la nueva síntesis debería permitir una variación amplia de sustituyentes en esta unidad fundamental y con ello finalmente la obtención de los derivados de epotilona de la misma.

Los fragmentos parciales (unidades fundamentales de la síntesis) de la fórmula general A pueden producirse fácilmente como material de partida a partir de

a) una pantolactona de la fórmula general IIa,



donde

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$ representan en cada caso un grupo metilo o

b) un dialquiléster de ácido malónico de la fórmula general XXVIII



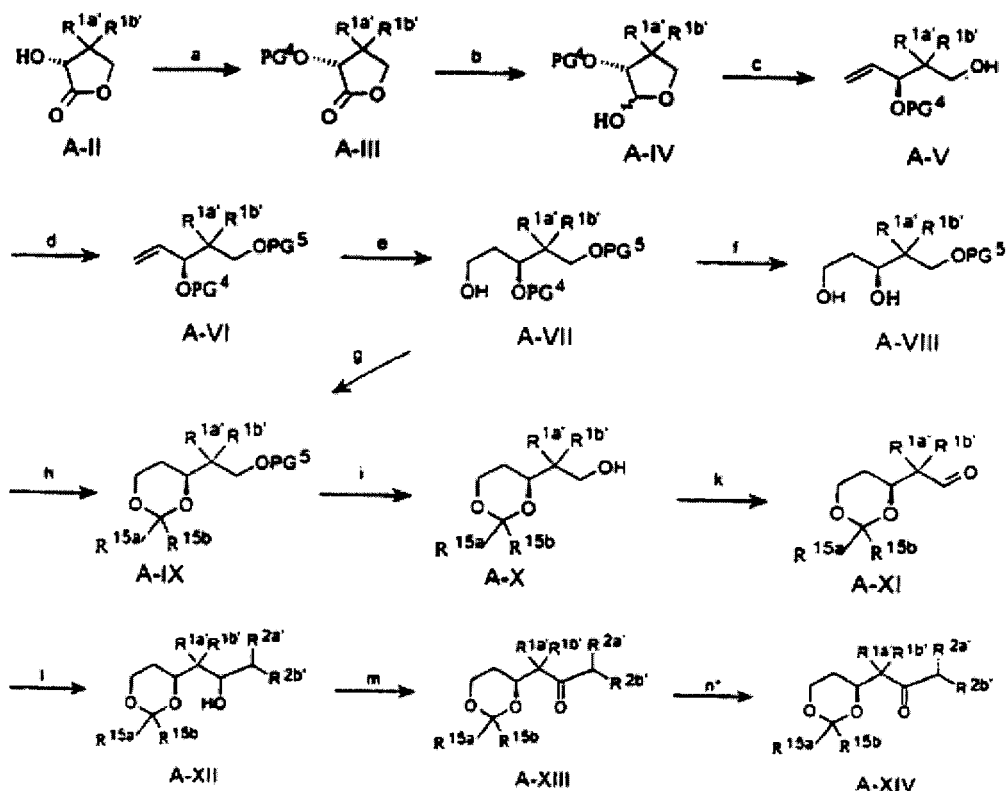
donde

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$ tienen el significado indicado en la fórmula general A, y alquilo significan, independientemente uno de otro, un resto alquilo C_1-C_{20} , cicloalquilo C_3-C_{10} o alquilocicloalquilo C_4-C_{20} .

Los fragmentos parciales A, en los cuales $R^{1a'} = R^{1b'}$ es = metilo, pueden producirse eficientemente a partir de la pantolactona económica con una pureza óptica $>98\%ee$.

La síntesis se describe en el Esquema 1 siguiente para el ejemplo de la D-(-)-pantolactona. A partir de L-(+)-pantolactona se obtienen los compuestos enantiómeros respectivos para A-II hasta A-XIV, ent-A-II hasta ent-A-XIV y a partir de DL-pantolactona racémica los compuestos racémicos correspondientes rac-A-II hasta rac-A-XIV:

Esquema 1



*: únicamente, en caso de que R^{2a'} o R^{2b'} en A-XIII es hidrógeno

Paso a (A-II → A-III)

El grupo hidroxilo libre de la pantolactona (A-II) se protege según los métodos conocidos por los expertos. Como grupo protector PG⁴ son apropiados los grupos protectores conocidos por los expertos, como p. ej. los restos metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo, bencilo y para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, pivalilo, butirilo o benzoílo.

Una revisión se encuentra p. ej. en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Green, John Wiley and Sons.

Se prefieren aquellos grupos protectores que pueden disociarse en condiciones de reacción ácidas, como p. ej. los restos metoximetilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo y trimetilsililo.

Se prefiere particularmente el resto tetrahidropiraniilo.

Paso b (A-III → A-IV)

La lactona protegida A-III se reduce a lactol A-IV. Como agente de reducción son apropiados en su reactividad hidruros de aluminio modificados como p. ej. hidruro de diisobutilaluminio. La reacción se efectúa en un disolvente inerte como p. ej. tolueno, preferiblemente a temperaturas bajas.

Paso c (A-IV → A-V)

El lactol A-IV se abre con aumento de un átomo C para dar la hidroxiolefina A-V. Para ello son apropiados los métodos conocidos por los expertos como p. ej. la olefinización según Tebbe, la reacción de Wittig o Wittig/Horner, y la adición de un compuesto organometálico con disociación de agua. Se prefiere la reacción de Wittig con empleo de halogenuros de metiltriarilfosfonio como p. ej. bromuro de metiltrifenilfosfonio con bases fuertes como p. ej. n-butil-litio, terc-butanolato de potasio, etanolato de sodio, y hexametildisilazano sódico; como base se prefiere n-butil-litio.

ES 2 290 993 T3

Paso d (A-V → A-VI)

El grupo hidroxilo libre en A-V se protege según los métodos conocidos por los expertos. Como grupo protector PG⁵ son apropiados los grupos protectores conocidos por los expertos, como han sido ya indicados anteriormente para PG⁴ en el paso a (A-II → A-III).

Se prefieren aquellos grupos protectores que pueden disociarse por acción de fluoruro, como p. ej. los restos trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butil-difenilsililo, tribencilsililo y triisopropilsililo.

Son particularmente preferidos los restos terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo y terc-butildifenilsililo.

Paso e (A-VI → A-VII)

Se adiciona agua al enlace doble de A-VI según anti-Markovnikov. Para ello son apropiados los procesos conocidos por los expertos como p. ej. la reacción con boranos, su oxidación subsiguiente para dar los ésteres de ácido bórico respectivos y su saponificación. Como boranos se prefieren p. ej. el complejo borano-tetrahidrofurano, el complejo borano-dimetilsulfuro, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en un disolvente inerte como por ejemplo tetrahidrofurano o dietiléter. Como agente de oxidación se emplea preferiblemente peróxido de hidrógeno, y para la saponificación de los ésteres bóricos preferiblemente hidróxidos alcalinos como p. ej. hidróxido de sodio.

Paso f (A-VI → A-VII)

El grupo protector PG⁴ introducido en el paso a) se disocia ahora según el proceso conocido por los expertos. Si se trata en este caso de un grupo protector disociable ácido, entonces son apropiados para la disociación ácidos minerales diluidos en soluciones acuoso-alcohólicas, el empleo de cantidades catalíticas de ácidos como p. ej. ácido para-toluenosulfónico, sal de piridinio del ácido para-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico en soluciones alcohólicas, preferiblemente en etanol o isopropanol.

Paso g (A-VII → A-IX)

Una protección simultánea de ambas funciones alcohólicas del 1,3-diol monoprotegido en A-VII es posible por cetalización directa con un compuesto de carbonilo de la fórmula general R^{15a}-CO-R^{15b}, o por transcetalización con un cetal de las fórmulas generales R^{15a}-C(OC₂H₅)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OC₂H₄)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{15b} donde, en todos los casos, R^{15a} y R^{15b} tienen los significados mencionados anteriormente, bajo catálisis ácida. Como ácidos son apropiados los ácidos ya mencionados en el paso f), prefiriéndose el empleo de ácido para-toluenosulfónico opcionalmente con adición de sales de cobre(II) o cobalto(II), como p. ej. sulfato de cobre(II).

Paso h (A-VIII → A-IX)

Una protección de ambas funciones alcohol del 1,3-diol en A-VIII es posible por cetalización directa con un compuesto de carbonilo de la fórmula general R^{15a}-CO-R^{15b}, o por transcetalización con un cetal de las fórmulas generales R^{15a}-C(OC₂H₅)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OC₂H₄)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{15b} donde, en todos los casos, R^{15a} y R^{15b} tienen los significados mencionados anteriormente, bajo catálisis ácida. Se prefiere la transcetalización, preferiblemente con 2,2-dimetoxipropano. Como ácidos son apropiados los ácidos ya mencionados en el paso f), siendo preferible el empleo de ácido canfosulfónico.

Paso i (A-IX → A-X)

El grupo protector PG⁵ introducido en el paso d) se disocia ahora según los procesos conocidos por los expertos. Si se trata de un silil-éter, entonces es apropiada para la disociación la reacción con fluoruros como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, el complejo fluoruro de hidrógeno-piridina, fluoruro de potasio o la aplicación de ácidos minerales diluidos, el empleo de cantidades catalíticas de ácidos como p. ej. ácido para-toluenosulfónico, o sal de piridinio del ácido para-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico en soluciones alcohólicas, preferiblemente en etanol o isopropanol.

Paso k (A-X → A-XI)

La oxidación del alcohol primario en A-X a aldehído se realiza según los métodos conocidos por los expertos. A modo de ejemplo puede mencionarse la oxidación con clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, complejo trióxido de cromo-piridina, la oxidación según Swern o métodos análogos, p. ej. con empleo de cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido, el empleo del peryodinano Dess-Martin, el empleo de óxidos de nitrógeno como p. ej. N-metil-morfolino-N-óxido en presencia de catalizadores apropiados como p. ej. per-rutenato de tetrapropilamonio en disolventes inertes. Se prefiere la oxidación según Swern así como con N-metil-morfolino-N-óxido con empleo de per-rutenato de tetrapropilamonio.

Paso l (A-XI → A-XII)

La reacción de los aldehídos A-XI para dar alcoholes de la fórmula A-XII se realiza con compuestos organometálicos de la fórmula general M-CHR^{2a}R^{2b'}, donde M representa un metal alcalino, preferiblemente litio o un metal

bivalente MX, donde X representa un halógeno y los restos $R^{2a'}$ y $R^{2b'}$ tienen en cada caso los significados mencionados anteriormente. Como metal bivalente se prefieren magnesio y cinc, y como halógeno X se prefieren cloro, bromo y yodo.

5 Paso m (A-XII $\rightarrow$ A-XIII)

La oxidación del alcohol secundario en A-XII para dar la cetona A-XIII se realiza después en las condiciones mencionadas en el paso k). Se prefiere la oxidación con N-metil-morfolino-N-óxido con empleo de per-rutenato de tetrapropilamonio.

10

Paso n (A-XIII $\rightarrow$ A-XIV)

Para el caso en que $R^{2a'}$ en A-XIII es hidrógeno, existe la posibilidad de introducir para ello un segundo resto $R^{2a'}$, que tiene los significados mencionados anteriormente, a excepción de hidrógeno. Para ello se trata con empleo de bases fuertes como p. ej. diisopropilamido de litio la cetona de A-XIII en el enolato, y se trata con un compuesto de la fórmula general $X-R^{2a'}$, donde X representa un halógeno. Como halógeno X se prefieren cloro, bromo y yodo.

15

La vía descrita previamente puede utilizarse también a fin de sintetizar las unidades fundamentales epotilona C1-C6, que contienen en C-1 un ácido carboxílico o sus ésteres ($R^{13} = CO_2R^{13b}$ en A).

20

La síntesis de la unidad fundamental A-XXII se describe en el Esquema 2 siguiente para el ejemplo de la etapa intermedio A-V derivado de la D-(-)-pantolactona. A partir de L-(+)-pantolactona se obtienen los compuestos enantiómeros correspondientes, para A-V hasta A-XXVII, ent-A-V hasta ent-A-XXVII y a partir de DL-pantolactona racémica los compuestos racémicos correspondientes rac-A-V hasta rac-A-XXVII.

25

Esquema 2

30

35

40

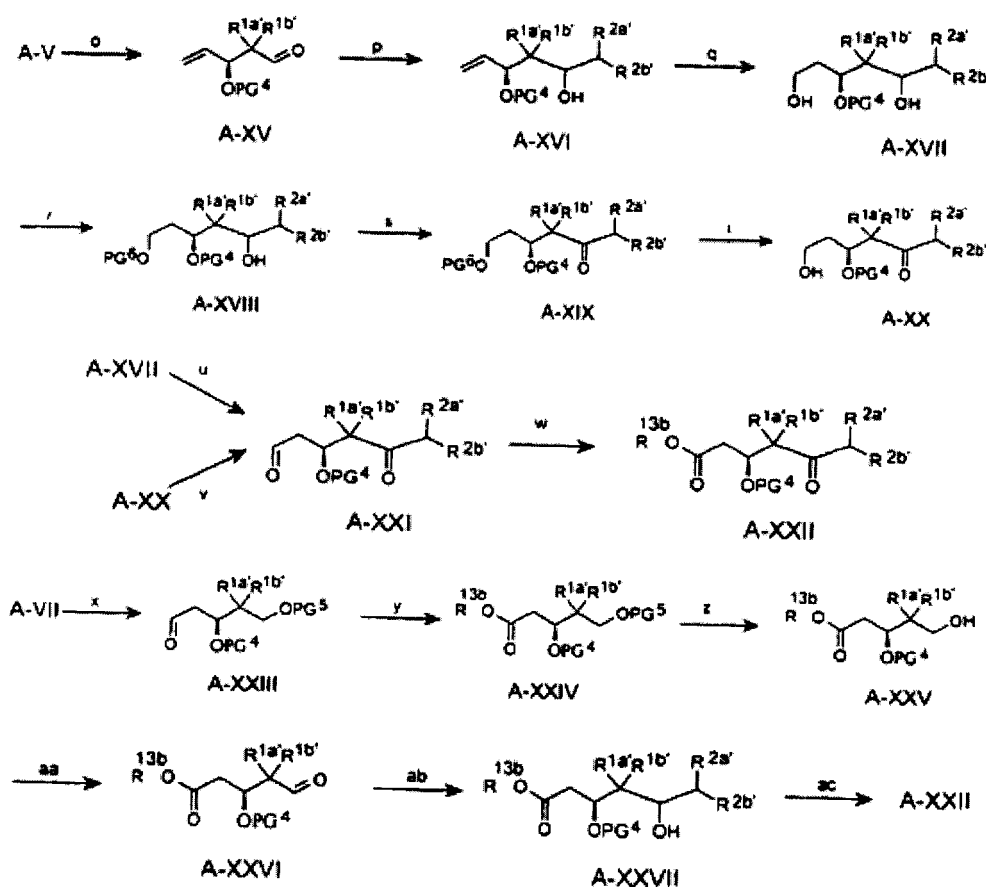
45

50

55

60

65



Paso o (A-V $\rightarrow$ A-XV)

La oxidación del alcohol primario en A-V para dar el aldehído A-XV se efectúa después en las condiciones indicadas en el paso k). Se prefiere el proceso de oxidación según Swern.

ES 2 290 993 T3

Paso p (A-XV → A-XVI)

La reacción del aldehído A-XV para dar alcoholes de la fórmula A-XVI se efectúa con compuestos organometálicos de la fórmula general $M-CHR^{2a}R^{2b'}$, donde M representa un metal alcalino, preferiblemente litio o un metal bivalente MX, donde X representa un halógeno y los restos $R^{2a'}$ y $R^{2b'}$ tienen en cada caso los significados mencionados anteriormente. Como metal bivalente se prefieren magnesio y cinc, y como halógeno X se prefieren cloro, bromo y yodo.

Paso q (A-XVI → A-XVII)

Se adiciona agua al enlace doble de A-XVI, según anti-Markovnikov. Para ello son apropiados los procesos descritos en e).

Paso r (A-XVII → A-XVIII)

El grupo hidroxilo libre en A-XVII se protege luego según los métodos conocidos por los expertos. Como grupo protector PG^6 son apropiados los grupos protectores conocidos por los expertos, como se han mencionado anteriormente para PG^4 en el paso a (A-II → A-III).

Se prefieren aquellos grupos protectores, que pueden disociarse en condiciones de reacción básicas o hidrogenolíticas, como p. ej. los restos bencilo, para-nitrobencilo, acetilo, propionilo, butirilo y benzoilo.

Es particularmente preferido el resto benzoilo.

Paso s (A-XVIII → A-XIX)

La oxidación del alcohol secundario en A-XVII para dar la cetona A-XIX se realiza en las condiciones mencionadas en el paso k). Se prefiere la oxidación con L-metil-morfolino-N-óxido con empleo de per-rutenato de tetrapropilamonio.

Paso t (A-XIX → A-XX)

El grupo protector PG^6 en XIX se disocia ahora selectivamente. Si se trata de un grupo protector disociable por hidrogenólisis, entonces la hidrogenación se realiza preferiblemente en presencia de catalizadores de paladio o platino en disolventes inertes como por ejemplo acetato de etilo o etanol. Si se trata de un grupo protector disociable en condiciones básicas, encuentra preferiblemente aplicación entonces la saponificación con carbonatos en solución alcohólica como p. ej. carbonato de potasio en metanol, o la saponificación con soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos como p. ej. hidróxido de litio o hidróxido de sodio con empleo de disolventes orgánicos miscibles con el agua como p. ej. metanol, etanol, tetrahidrofurano o dioxano.

Paso u (A-XVII → A-XXI)

La oxidación de los alcoholes en A-XVII para dar el cetoaldehído A-XXI se realiza luego en las condiciones mencionadas en el paso k). Se prefiere la oxidación con N-metil-morfolino-N-óxido con empleo de per-rutenato de tetrapropilamonio así como el método de Swern.

Paso v (A-XX → A-XXI)

La oxidación del alcohol primario en A-XX para dar el cetoaldehído A-XXI se efectúa luego en las condiciones mencionadas en el paso k). Se prefiere la oxidación con N-metil-morfolino-N-óxido con empleo de per-rutenato de tetrapropilamonio.

Paso w (A-XXI → A-XXII)

La oxidación del aldehído en A-XXI para dar el ácido carboxílico A-XXII (R^{13b} = hidrógeno) se efectúa luego según los métodos conocidos por los expertos. A modo de ejemplo puede mencionarse la oxidación según Jones, la oxidación con permanganato de potasio por ejemplo en un sistema acuoso a partir de terc-butanol y dihidrogenofosfato de sodio, la oxidación con clorito de sodio en terc-butanol acuoso opcionalmente en presencia de un eliminador de cloro como p. ej. 2-metil-2-butenol. La oxidación del aldehído en A-XXI para dar el éster A-XXII, donde R^{13b} tiene los significados mencionados anteriormente y es diferente de hidrógeno, puede efectuarse por ejemplo con dicromato de piridinio y el alcohol $HO-R^{13b}$ deseado en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida.

Paso x (A-VII → A-XXIII)

La oxidación del alcohol primario en A-VII para dar el aldehído A-XXIII se efectúa luego en las condiciones mencionadas en el paso k). Se prefiere la oxidación con L-metil-morfolino-N-óxido con empleo de per-rutenato de tetrapropilamonio así como el método de Swern.

Paso y (A-XXIII → A-XXIV)

La oxidación del aldehído A-XXIII para dar el ácido carboxílico o sus ésteres A-XXIV se efectúa luego en las condiciones ya descritas en w).

Paso z (A-XXIV → A-XXV)

El grupo protector PG⁵ introducido en el paso d) se disocia como se describe en el paso i.

Paso aa (A-XXV → A-XXVI)

La oxidación del alcohol primario en A-XXV para dar el aldehído A-XXVI se efectúa luego en las condiciones mencionadas en el paso k). Se prefiere la oxidación con N-metil-morfolino-N-óxido con empleo de per-rutenato de tetrapropilamonio así como el método de Swern.

Paso ab (A-XXVI → A-XXVII)

La transformación del aldehído A-XXVI para dar alcoholes de la fórmula A-XXVII se efectúa luego en las condiciones mencionadas en el paso l).

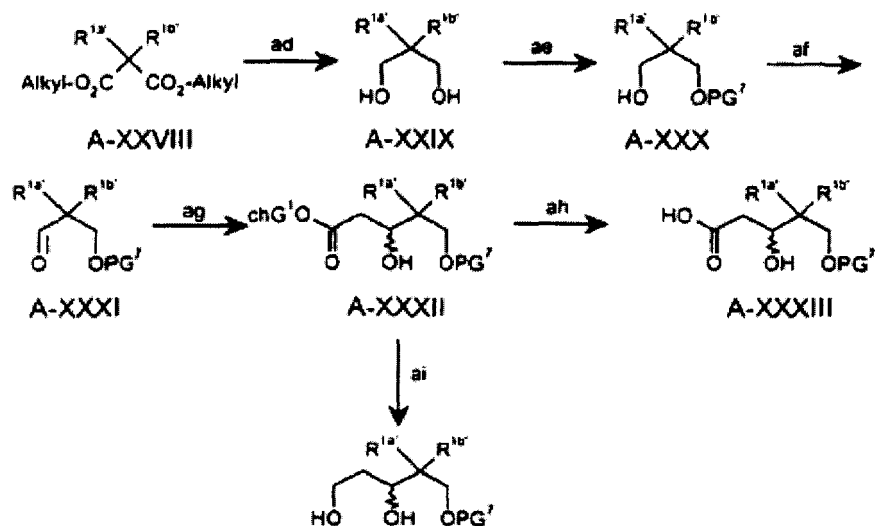
Paso ac (A-XXVII → A-XXII)

La oxidación del alcohol secundario en A-XXVII para dar la cetona A-XXII se efectúa luego en las condiciones mencionadas en el paso k). Se prefiere la oxidación con N-metil-morfolino-N-óxido con empleo de per-rutenato de tetrapropilamonio.

Los compuestos de la fórmula A, en la cual R^{1a'} y R^{1b'} pueden tener todos los significados mencionados en la fórmula general A, pueden producirse adicionalmente a partir de dialquilésteres del ácido malónico económicos o fácilmente asequibles de manera eficiente con alta pureza óptica.

La síntesis se describe en el Esquema 3 siguiente:

Esquema 3



Paso ad (A-XXVIII → A-XXIX)

Los derivados de ésteres de ácido malónico sustituidos convenientemente A-XXVIII, que pueden adquirirse o se pueden producir según los procesos conocidos por los expertos a partir de ácidos malónicos o sus alquilésteres, se reducen a dioles A-XXIX. Para ello son apropiados los agentes reductores conocidos por los expertos como p. ej. hidruro de diisobutilaluminio o hidruros metálicos complejos como p. ej. hidruro de litio y aluminio.

Paso ae (A-XXIX → A-XXX)

Un grupo hidroxilo libre en A-XXIX se protege selectivamente según los métodos conocidos por los expertos. Como grupo protector PG⁷ son apropiados los grupos protectores conocidos por los expertos, como se han mencionado anteriormente para PG⁴ en el paso a (A-II → A-III).

Se prefieren grupos protectores que contienen silicio.

Paso af (A-XXX → A-XXXI)

- 5 La oxidación del grupo hidroxilo primario restante en A-XXX para dar el aldehído A-XXXI se efectúa luego en las condiciones mencionadas en el paso k). Se prefiere la oxidación con N-metil-morfolino-N-óxido con empleo de per-rutenato de tetrapropilamonio, el empleo de clorocromato de piridinio, o dicromato de piridinio y el método según Swern.

10 Paso ag (A-XXXI → A-XXXII)

- Los aldehídos A-XXXI se hacen reaccionar con un éster del ácido acético $\text{chG}^1\text{OC(O)CH}_3$, donde chG^1 significa un grupo adyuvante quiral, en el contexto de una reacción aldólica. Los compuestos $\text{chG}^1\text{OC(O)CH}_3$ se emplean en forma ópticamente pura en la reacción aldólica. La clase del grupo adyuvante quiral determina si la reacción aldólica transcurre con diastereoselectividad o proporciona una mezcla de diastereoisómeros separable por métodos físicos. Una revisión de conjunto acerca de reacciones aldólicas diastereoselectivas comparables se encuentra en Angew. Chem. 99 (1987), 24-37. Como grupos adyuvantes quirales $\text{chG}^1\text{-OH}$ son apropiados por ejemplo 2-fenil-ciclohexanol ópticamente puro, pulegol, 2-hidroxi-1,2,2-trifeniletanol y 8-fenilmentol.

20 Paso ah (A-XXXII → A-XXXIII)

- Los compuestos diastereoisómeramente puros A-XXXII pueden transformarse luego según los procesos conocidos por los expertos por saponificación de la unidad éster con liberación simultánea de los componentes adyuvantes quirales cutilizables $\text{chG}^1\text{-OH}$ en compuestos enantioméricamente puros del tipo A-XXXIII o ent-A-XXXIII. Para la saponificación son apropiados carbonatos en solución alcohólica como p. ej. carbonato de potasio en metanol, soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos como p. ej. hidróxido de litio o hidróxido de sodio con empleo de disolventes orgánicos miscibles con el agua como p. ej. metanol, etanol, tetrahidrofurano o dioxano.

Paso ai (A-XXXII → A-VIII)

- 30 Como alternativa al paso ah, el grupo adyuvante quiral puede separarse también por reducción. De este modo se obtienen los compuestos enantiómeros del tipo A-VIII o ent-A-VIII. La reducción puede realizarse según los procesos conocidos por los expertos. Como agente reductor son apropiados p. ej. hidruro de diisobutil-aluminio e hidruros metálicos complejos como p. ej. hidruro de litio y aluminio.

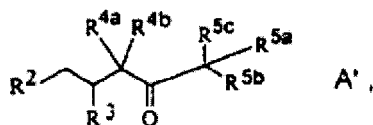
- 35 Los compuestos A-VIII o ent-A-VIII pueden transformarse como se ha descrito previamente en compuestos del tipo A-XIII o ent-A-XIII. Convenientemente pueden transformarse compuestos del tipo A-XXXIII o ent-A-XXXIII según procesos descritos anteriormente en compuestos del tipo A-XXII o ent-A-XXII.

- 40 Como alternativa a la vía arriba indicada, la secuencia puede realizarse también sin empleo de un grupo adyuvante quiral chG^1 . De este modo se obtienen mezclas racémicas de compuestos del tipo rac-A-VIII o rac-A-XXXIII pasando por los compuestos precursores racémicos respectivos. Estas mezclas pueden separarse nuevamente según los procesos conocidos por los expertos para la disociación de racematos, p. ej. cromatografía en columnas quirales. Sin embargo, la prosecución de la síntesis puede realizarse también con las mezclas racémicas.

- 45 La presente invención se refiere también por tanto a un proceso para la producción de los compuestos de la fórmula general A, que se caracteriza porque como producto de partida se emplea

- 50 a) una pantolactona de la fórmula general IIa o
b) un dialquil-éster de ácido malónico de la fórmula general XXVIII.

- 55 La presente invención se refiere por tanto adicionalmente a las nuevas unidades fundamentales de epotilona C1-C6 de la fórmula general A'



65 donde significan

R^2 $\text{CH}_2\text{OR}^{2a}$, CHO , CO_2R^{2b} , COX ,

ES 2 290 993 T3

R^{2a} , R^{2b} hidrógeno, alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo C_7-C_{20} ,

R^3 hidrógeno, OR^{3a} , X, OSO_2R^{3b} ,

5 R^{3a} hidrógeno o, junto con R^{2a} , un grupo $-(CH_2)_n$ o un grupo $CR^{6a}R^{6b}$,

R^{3b} alquilo C_1-C_4 , arilo,

X halógeno,

10 n 2 a 4,

R^{6a} , R^{6b} son iguales o diferentes y significan alquilo C_1-C_8 , arilo C_6-C_{10} , o, juntos, un grupo $-(CH_2)_o$,

15 O 3 a 6,

R^{6a} puede tomar adicionalmente el significado de hidrógeno,

20 R^{4a} , R^{4b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{20} , o, juntos, un grupo $-(CH_2)_m$,
m 2 a 5,

R^{5a} , R^{5b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{20} o, juntos, un grupo $-(CH_2)_p$,
25 p 2 a 5,

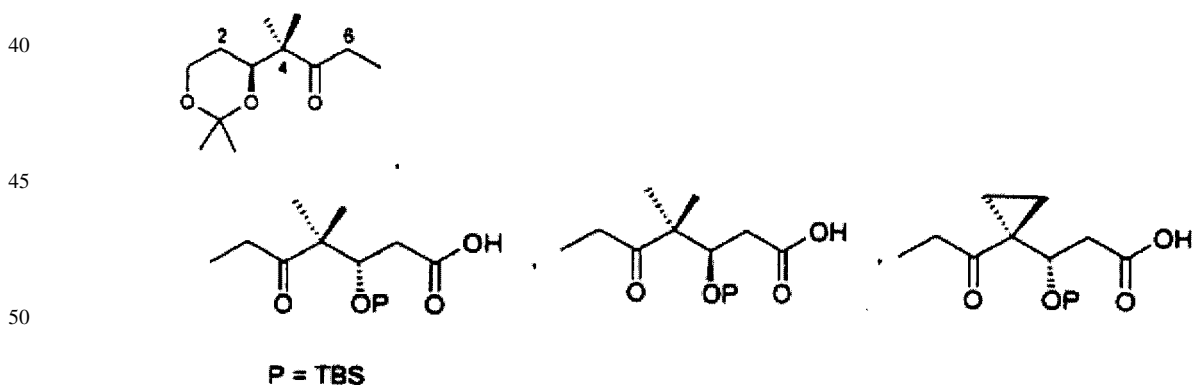
R^{5c} hidrógeno,

con inclusión de todos los estereoisómeros y sus mezclas, y

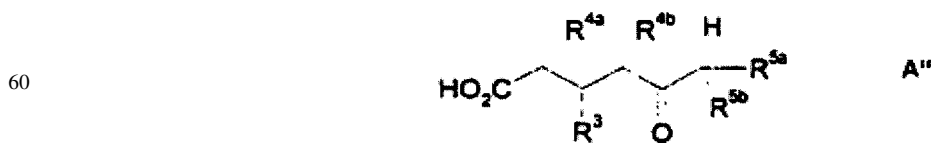
30 los grupos hidroxilo libres en R^2 y R^3 se eterifican o se

esterifican, los grupos carbonilo libres en A y R^2 se cetalizan, se hacen reaccionar en un enoléter o se reducen, y los grupos ácidos libres en A pueden transformarse en sus sales con bases,

35 con exclusión de los compuestos



55 Se ha encontrado adicionalmente, que las unidades fundamentales de síntesis de la fórmula general A''



donde significan

65 R^3 OR^{3a} y

ES 2 290 993 T3

R^{3a} hidrógeno o un grupo protector PG

R^{4a} , R^{4b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, p-alquilo C_1-C_1 , aralquilo C_7-C_{20} o, juntos, un grupo $-(CH_2)_m$,

m 2 a 5,

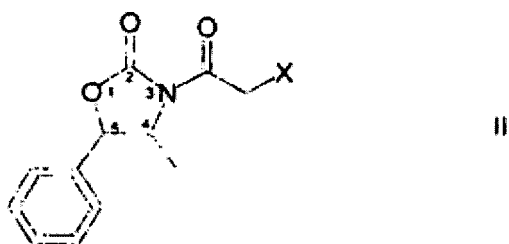
R^{5a} , R^{5b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{20} o, juntos, un grupo $-(CH_2)_p$,

p 2 a 5,

con inclusión de todos los estereoisómeros y sus mezclas y

los grupos carbonilo libres en I pueden estar cetalizados,

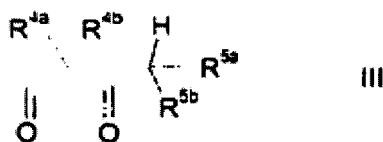
pueden producirse fácilmente por reacción de un compuesto de la fórmula general II



donde

S es un átomo de cloro o de bromo, y el anillo de 2-oxazolidinona tiene la configuración (4R,5S) o (4S,5R),

con un compuesto de la fórmula general III



donde

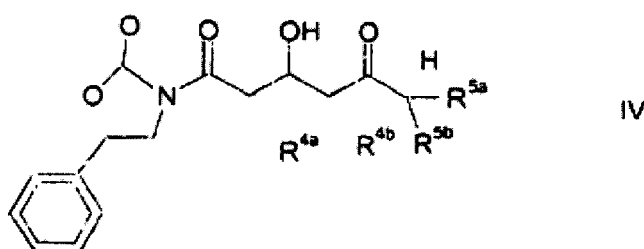
R^{4a} , R^{4b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{20} o, juntos, un grupo $-(CH_2)_m$,

m significa 2 a 5,

R^{5a} , R^{5b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{20} o, juntos, un grupo $-(CH_2)_p$,

p significa 2 a 5,

para dar un compuesto de fórmula general IV



donde

el anillo de 2-oxazolidinona (4R,5S) y el átomo de carbono de la posición 3' exhiben la configuración R o el anillo de 2-oxazolidinona (4S,5R) y el átomo de carbono de la posición 3' exhiben la configuración S,

y después de protección del grupo 3' en IV con un grupo protector PG, por disociación del resto oxazolidinona y opcionalmente disociación del grupo protector PG.

La reacción de un compuesto de la fórmula general II con un compuesto de la fórmula general III se consigue después de la transformación del compuesto de la fórmula general II en un enolato metálico por inserción de un metal o una sal metálica en el enlace carbono-halógeno del compuesto de la fórmula general II.

Como metal o sal metálica son apropiados generalmente todos los metales o sales metálicas conocidos por los expertos, que son adecuados para una reacción de Reformatzky (véase p. ej. A. Fürstner, Synthesis, 1989, 571-590).

De acuerdo con la invención se emplea preferiblemente cloruro de cromo(II).

En el caso de la disociación de los compuestos de la fórmula general IV, el anillo de oxazolidona se recupera de modo prácticamente cuantitativo y sin pérdida de la actividad óptica.

Como grupos alquilo R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} y R^{5b} pueden considerarse grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 hasta como máximo 10 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, y decilo.

Los grupos alquilo R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} pueden estar perfluorados o sustituidos con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C_1-C_4 y grupos arilo C_6-C_{12} (que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno).

Los grupos aralquilo en R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} pueden contener en el anillo hasta 14 átomos C, preferiblemente 6 a 10, y en la cadena alquílica 1 a 8, preferiblemente 1 a 4 átomos. Como restos aralquilo pueden estar indicados por ejemplo bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, y piridilpropilo. Los anillos pueden estar sustituidos una a tres veces con grupos halógeno, OH, O-alquilo, NH_2 , CO_2H , CO_2 -alquilo, -NO, - N_3 , -CN, alquilo C_1-C_{20} , acilo C_1-C_{20} , o aciloxi C_1-C_{20} .

Como grupo protector PG están indicados todos los restos conocidos por los expertos como grupos protectores de este tipo. Se prefieren en este caso grupos protectores que contienen sililo, como por ejemplo los restos trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo y triisopropilsililo.

Una ojeada acerca de grupos protectores se encuentra p. ej. en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Green, John Wiley and Sons.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de la fórmula general II necesarios para el proceso correspondiente a la invención están accesibles por acetilación de (4R,5S)- o (4S,5R)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona con cloruro de bromo- o cloro-acetilo en presencia de una base fuerte, como por ejemplo n-butil-litio.

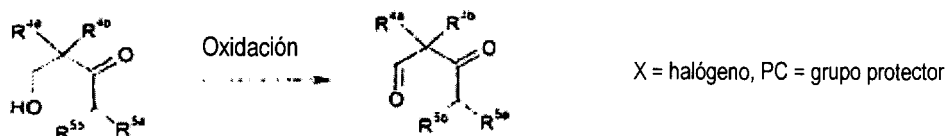
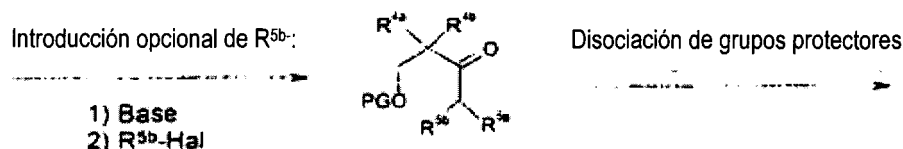
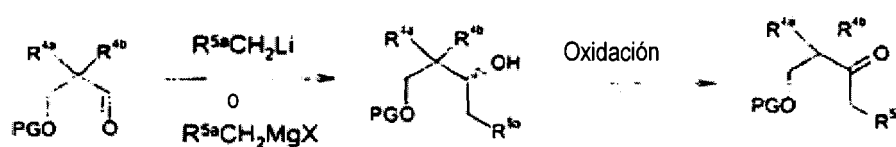
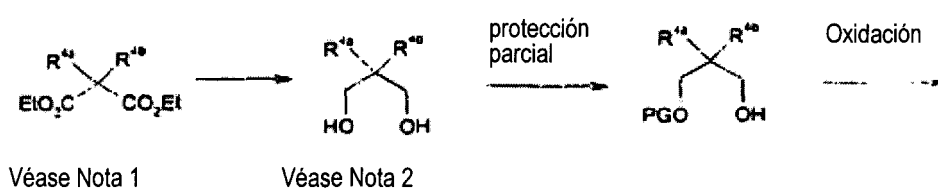
Por la elección del adyuvante quiral se controla posteriormente la estereoquímica del grupo hidroxilo en la posición 3.

Los compuestos de la fórmula general III necesarios para el proceso correspondiente a la invención pueden compararse o se pueden producir de manera sencilla.

En caso de que los compuestos de la fórmula general III no puedan adquirirse, los mismos se pueden producir por ejemplo según los métodos indicados en las ilustraciones 1 y 2.

Ilustración 1

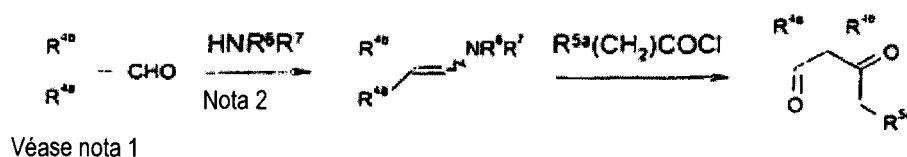
El material de partida es éster malónico (sustituido)



1) Véase a este fin el producto de partida C, donde R^{4a} + R^{4b} = trimetileno

2) Estos 1,3-propanodiolos pueden adquirirse en parte y pueden emplearse luego en esta forma en la síntesis.

Ilustración 2



opcionalmente introducción de R^{5b}

55 Las unidades fundamentales de la fórmula general I producidas según la presente invención pueden emplearse análogamente a métodos descritos anteriormente, por ejemplo los de la página 2 de este texto de Solicitud (Schinzer *et al.*, Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482; Angew. Chem. 1997, 109, No. 5, p. 543-544; Nicolaou *et al.*: Angew. Chem. 1997, 109, No. 1/2, p. 170-172; Nature, vol. 387, 1997, p. 268-272; J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, p. 7960-7973; J. Am. Chem. Soc., vol. 119, No. 34, 1997, p. 7974-7991; Angew. Chem. 1997, 109, No. 19, p. 2181-2187) para la síntesis de epotilona A y B así como de derivados de epotilona modificados convenientemente en la sección C₁-C₆ del esqueleto de la epotilona.

Con los compuestos de la fórmula general A'' se consigue por tanto la variabilidad de los sustituyentes requerida inicialmente.

Una gran ventaja del proceso correspondiente a la invención reside también en que el adyuvante quiral empleado (4R,5S)- o (4S,5R)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona se recupera fácilmente después de su disociación a partir del

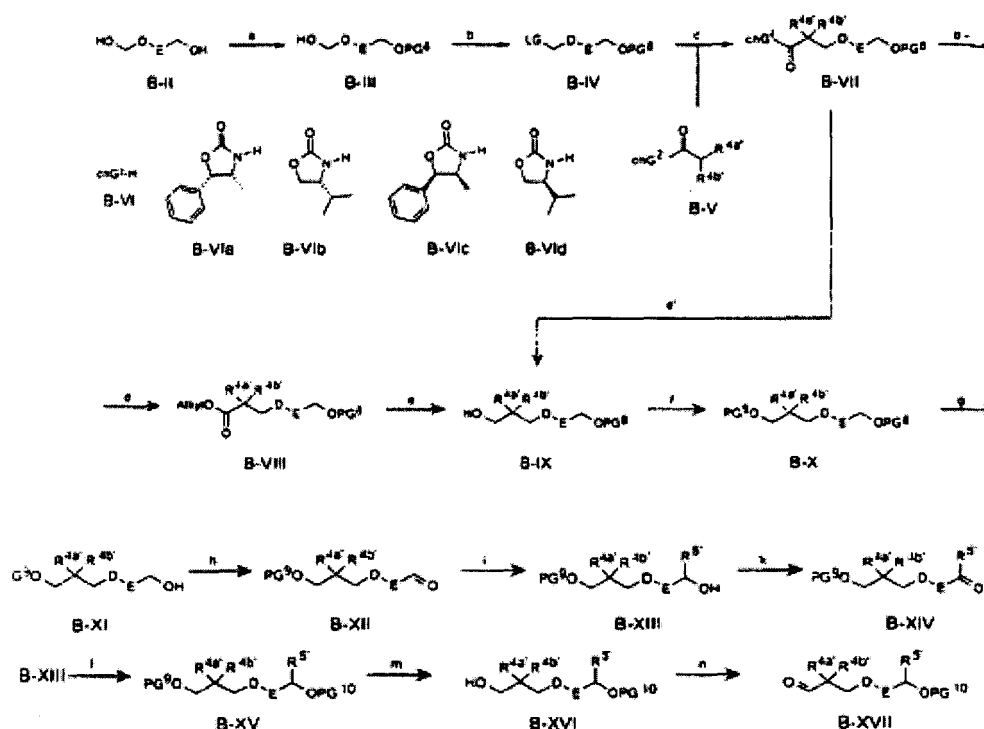
compuesto protegido de la fórmula general IV y puede emplearse de nuevo sin pérdida de inducción óptica en la síntesis.

Las unidades fundamentales obtenidas de este modo incluso sus enantiómeros o mezclas de estos enantiómeros, son apropiadas para la condensación aldólica con una unidad fundamental de epotilona, que lleva en C-7 (método de numeración de las epotilonas) una función carbonilo, como sucede en las síntesis totales de epotilona A y epotilona B arriba mencionadas.

Las unidades fundamentales A, sus enantiómeros o mezclas de estos enantiómeros son apropiados adicionalmente para la esterificación con una unidad fundamental de epotilona, que lleva en C-15 (método de numeración de las epotilonas) una función hidroxilo, como sucede en el caso de las síntesis totales de epotilona A y epotilona B arriba mencionadas.

Producción del fragmento parcial B

Esquema 4



Paso a (B-II → B-III)

Un grupo hidroxilo en B-II se protege según los métodos conocidos por los expertos. Como grupo protector PG⁸ son apropiados los grupos protectores conocidos por los expertos, como se han mencionado anteriormente para PG⁴ en el paso a (A-II → A-III).

Se prefieren grupos protectores que contienen silicio, que pueden disociarse en condiciones de reacción ácidas o con empleo de fluoruro, como p. ej. los restos trimetilsililo, trietilsililo, terc-butil-dimetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo y triisopropilsililo.

Es particularmente preferido el resto terc-butildimetilsililo.

Paso b (B-III → B-IV)

El grupo hidroxilo libre en B-III se trata según los métodos conocidos por los expertos en un grupo de partida LG. Como grupo de partida LG son apropiados por ejemplo halógenos tales como p. ej. bromo o yodo o alquil- o arilsulfonatos, que pueden producirse según los métodos conocidos por los expertos a partir de los halogenuros de ácido sulfónico o anhídridos de ácido sulfónico respectivos.

Como grupo de partida LG se prefiere el trifluorometanosulfonato.

ES 2 290 993 T3

Paso c (B-IV → B-VII)

El compuesto B-IV se alquila según los métodos conocidos por los expertos con el enolato de un compuesto de carbonilo de la fórmula general B-V, donde chG^2 puede ser un grupo alcoxi simple o en caso contrario un grupo adyuvante quiral. El enolato se produce por acción de bases fuertes como p. ej. diisopropilamido de litio o hexametildisilazano de litio a temperaturas bajas. Como grupo adyuvante quiral $\text{chG}^2\text{-H}$ (D-VI) son apropiados alcoholes quirales que pueden obtenerse ópticamente puros y económicamente como p. ej. pulegol, 2-fenilciclohexanol, 2-hidroxi-1,2,2-trifeniletanol, 8-fenilmentol o compuestos que contienen grupos NH reactivos que pueden obtenerse ópticamente puros y económicamente, como p. ej. aminas, aminoácidos, lactamas u oxazolidinonas. Se prefieren oxazolidinonas, siendo particularmente preferidos los compuestos de las fórmulas B-VIa a B-VId. Por la elección de los antípodas respectivos se ajusta la estereoquímica absoluta en el átomo de carbono α -carbonilo del compuesto de la fórmula general B-VII. De esta manera pueden obtenerse de modo enantioméricamente puro los compuestos de las fórmulas generales B-VII a B-XVII o sus enantiómeros respectivos ent-B-VII a ent-B-XVII. Si se emplea como $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI) un alcohol aquiral como p. ej. etanol, se obtienen entonces los compuestos racémicos rac-B-VII a rac-B-XVII.

Paso d (B-VII → B-VIII)

Si el grupo chG^2 representa uno de los grupos adyuvantes quirales mencionados en el paso c, entonces éstos se recuperan por transesterificación de B-VII en un alquiléster de la fórmula general B-VIII. La transesterificación se realiza según los métodos conocidos por los expertos. Se prefiere la transesterificación con alcoholes simples como p. ej. metanol o etanol en presencia de los alcoholatos de titanio(IV) correspondientes.

Paso e (B-VIII → B-IX)

El éster en B-VIII se reduce al alcohol B-IX. Como agentes de reducción son apropiados los agentes de reducción conocidos por los expertos, como p. ej. hidruros de aluminio tales como p. ej. hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio. La reacción se efectúa en un disolvente inerte como p. ej. dietiléter, tetrahydrofurano o tolueno.

Paso e' (B-VII → B-IX)

Como alternativa a los pasos d) y e), el grupo carbonilo en B-VII puede reducirse en las condiciones mencionadas en el paso e) para dar directamente los alcoholes de la fórmula general B-IX. En este caso puede recuperarse también el componente adyuvante quiral $\text{chG}^2\text{-H}$.

Paso f (B-IX → B-X)

El grupo hidroxilo libre en B-IX puede protegerse según los datos conocidos por los expertos. Como grupo protector PG^9 son apropiados los grupos protectores conocidos por los expertos, como se han mencionado anteriormente para PG^4 en el paso a (A-II → A-III).

Se prefieren aquellos grupos protectores que pueden disociarse en condiciones de reacción ácidas, como p. ej. los restos metoximetilo, tetrahidropiraniilo, tetrahydrofuraniilo o trimetilsililo.

Es particularmente preferido el resto tetrahidropiraniilo.

Paso g (B-X → B-XI)

El grupo protector PG^8 introducido en el paso a) se disocia a continuación según los procesos conocidos por los expertos. Si se trata de un silil-éter, entonces es apropiada para la disociación la reacción con fluoruros como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, el complejo fluoruro de hidrógeno-piridina, fluoruro de potasio o el empleo de ácidos minerales diluidos, y el empleo de ácidos en cantidades catalíticas como p. ej. ácido para-toluenosulfónico, ácido para-toluenosulfónico-sal de piridinio, ácido canfosulfónico en soluciones alcohólicas, preferiblemente en etanol o isopropanol.

Paso h (B-XI → B-XII)

La oxidación del alcohol primario en B-XI para dar el aldehído de la fórmula general B-XII se efectúa según los procesos conocidos por los expertos. Como ejemplo pueden mencionarse la oxidación con clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, complejo trióxido de cromo-piridina, la oxidación según Swern o métodos análogos p. ej. con empleo de cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido, el empleo de peryodinano Dess-Martin, el empleo de óxidos de nitrógeno como p. ej. N-metil-morfolino-N-óxido en presencia de catalizadores apropiados como p. ej. per-rutenato de tetrapropilamonio en disolventes inertes. Se prefiere la oxidación según Swern y con N-metil-morfolino-N-óxido o el empleo de per-rutenato de tetrapropilamonio.

Paso i (B-XII → B-XIII)

La reacción de los aldehídos B-XII para dar alcoholes de la fórmula general B-XIII se efectúa según los métodos conocidos por los expertos con compuestos organometálicos de la fórmula general $\text{M-R}^{5'}$, donde M representa un

ES 2 290 993 T3

metal alcalino, preferiblemente litio o un metal bivalente MX, donde X representa un halógeno y el resto R^{5'} tiene el significado mencionado anteriormente. Como metal bivalente se prefieren magnesio y cinc, y como halógeno X se prefieren cloro, bromo, y yodo.

5 Paso k (B-XIII → B-XIV)

La oxidación del alcohol B-XIII a la cetona de la fórmula general B-XIV se realiza según los procesos mencionados en H). Se prefiere la oxidación con N-metil-morfolino-N-óxido con empleo de per-rutenato de tetrapropilamonio.

10 Paso l (B-XIII → B-XV)

El grupo hidroxilo en B-XIII puede aportarse según los procesos mencionados en a) con un grupo protector PG¹⁰. Se prefieren grupos protectores que contienen silicio, que pueden disociarse en condiciones de reacción ácidas o con empleo de fluoruro, como p. ej. los restos trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo, y triisopropilsililo. Es particularmente preferido el resto terc-butildifenilsililo.

Paso m (B-XV → B-XVI)

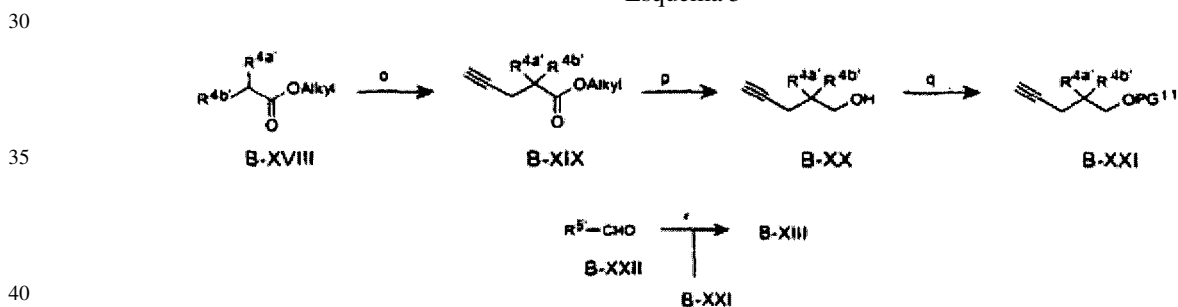
El grupo protector PG⁹ introducido en el paso f) se disocia según el proceso descrito en el paso g).

20 Paso n (B-XV → B-XVII)

La oxidación del alcohol B-XVI al aldehído de la fórmula general B-XVII se efectúa según el proceso mencionado en H). Se prefiere la oxidación según Swern.

25 Alternativamente, los compuestos de la fórmula general B-XIII pueden producirse por la vía descrita en el Esquema 5.

Esquema 5



Paso o (B-XVIII → B-XIX)

45 A partir de los derivados de ácido acético de la fórmula general B-XVIII que pueden obtenerse económicamente, en los cuales R^{4a'} y R^{4b'} tienen los significados arriba mencionados, se produce el éster-enolato por acción de bases fuertes como p. ej. diisopropilamido de litio o hexametildisilazano de litio a temperaturas relativamente bajas y se trata con 3-halógeno-1-propino, preferiblemente 3-bromo-1-propino en compuestos de la fórmula general B-XIX.

50 Paso p (B-XIX → B-XX)

La reducción del éster B-XIX al alcohol B-XX se efectúa según los métodos descritos en el paso e), preferiblemente con empleo de hidruro de diisobutilaluminio.

55 Paso q (B-XX → B-XXI)

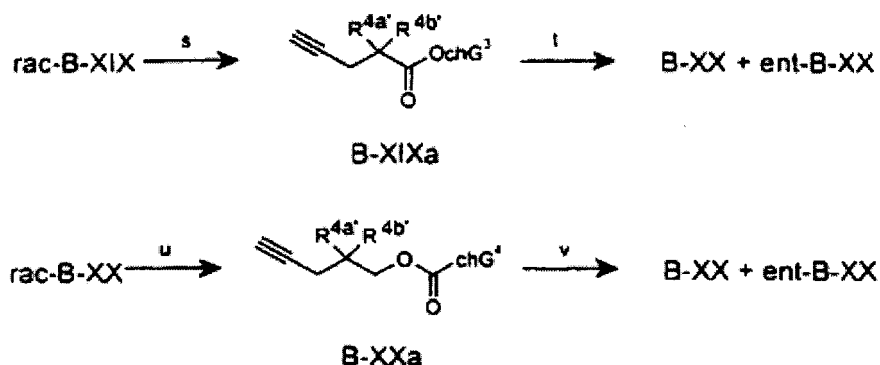
60 El grupo hidroxilo en B-XX puede proveerse en las condiciones mencionadas en a) con un grupo protector PG¹¹. Se prefieren grupos protectores que contienen silicio, que pueden disociarse en condiciones de reacción ácidas o con empleo de fluoruro, como p. ej. los restos trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo y triisopropilsililo. Es particularmente preferido el resto terc-butildimetilsililo.

Paso r (B-XXI → B-XIII)

65 El acetileno B-XXI puede desprotonizarse según los procesos conocidos por los expertos y el acetiluro obtenido puede hacerse reaccionar con compuestos de carbonilo de la fórmula general B-XXII, en la cual R^{5'} tiene el significado indicado anteriormente, para dar un alcohol de la fórmula general XIII. Para la desprotonización son apropiados compuestos alquil-alcalinos como p. ej. butil-litio u otras bases fuertes como p. ej. hexametildisilazanos alcalinos o diisopropilamido de litio. Se prefiere n-butil-litio.

Por la vía descrita en el Esquema 5 se obtienen en primer lugar los compuestos racémicos rac-B-XIII. Opcionalmente, los escalones recorridos rac-B-XIX o rac-B-XX según el Esquema 6 proporcionan la posibilidad de disociación química del racemato y por consiguiente un acceso a los compuestos enantioméricamente puros B-XX o ent-B-XX, en caso de que $R^{4a'}$ no sea idéntico a $R^{4b'}$.

Esquema 6



Paso s ($\text{rac-B-XIX} \rightarrow \text{B-XIXa}$)

El compuesto racémico rac-B-XIX puede esterificarse con un alcohol quiral ópticamente puro que puede obtenerse según los métodos conocidos por los expertos, por ejemplo el proceso mencionado en el paso d) para dar una mezcla de los ésteres diastereoisómeros B-XIXa y separarse con un método cromatográfico simple. Como alcoholes quirales están indicados por ejemplo pulegol, 2-fenilciclohexanol, 2-hidroxi-1,2,2-trifeniletanol y 8-fenilmentol.

Paso t ($\text{B-XIXa} \rightarrow \text{B-XX}$ y ent-B-XX)

Los ésteres diastereoisómeramente puros B-XIXa pueden reducirse en cada caso según el proceso descrito en el paso e) para dar los alcoholes B-XX o ent-B-XX, con lo cual puede recuperarse el componente adyuvante $\text{chG}^3\text{-OH}$ descrito en el paso s).

Paso u ($\text{rac-B-XX} \rightarrow \text{B-XXa}$)

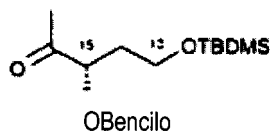
El compuesto racémico rac-B-XX puede hacerse reaccionar con un ácido quiral ópticamente puro $\text{chG}^4\text{-CO}_2\text{H}$ que puede obtenerse según los métodos conocidos por los expertos, sus ésteres, anhídrido o halogenuro de ácido para dar una mezcla de los ésteres diastereoisómeros XXa y separarse por un método cromatográfico sencillo. Como ácidos quirales están indicados por ejemplo ácido málico, ácido tartárico o sus derivados.

Paso v ($\text{B-XXa} \rightarrow \text{B-XX}$ y ent-B-XX)

Los ésteres diastereoisómeramente puros B-XXa pueden reducirse en cada caso según el proceso descrito en el paso e) para dar los alcoholes B-XX o ent-B-XX, o saponificarse según los métodos conocidos por los expertos, pudiendo recuperarse en el último caso mencionado el componente adyuvante, $\text{chG}^4\text{-CO}_2\text{H}$, descrito en el paso u).

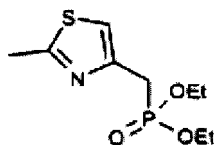
Producción del fragmento parcial C

Es sabido que el compuesto de la fórmula

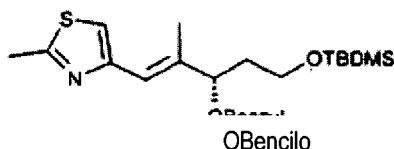


(TBDMS representa un resto terc-butildimetilsililo) puede emplearse para la síntesis del fragmento C13-C16 (método de numeración de las epotilonas) de la epotilona A (Schinzer *et al.* Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482). La síntesis descrita por Schinzer *et al.* introduce la quiralidad necesaria pasando por una disociación cinética del racemato según Sharpless. Una separación cromatográfica necesaria, un exceso enantiomérico insuficiente (80%ee) y un pequeño rendimiento total descalifican esta vía para una síntesis industrial, en la que son necesarios rendimientos elevados y una alta pureza óptica de los productos de síntesis.

Es sabido, adicionalmente, que la unidad fundamental de síntesis arriba mencionada puede transformarse con el fosfonato de la fórmula



por reacción de Wittig en un compuesto de la fórmula

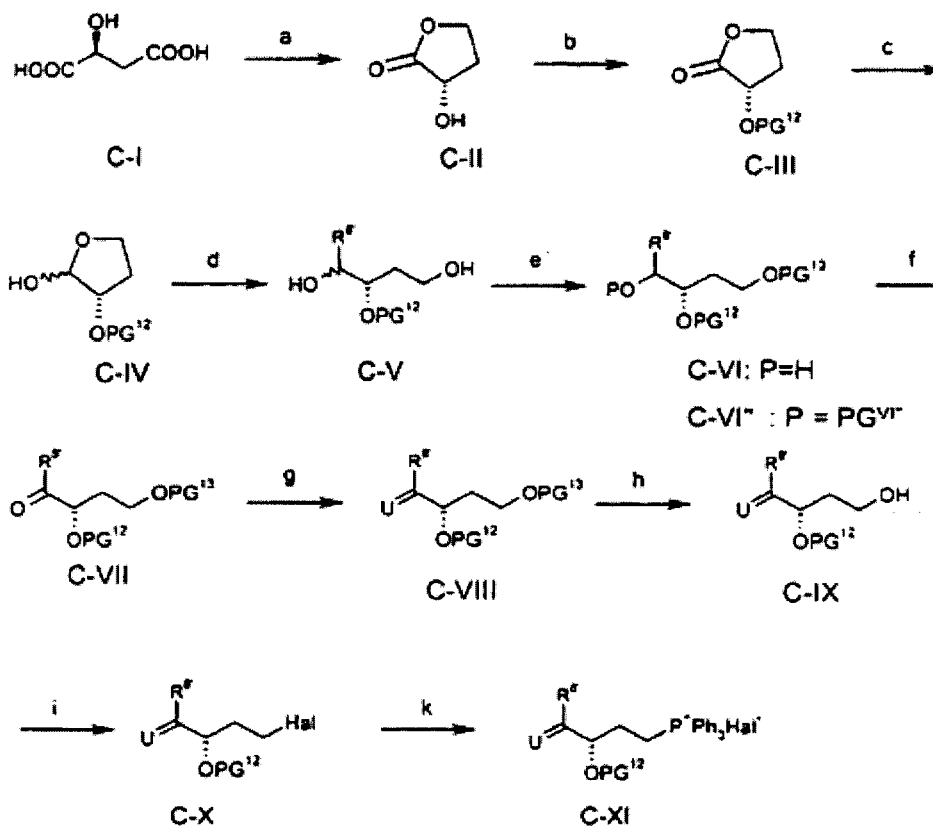


que puede utilizarse luego para la introducción del fragmento C13-C20 en la síntesis de las epitilonas.

Fragmentos parciales de la fórmula C pueden producirse a partir de ácido málico obtenible económicamente a bajo precio de manera eficiente con alta pureza óptica (>99,5%ee).

La síntesis se describe en el Esquema 7 siguiente para el ejemplo del ácido L(-)-málico (C-I). Partiendo de ácido D(+)-málico (ent-C-I) se obtienen los compuestos enantiómeros respectivos (ent-C-II hasta ent-C-XI) y partiendo de ácido málico racémico (rac-C-I) los compuestos racémicos respectivos (rac-C-II hasta rac-C-XI).

Esquema 7



Paso a (ácido málico C-I → C-II)

El ácido L(-)-málico se trata según un proceso conocido en la bibliografía (Liebigs Ann. Chem. 1993, 1273-1278) en la hidroxilactona C-II.

ES 2 290 993 T3

Paso b (C-II → C-III)

El grupo hidroxilo libre en el compuesto C-II se protege según los métodos conocidos por los expertos. Como grupo protector PG¹² son apropiados los grupos conocidos por los expertos, como se han mencionado ya previamente para PG⁴ en el paso a) (A-II → A-III).

Se prefieren aquellos grupos protectores que pueden disociarse por acción de fluoruro, pero que son estables en condiciones de reacción débilmente ácidas, como p. ej. el resto terc-butil-difenilsililo, terc-butil-dimetilsililo, o triisopropilsililo.

Son particularmente preferidos los restos terc-butildifenilsililo y el resto terc-butil-dimetilsililo.

Paso c (C-III → C-IV)

La lactona C-III se reduce a lactol C-IV según los métodos conocidos por los expertos. Como agentes de reducción son apropiados hidruros de aluminio modificados en su reactividad tales como p. ej. hidruro de diisobutil-aluminio. La reacción se efectúa en un disolvente inerte como p. ej. tolueno, preferiblemente a temperaturas bajas (-20 a -100°C).

Paso d (C-IV → C-V)

La reacción del lactol C-IV para dar compuestos de la fórmula C-V se efectúa con compuestos organometálicos de la fórmula general M-R^{8'} donde M representa un metal alcalino, preferiblemente litio o un metal bivalente MX, donde X representa un halógeno y R^{8'} tiene los significados mencionados anteriormente. Como metal bivalente se prefieren magnesio y cinc, y como halógeno X se prefieren cloro, bromo y yodo.

Paso e (C-V → C-VI)

El grupo hidroxilo primario en el compuesto C-V se protege selectivamente según los métodos conocidos por los expertos frente al grupo hidroxilo secundario.

El grupo hidroxilo secundario se protege opcionalmente a continuación según métodos habituales conocidos por los expertos.

Como grupos protectores PG¹³ y PG^{VI'} son apropiados aquellos grupos protectores conocidos por los expertos que se han mencionado anteriormente para PG⁴ en el paso a) (A-II → A-III).

Se prefieren aquellos grupos protectores que pueden disociarse selectivamente en condiciones de degradación débilmente ácidas en presencia del grupo protector PG¹⁰, que se incorpora a partir de la unidad fundamental A en la síntesis del compuesto de la fórmula general I, como p. ej. los restos trimetilsililo, trietilsililo y terc-butildimetilsililo. Es particularmente preferido el resto terc-butildimetilsililo.

Paso f (C-VI → C-VII)

La oxidación del alcohol secundario en C-VI a la cetona C-VII se efectúa según los métodos conocidos por los expertos. Por ejemplo, puede mencionarse la oxidación con clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, complejo trióxido de cromo-piridina, la oxidación según Swern o métodos análogos, p. ej. con empleo de cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido, el empleo del peryodinato Dess-Martin, el empleo de óxidos de nitrógeno como p. ej. N-metil-morfolino-N-óxido en presencia de catalizadores apropiados como p. ej. per-rutenato de tetrapropilamonio en disolventes inertes. Se prefiere la oxidación según Swern.

Paso g (C-VII → C-VIII)

Para compuestos en los cuales U es igual a CR^{10'}R^{11'}, esta agrupación se establece según los procesos conocidos por los expertos. Para ello son apropiados métodos como p. ej. la reacción de Wittig o la reacción de Wittig/Horner, la adición de un compuesto organometálico MCHR^{10'}R^{11'} bajo disociación de agua. Se prefiere la reacción de Wittig y Wittig-Horner con empleo de halogenuros de fosfonio del tipo CR^{10'}R^{11'}P(PH)₃⁺Hal⁻ o fosfonatos del tipo CR^{10'}R^{11'}P(O)(Oalquil)₂ con Ph igual a fenilo, R^{10'}, R^{11'} y halógeno con los significados ya mencionados con bases fuertes como p. ej. n-butil-litio, terc-butanolato de potasio, etanolato de sodio, hexametildisilazano de sodio; como base se prefiere n-butil-litio.

Para compuestos en los cuales U representa dos grupos alcoxi OR²³ o un grupo alquileo C₂-C₁₀-α,ω-dioxi, se cataliza la cetona según los métodos conocidos por los expertos, por ejemplo con empleo de un alcohol HOR²³ o un alquileo C₂-C₁₀-α,ω-diol bajo catálisis ácida.

Paso h (C-VIII → C-IX)

El grupo protector PG¹³ introducido en e) se disocia a continuación selectivamente según los procesos conocidos por los expertos en presencia de PG¹². Si se trata de un grupo protector disociable en medio ácido, la disociación se

efectúa preferiblemente en condiciones débilmente ácidas, como p. ej. por reacción con ácidos orgánicos diluidos en disolventes inertes. Se prefiere ácido acético.

Paso i ($C-IX \rightarrow C-X$)

Opcionalmente, el grupo hidroxilo primario libre se trata según los procesos conocidos por los expertos en un halogenuro. Halogenuros preferidos son cloro, pero preferiblemente bromo y yodo. La sustitución del grupo hidroxilo por un átomo de bromo puede efectuarse p. ej. por medio de trifenilfosfina/tetrabromometano, pero también por cualquier otro proceso conocido por los expertos. El establecimiento de un átomo de yodo puede efectuarse a partir del bromuro por sustitución p. ej. según Finkelstein con yoduro de sodio en acetona. Asimismo, la transformación directa del grupo hidroxilo en el yoduro es posible, p. ej. por empleo de yodo elemental, imidazol y trifenilfosfina en diclorometano. En caso de que U represente finalmente $H-OR^9$ donde R^9 tiene el significado de un átomo de hidrógeno, la transformación del grupo hidroxilo primario en un átomo de halógeno en la etapa del compuesto $C-VI'$ se realiza después de desprotección selectiva del grupo hidroxilo primario.

Paso k ($C-X \rightarrow C-XI$)

En caso de que la unión de la unidad C13-C16 con la posición 12 del resto epotilona o de fragmentos de epotilona, p. ej. una unidad C7-C12 se efectúe por reacción de Wittig, como se describe p. ej. en Nature, vol. 387, 268-272 (1997), se producen entonces los halogenuros de trifenilfosfonio ($R^{21} = P(PH)_3^+ Hal^-$), alquil- o arilfosfonatos ($R^{21} = P(O)(OQ)_2$) u óxidos de fosfina ($R^{21} = P(O)Ph_2$) del tipo C-XI a partir de los halogenuros C-X según los procesos conocidos por los expertos. Ph significa en este caso fenilo; Hal significa F, Cl, Br o I, y Q es un resto alquilo C_1-C_{10} o fenilo.

Para la producción de las sales de fosfonio es apropiada p. ej. la transformación de los halogenuros respectivos con trifenilfosfina en disolventes tales como tolueno o benceno.

La producción de los fosfonatos puede efectuarse p. ej. por reacción de los halogenuros C-X con un dialquilfosfito metálico. La metalación se realiza habitualmente con bases fuertes tales como p. ej. butil-litio.

La producción de los óxidos de fosfina puede efectuarse p. ej. por reacción de los halogenuros C-X con difenilfosfina sometida a metalación y oxidación subsiguiente. Para la metalación son apropiadas asimismo bases fuertes tales como butil-litio. La oxidación subsiguiente para dar el óxido de fosfina puede efectuarse luego p. ej. con solución acuosa diluida de peróxido de hidrógeno.

Se ha encontrado que pueden producirse compuestos de la fórmula C' a partir de ácido málico enantioméricamente puro que puede obtenerse económicamente a bajo precio de manera sorprendentemente eficiente con alta pureza óptica (>99,5%ee), aunque en principio por el proceso descrito correspondiente a la invención se habría previsto la posibilidad de racemización total o parcial.

Como se ha mencionado al principio, el proceso conocido proporciona aquellos compuestos, en los cuales R^1 es un grupo metilo, R^2 un resto terc-butildimetilsililo o resto bencilo, R^3 un resto O-terc-butildimetilsililo y X un átomo de oxígeno o un resto (2-metiltiazol-4-il)metileno, solamente con una pureza óptica de aprox. 80%ee.

Adicionalmente, los rendimientos químicos del proceso correspondiente a la invención son esencialmente mayores que los rendimientos indicados en el caso de los procesos descritos por Schinzer *et al.* Por ejemplo, el rendimiento de la (3S)-5-[[dimetil(1,1-dimetiletil)sil-il]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2-pentano-na producida según el proceso correspondiente a la invención a partir de ácido L-(-)-málico, con 26,5%, es prácticamente el doble que el indicado por Schinzer *et al.* para la producción de (3S)-3-benciloxi-5-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-2-pentanona (14,35%; Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482), o el rendimiento obtenido en el caso de la producción de (3S)-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-5-[[dimetil(1,1-dimetiletil)sil-il]oxi]-2-pentanona (10,58%; Angew. Chem. 1997, 109, No. 5, 543-544).

Esta comparación está basada en los rendimientos indicados en los lugares mencionados de la bibliografía, debiendo tenerse en cuenta - como se ha mencionado anteriormente - que los compuestos obtenidos según los procesos conocidos no se producen en estado ópticamente puro, por lo que los rendimientos reales del compuesto enantioméricamente puro respectivo son inferiores y para la obtención de un compuesto ópticamente puro es necesario un paso de purificación adicional en esta etapa de proceso o en una etapa posterior.

Adicionalmente, el proceso correspondiente a la invención hace posible una variación muy amplia de los sustituyentes en esta unidad fundamental C13-C16.

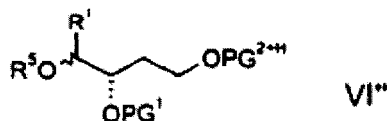
La presente invención se refiere por tanto a un proceso para la producción de los compuestos de la fórmula general C' , que se caracteriza porque

se emplea como producto de partida ácido L-(-)-málico, ácido D-(+)-málico o ácido málico racémico.

Se prefiere emplear ácido D-(+)- o ácido L-(-)-málico ópticamente puro.

ES 2 290 993 T3

La invención se refiere también a los compuestos intermedios de la fórmula general V, VI y VI' que se presentan en el proceso (designados en lo sucesivo colectivamente como VI'')

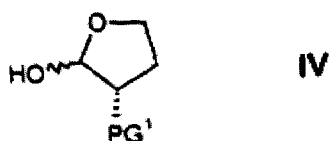


donde

R^1 , PG^1 y R^5 tienen el significado indicado en la fórmula general C' y

PG^{2+H} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG^2 .

Estos compuestos se obtienen de acuerdo con la invención de tal manera que a un compuesto de la fórmula general IV



donde

PG^1 tiene el significado indicado en la fórmula general C,

con apertura del anillo de lactol se añade un compuesto organometálico de la fórmula general



donde

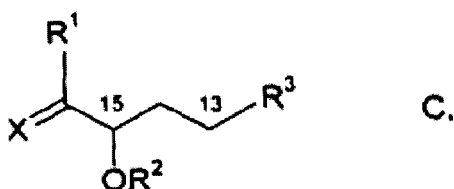
R^1 tiene el significado indicado en la fórmula general C', e

Y representa un átomo de metal alcalino o MZ, donde M es un átomo metálico bivalente y Z es un átomo de halógeno.

Como átomo alcalino se prefiere litio.

En el caso de MZ, se prefiere para el átomo metálico bivalente magnesio y cinc; como átomo de halógeno están indicados en primer lugar cloro, bromo y yodo.

La presente invención se refiere adicionalmente a las nuevas unidades fundamentales de epotilona C13-C16 de la fórmula general C:



donde significan

R^1 hidrógeno, alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo C_7-C_{10} , todos los cuales pueden estar sustituidos,

R^2 hidrógeno o un grupo protector PG^1 ,

R^3 un grupo hidroxilo, halógeno, un grupo hidroxilo protegido OPG^2 , un resto halogenuro de fosfonio $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = fenilo; Hal = F, Cl, Br, I), un resto fosfonato $(P(O)(OQ)_2)$ (Q = alquilo C_1-C_{10} o fenilo) o un resto óxido de fosfina $P(O)Ph_2$ (Ph = fenilo),

ES 2 290 993 T3

X un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR⁴, un grupo alquileo C₂-C₁₀- α,ω -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificado, H/OR⁵ o una agrupación CR⁶R⁷,

siendo

R⁴ un resto alquilo C₁-C₁₀,

R⁵ hidrógeno o un grupo protector PG³,

R⁶, R⁷ iguales o diferentes y representando hidrógeno, un resto alquilo C₁-C₂₀, arilo, aralquilo C₇-C₂₀ o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono metilénico solidariamente un anillo carbocíclico de 5 a 7 eslabones

donde no pueden ser simultáneamente

R¹ un grupo metilo, R² un resto terc-butildimetilsililo o resto bencilo, R³ un resto O-terc-butildimetilsililo y X un resto (2-metiltiazol-4-il)metileno o

R¹ un grupo metilo, R² un grupo terc-butildimetilsililo, R³ un resto yoduro de trifenilfosfonio y X un resto (2-metiltiazol-4-il)metileno.

Por la primera renuncia, se exceptúan aquellos compuestos que han sido ya producidos por Schinzer *et al.* según otro proceso distinto del correspondiente a la invención (Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 y Angew. Chem. 1997, 109, No. 5, 543-544).

La segunda renuncia tiene en cuenta que por K.C. Nicolaou *et al.* en Nature, vol. 387, 1997, 268-272, fue mencionado el yoduro de (5R,3S)-[3-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-en-1-il]-trifenilfosfonio.

Para la ilustración más detallada de los sustituyentes presentes en los compuestos de la fórmula general C, R¹, R⁴, R⁶, R⁷, PG¹, PG² y PG³ son válidas las realizaciones expuestas anteriormente para los sustituyentes de la fórmula general C'.

De acuerdo con la invención, se prefieren aquellos compuestos de la fórmula general C, en los cuales

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un resto alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, un resto fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 restos, seleccionados del grupo de los sustituyentes halógeno, grupo hidroxil libre o grupo hidroxil protegido OPG⁴, alquilo C₁-C₄, azido, nitro, nitrilo y amino (NH₂), y/o

X representa un átomo de oxígeno y/o

el resto arilo que representa R⁶ y/o R⁷ representa un resto fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 restos, seleccionados del grupo de los sustituyentes halógeno, grupo hidroxil libre o grupo hidroxil protegido OPG⁵, CO₂H, CO₂-alquilo, alquilo C₁-C₄, azido, nitro, nitrilo, amino (NH₂), o un resto heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituidos opcionalmente con 1 a 2 restos alquilo C₁-C₄,

particularmente un sustituyente seleccionado del grupo 2-,3-furanilo, 2-,3-, 4-piridinilo, 2-,4-,5-tiazolilo, 2-,4- y 5-imidazolilo, que está sustituido opcionalmente con 1 ó 2 restos alquilo C₁-C₄, y/o

PG¹, PG² y PG³ se seleccionan del grupo de los sustituyentes metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, trimetilsililo, trietil-sililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo, bencilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, acetilo, propionilo, butirilo y benzoilo,

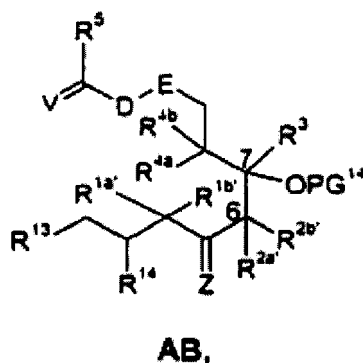
particularmente PG¹ es un resto terc-butildifenilsililo, terc-butildimetilsililo o triisopropilsililo y

particularmente PG² es un resto terc-butildimetilsililo, acetilo, benzoilo, bencilo, o tetrahidropirranilo.

Como grupos protectores PG⁴ y PG⁵ son apropiados todos los grupos protectores mencionados anteriormente para PG¹, PG² y PG³.

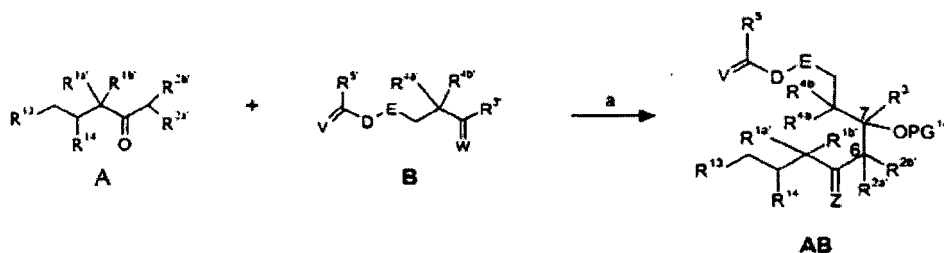
Producción de los fragmentos ABC y su ciclación para dar I:

Los fragmentos parciales de la fórmula general AB



donde $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{13} , R^{14} , D, E, V y Z tienen los significados ya mencionados y PG^{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, se obtienen, a partir de los fragmentos A y B descritos previamente según el proceso indicado en el Esquema 8.

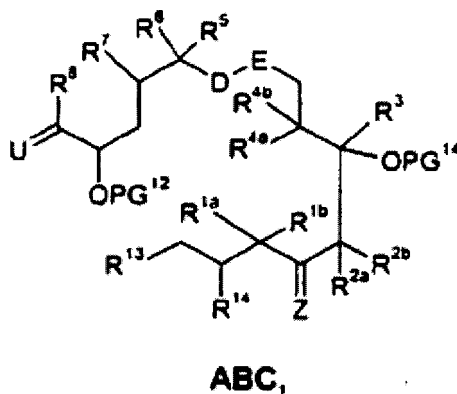
Esquema 8



Paso a ($A+B \rightarrow AB$)

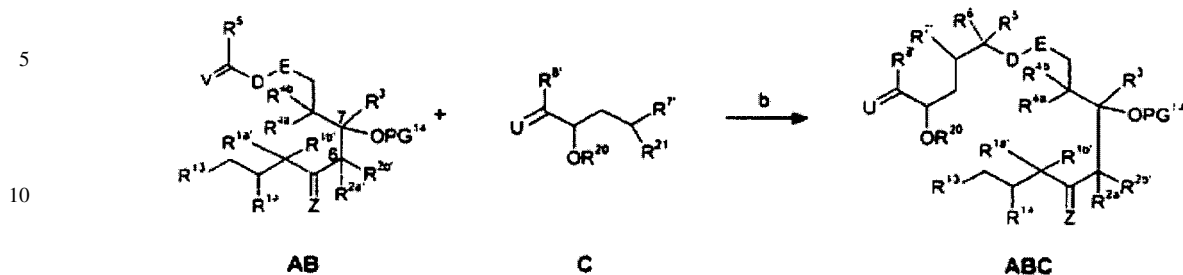
El compuesto B, donde W tiene el significado de un átomo de oxígeno y los grupos carbonilo adicionales eventualmente presentes están protegidos, se alquila con el enolato de un compuesto de carbonilo de la fórmula general A. El enolato se produce por la acción de bases fuertes como p. ej. diisopropilamido de litio o hexametil-disilazano de litio a temperaturas bajas.

Fragmentos parciales de la fórmula general ABC



donde $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{13} , R^{14} , D, E, U y Z tienen los significados ya indicados, se obtienen, a partir de los fragmentos AB y C descritos previamente según el proceso indicado en el Esquema 9.

Esquema 9



Paso b ($AB + C \rightarrow ABC$)

El compuesto C, en el cual R^{21} tiene el significado de una sal de Wittig y los grupos carbonilo adicionales eventualmente presentes están protegidos, se desprotoniza por una base apropiada como p. ej. n-butil-litio, diisopropilamido de litio, terc-butanolato de potasio, hexametildisilazida de sodio o litio y se trata con un compuesto AB, donde V tiene el significado de un átomo de oxígeno.

Paso c ($ABC \rightarrow I$)

Los compuestos ABC, en los cuales R^{13} representa un ácido carboxílico CO_2H y R^{20} un átomo de hidrógeno, se hacen reaccionar según los métodos conocidos por los expertos para la formación de macrólidos de gran tamaño para dar compuestos de la fórmula I, en los cuales Y tiene el significado de un átomo de oxígeno. Se prefiere el método descrito en "Reagents for Organic Synthesis, vol. 16, p. 353" con empleo de cloruro del ácido 2,4,6-triclorobenzoico y bases apropiadas como p. ej. trietil-amina, 4-dimetilaminopiridina e hidruro de sodio.

Paso d ($ABC \rightarrow I$)

Los compuestos ABC, en los cuales R^{13} representa un grupo CH_2OH y R^{20} un átomo de hidrógeno, pueden transformarse preferiblemente con empleo de trifenilfosfina y azodiésteres como por ejemplo dietiléster del ácido azodicarboxílico para dar compuestos de la fórmula I, en los cuales Y tiene el significado de dos átomos de hidrógeno.

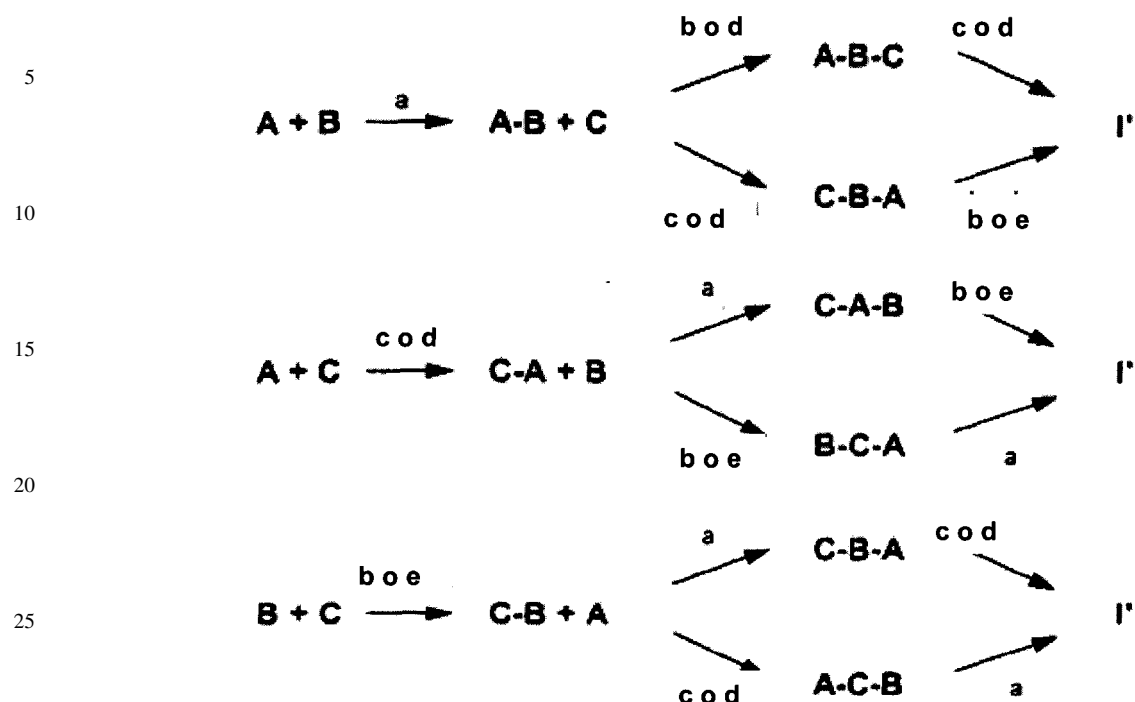
Los compuestos ABC, en los cuales R^{13} representa un grupo CH_2OSO_2 -alquilo o CH_2OSO_2 -arilo o CH_2OSO_2 -aralquilo y R^{20} un átomo de hidrógeno, pueden ciclarse después de desprotonización con bases apropiadas como por ejemplo hidruro de sodio, n-butil-litio, 4-dimetilaminopiridina, base de Hünig, alquilhexametildisilazanos para dar compuestos de la fórmula I, en los cuales Y tiene el significado de dos átomos de hidrógeno.

La funcionalización flexible de las unidades fundamentales A, B y C descritas garantiza también una secuencia de unión que se desvía del proceso descrito anteriormente, que conduce a las unidades fundamentales ABC. Estos procesos se representan en la Tabla siguiente:

Posibilidades de unión	Métodos de unión a hasta e	Condiciones previas
$A + B \rightarrow A-B$	a = aldol (véase el Esquema 8)	Z = W = oxígeno
$B + C \rightarrow B-C$	b = Wittig (análogamente al Esquema 9) e = McMurry	U = oxígeno y R^{21} sal de Wittig u óxido de fosfina o fosfonato U = V = oxígeno
$A + C \rightarrow A-C$	c = esterificación (p.ej. cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo/ 4-dimetilaminopiridina) d = eterificación (p.ej. Mitsunobu)	$R^{13} = CO_2R^{13b}$ o $COHal$ y $R^{20} =$ hidrógeno $R^{13} = CH_2OH$ y $R^{20} =$ hidrógeno o SO_2 -alquilo o SO_2 -arilo o SO_2 -aralquilo

Según estos procesos, pueden unirse las unidades fundamentales A, B y C, como se indica en el Esquema 10:

Esquema 10



Los grupos hidroxilo libres en I, A, B, C, AB, ABC pueden estar modificados además funcionalmente por eterificación o esterificación, y los grupos carbonilo libres por cetalización, formación de enol-éter o reducción.

La invención se refiere a todos los estereoisómeros de estos compuestos y a sus mezclas.

35 *Efectos biológicos y campos de aplicación de los nuevos derivados*

Los nuevos compuestos de la fórmula I son fármacos valiosos. Los mismos interaccionan con la tubulina, estabilizando los microtúbulos formados y son por tanto capaces de influir con especificidad de fase en la división celular. Esto se refiere sobre todo a las células neoplásicas de crecimiento rápido, cuyo crecimiento no se ve influido sensiblemente por mecanismos de regulación intercelulares. Los agentes activos de esta clase son apropiados en principio para el tratamiento de tumores malignos. Como campos de aplicación pueden mencionarse por ejemplo la terapia de carcinomas de ovario, estómago, colon, glándulas, mama, pulmones, cabeza y cuello, el melanoma maligno, y las leucemias linfocíticas y mielocíticas agudas. Los compuestos correspondientes a la invención son apropiados debido a sus propiedades principalmente para la terapia anti-angiogénesis así como para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como por ejemplo la psoriasis o la artritis. Para evitación de crecimientos celulares incontrolados así como para la mejor compatibilidad de los implantes médicos aquéllos pueden implantarse inicialmente o introducirse en los materiales polímeros empleados hasta ahora. Los compuestos correspondientes a la invención pueden emplearse por sí solos o para la obtención de efectos aditivos o sinérgicos en combinación con otros principios y clases de sustancias utilizables en la terapia de los tumores.

50 Como ejemplos puede mencionarse la combinación con

- complejos de platino como p. ej. cisplatino, carboplatino,
- sustancias de intercalación p. ej. de la clase de las antraciclinas como p. ej. doxorubicina o de la clase de los antrapirazoles como p. ej. CI-941,
- sustancias que interaccionan con la tubulina p. ej. de la clase de los alcaloides de la vinca, p. ej. vincristina, vinblastina o de la clase de los taxanos como p. ej. taxol, taxotere o de la clase de los macrólidos como p. ej. rizoxina u otros compuestos como p. ej. colchicina, combretastatina A-4,
- inhibidores de las DNA-topoisomerasas como p. ej. camptotecina, etoposido, topotecán, teniposido,
- antimetabolitos de folato o pirimidina como p. ej. lometrexol, gemcitubina,
- compuestos que alquilan el DNA como p. ej. adozelesina, distamizina A,
- inhibidores de factores de crecimiento (p. ej. de PDGF, EGF, TGFb, EGF) como p. ej. somatostatina, suramina, antagonistas de la bombesina,

- inhibidores de la proteína tirosina-quinasa o de las proteína-quinasas A o C como p. ej. erbstatina, genisteína, estaurosporina, limofosina, 8-CI-cAMP,
- antihormonas de la clase de los antigestágenos, como p. ej. mifepristón, onapristón, o de la clase de los antiestrógenos como p. ej. tamoxifeno o de la clase de los antiandrógenos como p. ej. acetato de ciproterona,
- compuestos inhibidores de las metástasis, p. ej. de la clase de los eicosanoides como p. ej. PGI₂, PGE₁, 6-oxo-PGE₁ así como sus derivados estables (p. ej. iloprost, cicaprost, y misoprostol),
- inhibidores de proteínas RAS oncogénicas, que influyen en la transducción de señales mitóticas como por ejemplo inhibidores de la farnesil-protein-transferasa,
- anticuerpos naturales u obtenidos por síntesis, que están dirigidos contra factores o sus receptores que promueven el crecimiento de tumores, como por ejemplo el anticuerpo erbB2.

La invención se refiere también a medicamentos basados en los compuestos de la fórmula general I farmacéuticamente compatibles, es decir no tóxicos en las dosis empleadas, opcionalmente junto con los adyuvantes y vehículos habituales.

Los compuestos correspondientes a la invención pueden transformarse por métodos de galénica conocidos en sí mismos para obtener preparaciones farmacéuticas para la aplicación enteral, percutánea, parenteral o local. Los mismos pueden administrarse en forma de tabletas, grageas, cápsulas de gel, granulados, supositorios, implantes, soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o aceitosas estériles inyectables, pomadas, cremas y geles.

El o los agentes activos pueden mezclarse en este contexto con los adyuvantes habituales en galénica como p. ej. goma arábica, talco, almidón, manita, metilcelulosa, lactosa, agentes tensioactivos como Tweens o Myrj, estearato de magnesio, vehículos acuosos o no acuosos, derivados de parafina, agentes humectantes, dispersantes, emulsionantes y conservantes, y agentes aromáticos para la corrección del sabor (p. ej. aceites esenciales).

La invención se refiere por tanto también a formulaciones farmacéuticas, que contienen como agente activo al menos un compuesto correspondiente a la invención. Una unidad de dosificación contiene aproximadamente 0,1-100 mg de agente o agentes activos. La dosificación de los compuestos correspondientes a la invención está comprendida en el caso del hombre entre aproximadamente 0,1 y 1000 mg por día.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustración adicional de la invención, sin que la misma deba considerarse limitada por ellos:

Producción de las unidades fundamentales de la fórmula general A a partir de pantolactona o a partir de dialquilésteres de ácido malónico

Ejemplo 1

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahidropiran-2(RS)-iloxi)-4,4-dimetilciclopentano

La solución de 74,1 g (569 mmol) D-(-)-pantolactona en 1 l de diclorometano anhidro se trata en una atmósfera de argón seco con 102 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano, 2 g de sal de piridinio del ácido p-toluenosulfónico y se agita 16 horas a 23°C. Se vierte en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente, se cromatografía el residuo en aprox. 5 kg de gel de sílice fino con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 119,6 g (558 mmol, 98%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46-1,91 (6H), 3,50-3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

Ejemplo 2

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hidroxi-3-(tetrahidropiran-2(RS)-iloxi)-4,4-dimetilciclopentano

La solución de 117,5 g (548 mmol) del compuesto producido según el Ejemplo 1 en 2,4 l de tolueno anhidro se enfría en atmósfera de argón seco a -70°C, se trata en el transcurso de 1 hora con 540 ml de una solución 1,2 molar de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno y se agita durante 3 horas más a -70°C. Se deja calentar hasta -20°, se trata con solución saturada de cloruro de amonio, con agua y se separan las sales de aluminio precipitadas por filtración a través de Celita. El filtrado se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Se aíslan, después de filtración y eliminación del disolvente, 111,4 g (515 mmol, 94%) del compuesto del título como aceite incoloro, que se trata posteriormente sin purificación.

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 y 808 cm⁻¹.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 3

(3S)-2,2-Dimetil-3-(tetrahidropiran-2(R)-iloxi)-pent-4-en-1-ol y (3S)-2,2-dimetil-3-(tetrahidropiran-2(S)-iloxi)-pent-4-en-1-ol

La suspensión de 295 g de bromuro de metil-trifenilfosfonio en 2,5 l de tetrahidrofurano anhidro se trata en atmósfera de argón seco a -60°C con 313 ml de una solución 2,4 molar de n-butil-litio en n-hexano, se deja calentar a 23°C, se agita posteriormente durante 1 hora y se enfría a 0°C. Se trata con la solución de 66,2 g (306 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 2 en 250 ml de tetrahidrofurano, se deja calentar a 23°C y se agita durante 18 horas. Se vierte en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae varias veces con diclorometano y se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente, se cromatografía el residuo en aprox. 5 l de gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 36,5 g (170 mmol, 56%) del isómero de THP apolar y 14,4 g (67,3 mmol, 22%) del isómero de THP polar del compuesto del título, y 7,2 g (33,3 mmol; 11%) del material de partida, en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, isómero apolar): δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,42-1,58 (4H), 1,63-1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, isómero polar): δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42-1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12-5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

Ejemplo 4

(3S)-1-(terc-Butildifenilsililoxi)-2,2-dimetil-pentan-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-4-eno

La solución de 59,3 g (277 mmol) de la mezcla de isómeros de THP producida según el Ejemplo 3 en 1000 ml de dimetilformamida anhidra se trata en una atmósfera de argón seco con 28 g de imidazol, 85 ml de terc-butildifenilclorosilano y se agita 16 horas a 23°C. Se vierte en agua, se extrae varias veces con diclorometano, se lavan los extractos orgánicos reunidos con agua y se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 106,7 g (236 mmol, 85%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34-1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,60-7,73 (4H) ppm.

Ejemplo 5

(3S)-1-(terc-Butildifenilsililoxi)-2,2-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pentan-5-ol

La solución de 3,09 g (6,83 mmol) del compuesto producido según el Ejemplo 4 en 82 ml de tetrahidrofurano se trata en una atmósfera de argón seco a 23°C con 13,1 ml de una solución 1 molar de borano en tetrahidrofurano y se deja reaccionar durante 1 hora. A continuación se trata bajo enfriamiento con hielo con 16,4 ml de una solución de hidróxido de sodio al 5% y 8,2 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30%, y se agita durante 30 minutos más. Se vierte en agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con agua, con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 1,78 g (3,78 mmol, 55%) del compuesto del título como mezcla separable por cromatografía de ambos epímeros de THP y 0,44 g (1,14 mmol, 17%) del compuesto del título del Ejemplo 6 en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃), isómero de THP apolar: δ = 0,80 (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18-1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90-4,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31-7,50 (6H), 7,58-7,73 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), isómero de THP polar: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36-1,60 (4H), 1,62-1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62-3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,61-7,73 (4H) ppm.

Ejemplo 6

(3S)-1-(terc-Butildifenilsililoxi)-2,2-dimetil-pentan-3,5-diol

La solución de 570 mg (1,55 mmol) del compuesto producido según el Ejemplo 12 se trata análogamente al Ejemplo 5 y se aíslan, después de acabado, y purificación 410 mg (1,06 mmol, 68%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56-1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78-3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,61-7,71 (4H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 7

Variante I

5 *4(S)-[2-Metil-1-(terc-butildimetilsililoxi)-prop-2-il]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano*

La solución de 100 mg (0,212 mmol) de los compuestos producidos según el Ejemplo 5 en 2,6 ml de acetona anhidra se trata en una atmósfera de argón seco con 78,9 mg de sulfato de cobre(II), una punta de espátula de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita 16 horas a 23°C. Se trata con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae varias veces con etiléter, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 24 mg (56 µmol, 27%) del compuesto del título como aceite incoloro.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,91-4,03 (2H), 7,31-7,48 (6H), 7,61-7,74 (4H) ppm.

Variante II

20 320 mg (0,88 mmol) del compuesto producido según el Ejemplo 6 se tratan análogamente al Ejemplo 7; variante I y se aíslan, después de acabado, y purificación 234 mg (0,548 mmol, 62%) del compuesto del título.

Variante III

25 La solución de 5,60 g (14,5 mmol) del compuesto producido según el Ejemplo 6 en 250 ml de diclorometano anhidro se trata en una atmósfera de argón seco con 10 ml de 2,2-dimetoxipropano, 145 mg de ácido canfo-10-sulfónico y se agita 6 horas a 23°C. Se trata con tri-etilamina, se diluye con acetato de etilo, se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice fino con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 30 5,52 g (12,9 mmol, 89%) del compuesto del título como aceite incoloro.

Ejemplo 8

35 *(4S)-4-(2-Metil-1-hidroxi-prop-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano*

La solución de 5,6 g (13,1 mmol) del compuesto producido según el Ejemplo 7 en 75 ml de tetrahydrofurano anhidro se trata en una atmósfera de argón seco con 39 ml de una solución 1 molar de fluoruro de tetrabutylamonio en tetrahydrofurano y se calienta 16 horas a 50°C. Se trata con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación de disolvente se purifica por cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 2,43 g (12,9 mmol, 99%) del compuesto del título como aceite incoloro.

45 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

Ejemplo 9

50 *(4S)-4-(2-Metil-1-oxo-prop-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano*

La solución de 0,13 ml de cloruro de oxalilo en 5,7 ml de diclorometano anhidro se enfría en una atmósfera de argón seco a -70°C, se trata con 0,21 ml de dimetilsulfóxido, con la solución de 200 mg (1,06 mmol) del compuesto producido según el Ejemplo 8 en 5,7 ml de diclorometano anhidro y se agita durante 0,5 horas. A continuación se trata con 0,65 ml de trietilamina, se deja reaccionar durante 1 hora a -30°C y se trata con n-hexano y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se extrae la fase acuosa varias veces más con n-hexano, se lavan los extractos orgánicos reunidos con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se trata sin purificación ulterior.

Ejemplo 10

60 *(4S)-4-(2-Metil-3(RS)-hidroxi-pent-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano*

La solución de 900 mg (4,83 mmol) del compuesto producido según el Ejemplo 9 en 14 ml de dietiléter anhidro se trata en una atmósfera de argón seco a 0°C con 2,42 ml de una solución 2,4 molar de bromuro de etilmagnesio en dietiléter, se deja calentar a 23°C y se agita durante 16 horas. Se trata con solución saturada de cloruro de amonio, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 321 mg (1,48 mmol, 31%) de los epímeros polares 3R o 3S del compuesto del título, 542 mg (2,51

ES 2 290 993 T3

mmol, 52%) de los epímeros polares 3S o 3R del compuesto del título y 77 mg del compuesto del título descrito en el Ejemplo 8, en todos los casos como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) isómero apolar: δ = 0,86 (3H), 0,89 (3H), 1,03 (3H), 1,25-1,37 (2H), 1,37 (3H), 1,46 (3H), 1,49 (1H), 1,84 (1H), 3,35 (1H), 3,55 (1H), 3,81-4,02 (3H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) isómero polar: δ = 0,72 (3H), 0,91 (3H), 0,99 (3H), 1,25-1,44 (2H), 1,38 (3H), 1,43-1,60 (1H), 1,49 (3H), 1,76 (1H), 3,39 (1H), 3,63 (1H), 3,79-4,03 (3H) ppm.

Ejemplo 11

(4S)-4-(2-Metil-3-oxo-pent-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La solución de 850 mg (3,93 mmol) de una mezcla de los compuestos producidos según el Ejemplo 10 en 63 ml de diclorometano anhidro se trata con tamiz molecular (4A, aprox. 80 bolas), 690 mg de N-metilmorfolino-N-óxido, 70 mg de per-rutenato de tetrapropilamonio y se agita 16 horas a 23°C en una atmósfera de argón seco. Se concentra y se purifica el producto bruto obtenido por cromatografía en aprox. 200 ml de gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 728 mg (3,39 mmol, 86%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,11 (3H), 1,31 (1H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,52 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H) y 4,05 (1H) ppm.

Ejemplo 12

(3S)-1-(terc-Butildifenilsililo)-2,2-dimetil-3-hidroxi-pent-4-eno

La solución de 106,7 g (236 mmol) del compuesto producido según el Ejemplo 4 en 1,5 ml de etanol anhidro se trata en una atmósfera de argón seco con 5,9 g de p-toluenosulfonato de piridinio y se calienta 6 horas a 50°C. Después de eliminación del disolvente, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice fino con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 82,6 g (224 mmol, 95%) del compuesto del título como aceite incoloro, en el cual están contenidos adicionalmente aprox. 5 g de etoxi-tetrahidropirano.

¹H-NMR (CDCl₃) de una muestra analítica: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,63-7,73 (4H) ppm.

Ejemplo 13

(4S)-4-((2RS)-3-Metil-2-hidroxi-prop-3-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 10 se tratan 450 mg (2,42 mmol) del compuesto producido según el Ejemplo 9 con empleo de bromuro de metilmagnesio. Después de acabado y purificación, se aíslan 431 mg (2,13 mmol, 88%) de una mezcla separable por cromatografía de los compuestos epímeros del título como aceite incoloro.

Ejemplo 14

(4S)-4-(3-Metil-2-oxo-prop-3-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 11 se tratan 420 mg (2,08 mmol) de los compuestos producidos según el Ejemplo 13. Después de acabado y purificación se aíslan 388 mg (1,94 mmol, 93%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (3H), 1,12 (3H), 1,33 (3H), 1,35 (1H), 1,42 (3H), 1,63 (1H), 2,17 (3H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,04 (1H) ppm.

Ejemplo 15

(4S)-4-((3RS)-2-Metil-3-hidroxi-hex-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 10 se tratan 450 mg (2,42 mmol) del compuesto producido según el Ejemplo 9 con empleo de bromuro de n-propilmagnesio. Después de acabado y purificación se aíslan en total 244 mg (1,06 mmol, 44%) de una mezcla separable de los compuestos epímeros del título y 191 mg del compuesto del título descrito en el Ejemplo 8, en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) isómero apolar: δ = 0,87 (3H), 0,89 (3H), 0,94 (3H), 1,25-1,52 (4H), 1,38 (3H), 1,45 (3H), 1,66 (1H), 1,85 (1H), 3,46 (1H), 3,80-4,02 (4H) ppm.

ES 2 290 993 T3

¹H-NMR (CDCl₃) isómero polar: δ = 0,73 (3H), 0,92 (3H), 0,95 (3H), 1,19-1,84 (6H), 1,37 (3H), 1,49 (3H), 3,49 (1H), 3,60 (1H), 3,80-4,03 (3H) ppm.

Ejemplo 16

(4S)-4-(2-Metil-3-oxo-hex-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 11 se tratan 230 mg (1,00 mmol) de los compuestos obtenidos según el Ejemplo 15. Después de acabado y purificación, se aíslan 185 mg (0,81 mmol, 81%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22-1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,48-1,71 (3H), 2,46 (2H), 3,83 (1H), 3,96 (1H), 4,04 (1H) ppm.

Ejemplo 17

(4R)-4-(2-Metil-3-oxo-pent-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Partiendo de L-(+)-pantolactona, análogamente a los procesos descritos en los Ejemplos 1 a 9 y 12, se obtiene el compuesto del título pasando en cada caso por los escalones enantiómeros intermedios.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,24-1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,61 (1H), 2,50 (2H), 3,84 (1H), 3,95 (1H), 4,03 (1H) ppm.

Ejemplo 18

(4R)-4-(3-Metil-2-oxo-prop-3-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Partiendo de L-(+)-pantolactona, análogamente a los procesos descritos en los Ejemplos 1 a 9 y 12 a 14, se obtiene el compuesto del título pasando en cada caso por los escalones enantiómeros intermedios.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,30-1,39 (1H), 1,33 (3H), 1,43 (3H), 1,62 (1H), 2,17 (3H), 3,86 (1H), 3,96 (1H), 4,03 (1H) ppm.

Ejemplo 19

(4R)-4-(2-Metil-3-oxo-hex-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Partiendo de L-(+)-pantolactona se obtiene, análogamente a los procesos descritos en los Ejemplos 1 a 9, 12, 15 y 16, el compuesto del título pasando por los escalones intermedios enantiómeros en cada caso.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22-1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,41 (3H), 1,48-1,72 (3H), 2,47 (2H), 3,84 (1H), 3,96 (1H), 4,05 (1H) ppm.

Ejemplo 20

(2S,4S)-2-(2-Cianofenil)-4-[2-metil-1-(terc-butildifenil-ililoxi)-prop-2-il]-[1,3]dioxano

La solución de 1,00 g (2,59 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 6 en 50 ml de benceno se trata con 850 mg de 2-cianobenzaldehído, con una punta de espátula de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se calienta a reflujo durante 16 horas en el separador de agua en una atmósfera de argón seco. Se trata con 0,5 ml de trietilamina, se diluye con acetato de etilo, se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice fino con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 1,22 g (2,44 mmol, 94%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,99 (6H), 1,05 (9H), 1,47 (1H), 1,98 (1H), 3,34 (1H), 3,63 (1H), 3,96-4,09 (2H), 4,31 (1H), 5,75 (1H), 7,17 (2H), 7,24-7,51 (5H), 7,51-7,74 (7H) ppm.

Ejemplo 21

(2S,4S)-2-(2-Cianofenil)-4-(2-metil-1-hidroxi-prop-2-il)-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 8, se tratan 1,22 g (2,44 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20 y se aíslan, después de acabado y purificación, 593 mg (2,27 mmol, 93%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,97 (3H), 1,51 (1H), 2,01 (1H), 2,42 (1H), 3,31 (1H), 3,72 (1H), 3,97 (1H), 4,02 (1H), 4,39 (1H), 5,78 (1H), 7,46 (1H), 7,63 (1H), 7,69 (1H), 7,75 (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 22

(2S,4S)-2-(2-Cianofenil)-4-(2-metil-1-oxo-prop-2-il)-[1,3]dioxano

- 5 Análogamente al Ejemplo 9, se tratan 570 mg (2,18 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 21 y se aíslan, después de acabado, 780 mg del compuesto del título como aceite amarillo, que se trata ulteriormente sin purificación.

Ejemplo 23

10 *(2S,4S)-2-(2-Cianofenil)-4-((3RS)-2-metil-3-hidroxi-pent-2-il)-[1,3]dioxano*

Análogamente al Ejemplo 10 se tratan 780 mg (max. 2,18 mmol) del producto bruto obtenido según el Ejemplo 22 y se aíslan, después de acabado y purificación, 468 mg (1,62 mmol, 74%) de los compuestos epímeros del título como aceite incoloro.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,81-1,09 (9H), 1,22-1,43 (1H), 1,43-1,70 (2H), 2,04 (1H), 2,35 (0,55H), 2,89 (0,45H), 3,41-3,59 (1H), 3,89-4,13 (2H), 4,36 (1H), 5,78 (0,45H), 5,81 (0,55H), 7,45 (1H), 7,54-7,78 (3H) ppm.

Ejemplo 24

20 *(2S,4S)-2-(2-Cianofenil)-4-(2-metil-3-oxo-pent-2-il)-[1,3]dioxano*

Análogamente al Ejemplo 11, se tratan 463 mg (1,60 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 23 y se aíslan, después de acabado, y purificación 420 mg (1,46 mmol, 91%) del compuesto del título como aceite incoloro.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,19 (3H), 1,24 (3H), 1,49 (1H), 1,92 (1H), 2,56 (2H), 4,03 (1H), 4,16 (1H), 4,32 (1H), 5,68 (1H), 7,44 (1H), 7,60 (1H), 7,64-7,72 (2H) ppm.

Ejemplo 25

30 *(4S,2S)-4-[2-Metil-1-(terc-butildifenilsililoxi)-prop-2-il]-2-fenil-[1,3]dioxano*

Análogamente al Ejemplo 20, se tratan 1,00 g (2,59 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 6 en 50 ml de tolueno con empleo de benzaldehído y se aíslan, después de acabado, y purificación 1,2 g (2,53 mmol, 98%) del compuesto del título como aceite incoloro.

- 35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (3H), 1,00 (3H), 1,07 (9H), 1,43 (1H), 1,92 (1H), 3,30 (1H), 3,72 (1H), 3,95 (1H), 4,00 (1H), 4,30 (1H), 5,53 (1H), 7,18 (2H), 7,29-7,49 (9H), 7,61 (2H), 7,67 (2H) ppm.

Ejemplo 26

(4S,2S)-4-(2-Metil-1-hidroxi-prop-2-il)-2-fenil[1,3]dioxano

- 45 Análogamente al Ejemplo 8 se tratan 1,20 g (2,53 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 25 y se aíslan, después de acabado, y purificación 518 mg (2,19 mmol, 87%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (6H), 1,49 (1H), 2,00 (1H), 2,49 (1H), 3,46 (1H), 3,62 (1H), 3,81 (1H), 3,98 (1H), 4,33 (1H), 5,51 (1H), 7,30-7,41 83H), 7,41-7,51 (2H) PPM.

Ejemplo 27

(2S,4S)-4-(2-Metil-1-oxo-prop-2-il)-2-fenil-[1,3]dioxano

- 55 Análogamente al Ejemplo 9 se tratan 500 mg (2,12 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 26 y se aíslan, después de acabado, 715 mg del compuesto del título como aceite amarillo, que se trata ulteriormente sin purificación.

Ejemplo 28

(2S,4S)-4-((3RS)-2-Metil-3-hidroxi-pent-2-il)-2-fenil-[1,3]dioxano

- 60 Análogamente al Ejemplo 10 se tratan 715 mg (max. 2,12 mmol) del producto bruto obtenido según el Ejemplo 27 y se aíslan, después de acabado, y purificación 440 mg (1,66 mmol, 79%) de los compuestos epímeros del título como aceite incoloro.

- 65 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,80-1,10 (9H), 1,23-1,42 (1H), 1,42-1,70 (2H), 1,90-2,16 (1H), 2,92 (0,6H), 3,07 (0,4H), 3,40-3,53 (1H), 3,86 (1H), 3,98 (1H), 4,32 (1H), 5,49 (0,4H), 5,55 (0,6H), 7,28-7,40 (3H), 7,40-7,51 (2H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 29

(2S,4S)-4-(2-Metil-3-oxo-pent-2-il)-2-fenil-[1,3]dioxano

- 5 Análogamente al Ejemplo 11 se tratan 435 mg (1,65 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 28 y se aíslan, después de acabado, y purificación 410 mg (1,56 mmol, 95%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,17 (3H), 1,23 (3H), 1,44 (1H), 1,84 (1H), 2,58 (2H), 3,97 (1H), 4,06 (1H), 4,30 (1H), 5,50 (1H), 7,28-7,49 (5H) ppm.

10 Ejemplo 30

(4S)-4-[2-Metil-1-(terc-butildifenilsililo)-prop-2-il]-2,2-pentameten-[1,3]dioxano

- 15 Análogamente al Ejemplo 20 se tratan 1,00 g (2,59 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 6 en 50 ml de tolueno con utilización de ciclohexanona y se aíslan, después de acabado, y purificación 1,09 g (2,34 mmol, 90%) del compuesto del título como aceite incoloro.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,84 (3H), 0,89 (3H), 0,97-1,10 (10H), 1,20-1,64 (9H), 1,71 (1H), 2,13 (1H), 3,33 (1H), 3,56 (1H), 3,81 (1H), 3,89 (1H), 3,99 (1H), 7,32-7,49 (6H), 7,60-7,74 (4H) ppm.

Ejemplo 31

(4S)-4-(2-Metil-1-hidroxi-prop-2-il)-2,2-pentameten-[1,3]dioxano

- 25 Análogamente al Ejemplo 8 se tratan 1,09 g (2,34 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 30 y se aíslan, después de acabado, y purificación 470 mg (2,06 mmol, 88%) del compuesto del título como aceite incoloro.

30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 0,94 (3H), 1,24-1,71 (10H), 1,81 (1H), 2,18 (1H), 3,09 (1H), 3,39 (1H), 3,60 (1H), 3,80 (1H), 3,87 (1H), 4,02 (1H) ppm.

Ejemplo 32

(4S)-4-(2-Metil-1-oxo-prop-2-il)-2,2-pentameten-[1,3]-dioxano

- 35 Análogamente al Ejemplo 9 se tratan 450 mg (1,97 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 31 y se aíslan, después de acabado, 678 mg del compuesto del título como aceite amarillo, que se trata ulteriormente sin purificación.

Ejemplo 33

40 *(4S)-4-(2-Metil-3-hidroxi-pent-2-il)-2,2-pentameten-[1,3]dioxano*

Análogamente al Ejemplo 10 se tratan 678 mg (máx. 1,97 mmol) del producto bruto obtenido según el Ejemplo 32 y se aíslan, después de acabado, y purificación 391 mg (1,54 mmol, 77%) de los compuestos epímeros del título como aceite incoloro.

45 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,70-1,08 (9H), 1,23-1,98 (13H), 2,01-2,13 (1H), 3,37-3,50 (1H), 3,61 (0,5H), 3,80-4,06 (3,5H) ppm.

Ejemplo 34

50 *(4S)-(2-Metil-3-oxo-pent-2-il)-2,2-pentameten-[1,3]dioxano*

Análogamente al Ejemplo 11 se tratan 386 mg (1,51 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 33 y se aíslan, después de acabado, y purificación 376 mg (1,48 mmol, 98%) del compuesto del título como aceite incoloro.

55 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,01 (3H), 1,09 (3H), 1,17 (3H), 1,22-1,38 (3H), 1,40-1,72 (8H), 2,15 (1H), 2,57 (2H), 3,81 (1H), 3,92-4,07 (2H) ppm.

Ejemplo 35

60 *(4S)-4-[2-Metil-1-(terc-butildifenilsililo)-prop-2-il]-2,2-tetrameten-[1,3]dioxano*

Análogamente al Ejemplo 20, se tratan 1,00 g (2,59 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 6 en 50 ml de tolueno con empleo de ciclopentanona y se aíslan, después de acabado, y purificación 997 mg (2,20 mmol, 85%) del compuesto del título como aceite incoloro.

65 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,84 (3H), 0,88 (3H), 0,99-1,10 (10H), 1,30 (1H), 1,50-1,99 (8H), 3,23 (1H), 3,60 (1H), 3,80-3,98 (3H), 7,31-7,49 (6H), 7,61-7,73 (4H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 36

(4S)-4-(2-Metil-1-hidroxi-prop-2-il)-2,2-tetrametilen-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 8 se tratan 997 mg (2,20 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 35 y se aíslan, después de acabado, y purificación 415 mg (1,94 mmol, 88%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90 (6H), 1,36 (1H), 1,53-2,02 (9H), 2,93 (1H), 3,39 (1H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

Ejemplo 37

(4S)-4-(2-Metil-1-oxo-prop-2-il)-2,2-tetrametilen-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 9 se tratan 400 mg (1,87 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 36 y se aíslan, después de acabado, 611 mg del compuesto del título como aceite amarillo, que se trata ulteriormente sin purificación adicional.

Ejemplo 38

(4S)-4-(2-Metil-3-hidroxi-pent-2-il)-2,2-tetrametilen-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 10 se tratan 611 mg (máx. 1,87 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 37 y se aíslan, después de acabado, y purificación 353 mg (1,46 mmol, 78%) de los compuestos epímeros del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,71-1,09 (9H), 1,20-1,44 (2H), 1,44-1,78 (5H), 1,78-2,02 (5H), 3,32-3,44 (1H), 3,51-3,60 (1H), 3,76 (1H), 3,80-4,02 (2H) ppm.

Ejemplo 39

(4S)-4-(2-Metil-3-oxo-pent-2-il)-2,2-tetrametilen-[1,3]-dioxano

Análogamente al Ejemplo 11 se tratan 348 mg (1,44 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 38 y se aíslan, después de acabado, y purificación 332 mg (1,38 mmol, 96%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (1H), 1,50-2,00 (9H), 2,52 (2H), 3,84 (1H), 3,88-3,99 (2H) ppm.

Ejemplo 40

1,1-Ciclobutanodimetanol

A una solución de 20 g (99,9 mmol) de dietiléster del ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden gota a gota a 0°C 170 ml de una solución 1,2 molar de hidruro de diisobutilaluminio. Se deja durante 1 hora a 0°C con agitación y se añaden luego 30 ml de agua. Se filtra a través de Celita. El filtrado se seca con sulfato de sodio y se concentra a vacío. El producto bruto obtenido (9,9 g, 85,2 mmol, 85%) se emplea sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Ejemplo 41

1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobutanometanol

A una suspensión de 3,4 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite) en 35 ml de tetrahidrofurano absoluto se añade a 0°C una solución de 9,9 g (85 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 40 en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se deja en agitación durante 30 minutos y se añade luego una solución de 12,8 g de cloruro de *tert*-butil-dimetilsililo en 50 ml de tetrahidrofurano. Se continúa la agitación durante 1 hora a 25°C y se vierte luego la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 13,5 g (58,6 mmol, 69%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,70-2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 42

1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobutanocarbaldehído

- 5 Se disuelven 8 ml de cloruro de oxalilo en 100 ml de diclorometano. Se enfría a -78°C y se añaden 13 ml de dimetilsulfóxido. Se deja en agitación durante 3 minutos y se añade luego una solución de 13,5 g (58,6 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 41 en 80 ml de diclorometano. Después de 15 minutos adicionales de agitación se añaden gota a gota 58 ml de trietilamina. A continuación se deja calentar a 0°C . Se vierte luego la mezcla de reacción sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Después de cromatografía del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla hexano/acetato de etilo se obtienen 7,7 g (33,7 mmol, 58%) del compuesto del título.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,70$ s (1H), 3,83 s (2H), 2,20-2,30 m (2H), 1,85-2,00 m (4H), 0,90 s (9H), 0,03 s (6H) ppm.

Ejemplo 43

- 20 *[1R-[1 α (R*),2 β]]-2-Fenilciclohexil-3-[1-[[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobutil]-3-hidroxipropanoato (A) y [1R-[1 α (S*),2 β]]-2-Fenilciclohexil-3-[1-[[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobutil]-3-hidroxipropanoato (B)*

- 25 A partir de 7,2 ml de diisopropilamina y butil-litio (32 ml de una solución 1,6 molar en hexano) se obtiene en tetrahydrofurano absoluto diisopropilamiduro de litio. Se añade luego a -78°C una solución de 11,2 g de acetato de (1R-trans)-2-fenilciclohexilo en 100 ml de tetrahydrofurano absoluto y se deja en agitación 30 minutos a esta temperatura. A continuación se añade una solución de 7,7 g (33,7 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 42 en 50 ml de tetrahydrofurano. Se deja durante 1,5 horas a -78°C en agitación y se vierte luego la mezcla de reacción sobre solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Después de cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo, se obtienen 6,34 g (14,2 mmol, 42%) del compuesto del título A y 4,22 g (9,4 mmol, 28%) del compuesto del título B.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = 0,04$ (6H), 0,98 (9H), 2,69 (1H), 3,08 (1H), 3,60 (1H), 3,67 (1H), 3,78-3,84 (1H), 4,97 (1H), 7,15-7,30 (5H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: $\delta = 0,03$ (6H), 0,90 (9H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,56 (2H), 3,68-3,72 (1H), 4,99 (1H), 7,18-7,30m (5H) ppm.

Ejemplo 44

(S)-1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobutil]-1,3-propanodiol

- 45 A una solución de 1 g (2,24 mmol) del compuesto A obtenido según el Ejemplo 43 en 10 ml de tolueno absoluto se añaden gota a gota a 0°C 4 ml de una solución 1,2 molar de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno. Se deja en agitación durante 1,5 horas a 0°C y se añaden luego 5 ml de agua. Se filtra a través de Celita. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se obtienen después de cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo 370 mg (1,35 mmol, 60%) del compuesto del título.

50 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,05$ (6H), 0,90 (9H), 1,55-1,60 (2H), 1,80 (2H), 1,90 (3H), 2,10 (1H), 3,75 (1H), 3,85-3,95 (4H) ppm.

Ejemplo 45

(S)-2,2-Dimetil-4-[1-[[[dimetil(1,1-dimetiletil)etil]-oxi]metil]ciclobutil]-1,3-dioxano

- 60 370 mg (1,35 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 44 se disuelven en 10 ml de acetona. Se añade una punta de espátula de ácido p-toluenosulfónico y se deja durante 2 horas en agitación a 25°C . A continuación se vierte la mezcla de reacción sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Después de cromatografía en columna sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo se obtienen 338 mg (1,07 mmol, 79%) del compuesto del título.

65 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,03$ (6H), 0,88 (9H), 1,38 (3H), 1,42 (3H), 1,50-1,80 (4H), 2,00 (1H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,85-4,00 (3H) ppm.

Ejemplo 46

(R)-1-[1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]-ciclobutil]-1,3-propanodiol

5 Análogamente al Ejemplo 44 se tratan 700 mg (1,57 mmol) del compuesto B obtenido según el Ejemplo 43 y se aíslan, después de acabado, y purificación 250 mg (0,91 mmol, 58%) del compuesto del título.

El espectro ¹H-NMR es congruente con el descrito en el Ejemplo 44.

10 Ejemplo 47

(R)-2-Dimetil-4-[1-[[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-metil]ciclobutil]-1,3-dioxano

15 Análogamente al Ejemplo 45 se tratan 250 mg (0,91 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 46 y se aíslan, después de acabado, y purificación 228 mg (0,72 mmol, 60%)m del compuesto del título.

El espectro ¹H-NMR es congruente con el descrito en el Ejemplo 45.

Ejemplo 48

20 *1-[1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobutil]-1,3-propanodiol*

Análogamente al Ejemplo 44 se tratan 500 mg (1,12 mmol) de una mezcla de los compuestos A y B obtenidos según el Ejemplo 43 y se aíslan, después de acabado y purificación 190 mg (0,69 mmol, 62%) del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con el descrito en el Ejemplo 44.

25 Ejemplo 49

2,2-Dimetil-4-[1-[[[dimetil-(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-metil]ciclobutil]-1,3-dioxano

30 Análogamente al Ejemplo 45 se tratan 190 mg (0,69 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 48 y se aíslan después de acabado y purificación 171 mg (0,54 mmol, 79%) del compuesto del título.

El espectro ¹H-NMR es congruente con el descrito en el Ejemplo 45.

35 Ejemplo 50

3-[1-[[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobutil]-3-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]propanoato de [1R-[1α(3S),2β]]-2-fenilciclohexilo*

40 Análogamente al Ejemplo 1 se tratan 460 mg (1,03 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 43 y se aíslan después de acabado y purificación 398 mg (0,75 mmol, 73%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (6H), 0,89 (9H), 1,24-1,97 (19H), 2,15-2,27 (3H), 2,66 (1H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,52 (1H), 4,87 (1H), 7,09-7,27 (5H) ppm.

45 Ejemplo 51

Ácido (S)-3-[1-[[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-metil]ciclobutil]-3-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]prop-anoico

50 420 mg (3,75 mmol) de terc-butilato de potasio se suspenden en 5 ml de dietiléter. Se añaden 16 ml de agua y se deja en agitación durante 5 minutos. A continuación se añade una solución de 398 mg (0,75 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 50 en 5 ml de dietil-éter. Se deja luego en agitación durante 3 horas. Después de ello se diluye la solución de reacción con agua y se neutraliza con ácido clorhídrico al 10%. Se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. La cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo proporciona 112 mg (0,3 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (6H), 0,90 (9H), 1,30-2,25 (10H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,55 (1H) ppm.

60 El producto de reacción puede transformarse, después de disociación del grupo protector sililo por oxidación análogamente al Ejemplo 9 en el aldehído, se trata análogamente al Ejemplo 10 con un compuesto organometálico como p. ej. XMgCHR^{5a}R^{5b}, por ejemplo con bromuro de etilmagnesio, y por oxidación subsiguiente de la mezcla de alcoholes obtenida análogamente al Ejemplo 11 se trata en el compuesto según la reivindicación 1.

65 Si se reemplaza en el Ejemplo 40 el material de partida éster dietílico del ácido 1,1-ciclobutano-dicarboxílico por otro derivado de éster malónico sustituido en posición 2 o disustituido en posición 2,2, se pueden obtener análogamente a los Ejemplos 9, 10 y 40-51 por ejemplo los compuestos siguientes:

ES 2 290 993 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}
-(CH ₂) ₂ -		H	CH ₃
-(CH ₂) ₂ -		H	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₂ -		H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₂ -		H	CH ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₂ -		H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	CH ₃
-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		H	CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		H	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		H	CH ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₃ -		H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		H	CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		H	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		H	CH ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₄ -		H	(CH ₂) ₂ - C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	CH ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
CH ₃	CH ₃	CH ₂ - CH ₃	CH ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ - C ₆ H ₅
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	CH ₃
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	CH ₂ -CH ₃
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	(CH ₂) ₂ - C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	CH ₃
CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	CH ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	(CH ₂) ₂ - C ₆ H ₅

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 52

(3S)-4,4-Dimetil-5-oxo-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-penten-1-eno

5 Análogamente al Ejemplo 9 se tratan 5,0 g (23,3 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 3 y se aíslan después de acabado 6,1 g del compuesto del título como aceite incoloro, que se trata ulteriormente sin purificación.

Ejemplo 53

10 *(3S,5RS)-4,4-Dimetil-5-hidroxi-3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-hept-1-eno*

Análogamente al Ejemplo 10 se tratan 6,1 g (máx. 23,3 mmol) del producto obtenido según el Ejemplo 52 y se aíslan después de acabado y purificación 1,59 g (6,56 mmol, 28%) del diastereoisómero apolar y 1,67 g (6,89 mmol, 30%) del diastereoisómero polar en cada caso como aceite incoloro.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) isómero apolar: δ = 0,79 (3H), 0,84 (3H), 1,03 (3H), 1,23-1,62 (6H), 1,62-1,88 (2H), 3,41-3,58 (2H), 3,88-4,01 (2H), 4,08 (1H), 4,47 (1H), 5,20 (1H), 5,29 (1H), 5,78 (1H) ppm.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) isómero polar: δ = 0,78 (3H), 0,93 (3H), 1,01 (3H), 1,38 (1H), 1,47-1,85 (7H), 3,39-3,57 (3H), 3,90 (1H), 4,04 (1H), 4,62 (1H), 5,21 (1H), 5,32 (1H), 5,69 (1H) ppm.

Ejemplo 54

25 *(3S,5S)-4,4-Dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-heptan-1,5-diol* y/o *(3S,5R)-4,4-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-heptan-1,5-diol*

Análogamente al Ejemplo 5 se tratan 1,59 g (6,56 mmol) del alcohol apolar obtenido según el Ejemplo 53 y se aíslan después de acabado 1,14 g (4,38 mmol, 67%) del compuesto del título como aceite incoloro.

30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78 (6H), 1,01 (3H), 1,28 (1H), 1,36-1,64 (6H), 1,64-1,93 (4H), 3,41-3,55 (2H), 3,61-3,82 (2H), 3,87 (1H), 3,99 (1H), 4,28 (1H), 4,56 (1H) ppm.

Ejemplo 55

35 *(3S,5R o 5S)-1-Benzoiloxi-4,4-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-heptan-5-ol*

40 La solución de 1,04 g (3,99 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 54 en 20 ml de piridina anhidra se trata en una atmósfera de argón seco con 476 µl de cloruro de benzoilo y se agita 16 horas a 23°C. Se vierte en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae con diclorometano y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía en aprox. 300 ml de gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 785 mg (2,15 mmol, 54%) del compuesto del título como aceite incoloro y 352 mg de material de partida.

45 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (6H), 1,04 (3H), 1,31 (1H), 1,38-1,58 (5H), 1,74-1,99 (3H), 2,12 (1H), 3,40 (1H), 3,52 (1H), 3,90-4,03 (2H), 4,28-4,56 (4H), 7,45 (2H), 7,58 (1H), 8,05 (2H) ppm.

Ejemplo 56

50 *(3S)-1-Benzoiloxi-4,4-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-heptan-5-ona*

Análogamente al Ejemplo 11 se tratan 780 mg (2,14 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 55 y se aíslan después de acabado y purificación 641 mg (1,77 mmol, 83%) del compuesto del título como aceite incoloro.

55 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,11 (3H), 1,23 (3H), 1,40-1,56 (4H), 1,65-1,87 (3H), 1,93 (1H), 2,59 (2H), 3,36 (1H), 3,80 (1H), 4,13 (1H), 4,32 (1H), 4,45 (1H), 4,53 (1H), 7,45 (2H), 7,58 (1H), 8,05 (2H) ppm.

Ejemplo 57

60 *(3S)-1-Hidroxi-4,4-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-heptan-5-ona*

La solución de 636 mg (1,75 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 56 en 25 ml de metanol se trata con 738 mg de carbonato de potasio y se agita 2 horas a 23°C. Se trata con diclorometano, se separa por filtración, se lava con agua y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía en aprox. 100 ml de gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 311 mg (1,20 mmol, 69%) del compuesto del título como aceite incoloro.

65 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (3H), 1,07 (3H), 1,18 (3H), 1,44-1,90 (10H), 2,00 (1H), 3,50-3,68 (2H), 3,74 (1H), 3,83-4,06 (2H), 4,79 (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Producción de las unidades fundamentales de la fórmula general A'' con el grupo adyuvante 2-oxazolidinona

Productos de partida

5 A) 2,2-Dimetil-3-oxopentanal

Aa) 4-(2-Metilprop-1-enil)morfolina

10 En un matraz redondo de 250 ml y tres bocas se cargan inicialmente 43,6 g de morfolina. Bajo enfriamiento en baño de hielo se añaden gota a gota a una temperatura de 5°C en el transcurso de 20 minutos 46 ml de isobutir-aldehído. En este caso se observó una fuerte elevación de la temperatura (reacción fuertemente exotérmica). Después de terminada la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas en un separador de agua. El volumen del separador de agua se completó con isobutiraldehído. Se separaron 7,5 ml de H₂O. Después del final de la reacción se destiló la mezcla de reacción a vacío.

15 Temperatura del baño de aceite: 85°-90°C.

Fracción principal m = 58,37 g, 82,03%

20 Punto de ebullición: 59°C a 11 mbar

Rendimiento: 58,37 g, 82,03% Aa)

25 A) 2,2-Dimetil-3-oxopentanal

En un matraz redondo de 1000 ml con tres bocas se carga inicialmente la solución de 77,14 g de cloruro de propionilo en 200 ml de éter para análisis. Bajo enfriamiento en el baño de hielo se añade gota a gota en el transcurso de 30 minutos a una temperatura de reacción de 6°C una solución de 117,73 g del compuesto obtenido en Aa) en 200 ml de éter para análisis. Por precipitación, se forma un precipitado blanco. Una vez finalizada la adición se hierve la mezcla durante 5 horas a reflujo y seguidamente se agita a la temperatura ambiente durante una noche. El precipitado blanco que se forma, sensible a la humedad, se filtra con succión, se lava con éter y se seca a la bomba de aceite.

30 Producto bruto: m = 65,26 g de hidrocloreuro.

35 En el filtrado puede observarse una precipitación.

Producto bruto m = 35,49 g, total: m = 100,75 g

Los 100,75 g de hidrocloreuro se disuelven en 150 ml de agua. A continuación se ajusta la fase acuosa con NaHCO₃ juntamente a pH 0,5 y se extrae luego 4 veces con 150 ml de éter cada vez. La fase orgánica se lava una sola vez con salmuera y se seca luego sobre Na₂SO₄. El éter se separa por destilación a la presión normal y el residuo se destila a vacío en una pequeña columna Vigreux (6 platos).

45 Fracción principal m = 29,65 g 27,75%

Punto de ebullición: 62°C a 15 mbar

Rendimiento: 29,65 g, 27,75% A).

50 B) 2,2-Dimetil-3-oxo-butanal

Realización análoga a A).

55 Mezcla de reacción: 58,37 g = 413,36 mmol Aa), M = 141,21 g/mol

100 ml de dietil-éter para análisis.

32,45 g = 413,38 mmol de cloruro de acetilo, M = 0 78,5 g/mol
60 = 1,104 g/ml

100 ml de dietil-éter para análisis

65 Se agita a la temperatura ambiente durante un fin de semana.

Producto bruto, m = 72,07 g de hidrocloreuro

ES 2 290 993 T3

Acabado, véase Ab)

Temperatura del baño de aceite: 75°C a 80°C

5 Fracción principal: m = 18,75 g, 39,74%

Punto de ebullición: 50°C a 11 mbar

Rendimiento, m = 18,7 g (39,6% B)

10

C) 1-(1-Oxopropil)ciclobutanocarbaldehído

Ca) 1,1-Ciclobutanodimetanol

15

A una solución de 20 g (100 mmol) de éster dietílico del ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden gota a gota a 0°C 170 ml de una solución 1,2 molar de hidruro de diisobutilaluminio. Se deja durante 1 hora a 0°C en agitación y se añaden luego 30 ml de agua. Se filtra sobre Celita. El filtrado se seca con sulfato de sodio y se concentra a vacío. El producto bruto obtenido (9,9 g) se emplea sin purificación en la etapa siguiente.

20

Cb) 1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobutanometanol

25

A una suspensión de 3,4 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite, 85 mmol) en 35 ml de tetrahidrofurano absoluto se añade a 0°C una solución de 9,9 g de Ca) (85 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se deja en agitación durante 30 minutos y se añade luego una solución de 12,8 g de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (85 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano. Se deja durante 1 hora a 25°C en agitación y se vierte luego la mezcla de reacción sobre solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminación del disolvente a vacío, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 13,5 g (69%) del compuesto del título.

30

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,70-2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

35

Cc) 1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobutanocarbaldehído

40

Se disuelven 8 ml de cloruro de oxalilo en 100 ml de diclorometano. Se enfría a -78°C y se añaden 13 ml de dimetilsulfóxido. Se deja durante 3 minutos en agitación y se añade luego una solución de 13,5 g de Cb) (58,6 mmol) en 80 ml de diclorometano. Después de 15 minutos más de tiempo de agitación se añaden gota a gota 58 ml de trietilamina. A continuación se deja calentar hasta 0°C. Se vierte luego la mezcla de reacción sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Después de cromatografía del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla hexano/acetato de etilo se obtienen 7,7 g (58%) del compuesto del título.

45

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03 (6H), 0,90 (9H), 1,85-2,00 (4H), 2,20-2,30 (2H), 3,83 (2H), 9,70 (1H) ppm.

Cd) 1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]-α-etil-ciclobutanometanol

50

Una solución de 7,7 g (33,7 mmol) del compuesto descrito en Cc) en 80 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota a 0°C a 20 ml de una solución 2 molar de cloruro de etilmagnesio (40 mmol) en tetrahidrofurano. Se deja en agitación durante 30 minutos a 0°C y se vierte luego la mezcla de reacción sobre solución saturada de cloruro de amonio. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se obtienen 7,93 g (91,5%) del compuesto del título.

55

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 s (6H), 0,90 s (9H), 1,05 (3H), 1,30-1,50 (3H), 1,70-1,90 (4H), 2,09 (1H), 3,19 (1H), 3,46 (1H), 3,72 (1H), 3,85 (1H), ppm.

Ce) 1-[1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]-ciclobut-1-il]-1-propanona

60

A 3,76 ml (43,8 mmol) de cloruro de oxalilo en 80 ml de diclorometano se añaden a -78°C 6 ml (85,7 mmol) de dimetilsulfóxido. Se deja 3 minutos en agitación y se añade luego una solución de 7,93 g (30,7 mmol) del compuesto descrito en Cd) en 80 ml de diclorometano. Se agita luego 15 minutos más a -78°C. A continuación se añade gota a gota una mezcla de 19 ml (136 mmol) de trietilamina y 40 ml de diclorometano. Se deja que la temperatura ascienda hasta -25°C y se agita a esta temperatura 30 minutos más. Seguidamente se vierte la mezcla de reacción sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriada en hielo. Se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente, el producto bruto obtenido se filtra sobre gel de sílice. Se obtienen 7,87 g (100%) del compuesto del título.

65

ES 2 290 993 T3

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (6H), 0,88 (9H), 1,04 (3H), 1,82-1,95 (4H), 2,33-2,47 (2H), 2,45-2,54 (2H), 3,81 (2H) ppm.

Cf) *1-[1-(Hidroximetil)ciclobut-1-il]-1-propanona*

7,87 g (30,7 mmol) del compuesto descrito en Ce) se disuelven en 100 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 15 ml de una solución 1 molar de fluoruro de tetrabutilamonio y se deja en agitación 12 horas a 25°C. Después de ello se vierte la mezcla de reacción sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se obtienen 3,19 g (73,4%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,86-2,08 (4H), 2,32-2,40 (2H), 2,55-2,65 (2H), 3,88 (2H) ppm.

C) *1-(1-Oxopropil)ciclobutanocarbaldehído*

Análogamente al Ejemplo Ce) se obtienen, a partir de 3,19 g (22,4 mmol) del compuesto descrito en Cf), por oxidación, 3,14 g (100%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,85-2,00 (2H), 2,40-2,53 (6H), 9,70 (1H) ppm.

Ejemplo 1

Ácido (R)-4,4-dimetil-3-[3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)-silil]oxi]5-oxo-heptanoico

A una solución de 190 mg del sililéter obtenido según el Ejemplo 1c) en 2,5 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y agua en la relación 4:1 se añaden a 0°C 0,17 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de 5 minutos de agitación se añade luego a lo anterior una solución de 15,8 mg de hidróxido de litio en 0,83 ml de agua, y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 25°C. A continuación se trata con una solución de 208 mg de sulfito de sodio en 1,24 ml de agua y se extrae con 10 ml de cloruro de metileno. La fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico 5N a pH = 1 y se extrae 3 veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Después de secado sobre sulfato de sodio y filtración, se concentra a vacío. Se lava adicionalmente la fase de cloruro de metileno indicada anteriormente con ácido clorhídrico 5N y a continuación se extrae tres veces esta fase acuosa con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Después de secado sobre sulfato de sodio y filtración, se concentra a vacío y se obtiene una cantidad adicional de producto bruto. Los residuos reunidos así obtenidos se purifican por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/0-50% acetato de etilo se obtienen, además de 70 mg de (4R,5S)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona, 93 mg del compuesto del título como aceite incoloro. [α]_D = +15,5° (CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03-0,08 (6H), 0,86 (9H), 1,01 (3H), 1,10 (3H), 1,15 (3H), 2,35 (1H), 2,4-2,7 (3H), 4,48 (1H) ppm.

1a) *(4R,5S)-3-(Bromoacetil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona*

A una solución de 30,1 g de (4R,5S)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona en 500 ml de tetrahidrofurano se añaden en el transcurso de 30 minutos a -70°C bajo nitrógeno 117 ml de una solución 1,6 molar de butil-litio en hexano. A continuación se añade gota a gota una solución de 26,8 g de cloruro de bromoacetilo en 250 ml de tetrahidrofurano, de tal manera que la temperatura no sobrepase -65°C. Después de 1,75 horas de agitación a -70°C se añade a lo anterior una solución saturada de cloruro de amonio, seguido por 60 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se deja que la temperatura ascienda hasta 25°C. Después de separación de las fases, la fase acuosa se extrae dos veces con 100 ml de éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución semiconcentrada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y, después de filtración, se concentran a vacío. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/0-50% éter se obtienen 34,8 g del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (3H), 4,57 (2H), 4,80 (2H), 5,76 (2H), 7,2-7,5 (5H) ppm.

1b) *[4R-[3(R*),4α,5α]]-3-[4,4-Dimetil-1,5-dioxo-3-hidroxiheptil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona*

A una suspensión de 5,0 g de cloruro de cromo(II) anhidro en 60 ml de tetrahidrofurano se añaden bajo argón 218 mg de yoduro de litio. A continuación se añade a lo anterior una mezcla de 2,09 g del 2,2-dimetil-3-oxo-pentanal conocido por la bibliografía (véase en "Productos de Partida" Ab) y 5,34 g del compuesto de bromo obtenido anteriormente en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de 2 horas de tiempo de reacción se trata con 30 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se agita durante 15 minutos. La fase acuosa se extrae tres veces con 200 ml de éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución semiconcentrada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y, después de filtración, se concentran a vacío. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/0-30% de acetato de etilo se obtienen 1,55 g del compuesto del título como aceite incoloro.

ES 2 290 993 T3

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,92 (3H), 1,06 (3H), 1,18 (3H), 1,23 (3H), 2,58 (2H), 3,07 (2H), 3,28 (1H), 4,35 (1H), 4,79 (1H), 5,70 (2H), 7,2-7,5 (5H) ppm.

5 1c) [*4R*-[3(*R**),4α,5α]]-3-[4,4-dimetil-3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1,5-dioxoheptil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona

10 A una solución de 347 mg del alcohol obtenido anteriormente en 3 ml de cloruro de metileno se añaden bajo argón a -70°C 150 ml de 2,6-lutidina. Después de 5 minutos de agitación se añaden a lo anterior 344 mg de trifluorometano-sulfonato de terc-butildimetilsililo y se agita durante 45 minutos más a -70°C. Se trata con 1 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se deja que la temperatura ascienda hasta 25°C. A continuación se diluye con éter y la fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secado sobre sulfato de sodio y filtración, se concentra a vacío. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/0-30% acetato de etilo se obtienen 192 mg del compuesto del título como compuesto cristalino incoloro con un punto de fusión de 111-112°C.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01-0,12 (6H), 0,86 (9H), 0,90 (3H), 1,00 (3H), 1,13 (3H), 1,17 (3H), 2,56 (2H), 3,05 (2H), 4,65-4,80 (2H), 5,68 (1H), 7,2-7,5 (5H) ppm.

20 Ejemplo 2

Ácido (S)-4,4-dimetil-3-[3-[[dimetil(1,1-dimetiletil)-silil]oxi]-5-oxo-heptanoico

25 El compuesto se obtiene análogamente al Ejemplo 1. Como producto de partida se utiliza (4*S*,5*R*)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona. La NMR es congruente con el Ejemplo 1. [α]_D = -15,7° (CHCl₃).

2a) (4*S*,5*R*)-3-(Bromoacetil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona

30 La obtención se realiza análogamente al Ejemplo 1a) partiendo de (4*S*,5*R*)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona. La NMR es congruente con 1a).

Ejemplo 3

35 *Ácido (S)-3-[3-[[dimetil(1,1-dimetil)silil]oxi]-3-[1-(1-oxopropil)ciclobut-1-il]]propanoico*

40 Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen, a partir de 2,79 g (5,9 mmol) del compuesto descrito en 3b), 1,49 g (80%) del compuesto del título y 941 mg de (4*S*,5*R*)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona recuperada. El compuesto del título y el adyuvante quiral que se recupera se pueden separar por cromatografía (análogamente al Ejemplo 1) o por cristalización fraccionada, y después de ello se purifican por cromatografía en caso deseado.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (3H), 0,19 (3H), 0,90 (9H), 1,08 (3H), 1,70-2,00 (3H), 2,20-2,40 (4H), 2,47 (1H), 2,50-2,70 (2H), 4,45 (1H) ppm.

45 3a) [*4S*-[3(*R**),4α,5α]]-3-[3-Hidroxi-1-oxo-3-[1-(1-oxopropil)ciclobut-1-il]]propil]-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona

50 Análogamente al Ejemplo 1b) se obtienen, a partir de 3,14 g (22,4 mmol) del compuesto descrito en C), 9,47 g (78,8 mmol) de cloruro de cromo(II) anhidro, 9,69 g (32,5 mmol) de 2a) y 300 mg (2,2 mmol) de yoduro de litio anhidro en tetrahydrofurano después de cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtienen 3,0 g (37,4%) del compuesto del título como aceite incoloro.

55 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (3H), 1,10 (3H), 1,80-2,03 (2H), 2,10-2,21 (1H), 2,26-2,45 (3H), 2,54-2,70 (2H), 3,03-3,08 (2H), 3,34 (1H), 4,39 (1H), 4,74-4,85 (1H), 5,69 (1H), 7,27-7,34 (2H), 7,36-7,49 (3H) ppm.

3b) [*4S*-[3(*R**),4α,5α]]-3-[3-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)-sililoxi]-1-oxo-3-[1-(1-oxopropil)ciclobut-1-il]]propil]-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona

60 Análogamente al Ejemplo 1c) se obtienen, a partir de 3,0 g (8,35 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 3a), trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo y 2,6-lutidina después de recrystalización en diisopropiléter, 2,79 g (70,6%) del compuesto del título.

65 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,10 (3H), 0,21 (3H), 0,92 (3H), 0,95 (9H), 1,10 (3H), 1,70-1,92 (2H), 2,02-2,16 (1H), 2,20-2,40 (3H), 2,50-2,62 (2H), 2,98-3,10 (2H), 4,63-4,75 (1H), 5,69 (1H), 7,28-7,35 (2H), 7,36-7,48 (3H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 4

Ácido (R)-3-[3-[[dimetil(1,1-dimetil)silil]oxi]-3-[1-(1-oxopropil)ciclobut-1-il]]propanoico

- 5 El compuesto se obtiene análogamente al Ejemplo 3. Como producto de partida se utiliza (4R,5S)-3-(bromoacetil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona.

El espectro NMR es congruente con el Ejemplo 3.

- 10 Por la elección de la estereoquímica en C4 y C5 del adyuvante quiral 4-metil-5-fenil-2-oxazolidona puede controlarse la estereoquímica en la posición 3.

La estructura del compuesto intermedio 1b) se confirmó por un análisis estructural con rayos X.

15

Ejemplos para la obtención de la unidad fundamental C

Ejemplo 1

- 20 *(S)-Dihidro-3-hidroxi-2(3H)-furanona*

- Se agitan 10 g de ácido L-(-)-málico en 45 ml de anhídrido trifluoroacético durante 2 horas a 25°C. Se concentra luego a vacío, se añaden al residuo 7 ml de metanol y se deja en agitación durante 12 horas. A continuación se concentra a vacío. El residuo obtenido se disuelve en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se enfría a 0°C y se añaden 25 150 ml de complejo borano-tetrahidrofurano y se deja 2,5 horas en agitación a 0°C. Se añaden después 150 ml de metanol. Se deja durante 1 hora en agitación a la temperatura ambiente y se concentra luego a vacío. El producto bruto obtenido se disuelve en 80 ml de tolueno. Se añaden 5 g de Dowex® (activada, ácida) y se hierve durante 1 hora a reflujo. Seguidamente se separa por filtración el material Dowex® y se concentra el filtrado a vacío. El producto bruto obtenido (7,61 g; 99,9%) se emplea en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30

Ejemplo 2

(S)-Dihidro-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2(3H)-furanona

- 35 A una solución de 7,61 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 1 y 10 g de imidazol en 100 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 24 ml de cloruro de terc-butildifenilsililo. Se deja dos horas a 25°C en agitación y se vierte luego la mezcla de reacción en solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriada con hielo. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Por cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo, se obtienen 13,4 g (52,8%) del compuesto del título.

40

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,72 (2H), 7,70 (2H), 7,40-7,50 (6H), 4,30-4,42 (2H), 4,01 (1H), 2,10-2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

45

Ejemplo 3

(2R,3S)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]tetrahidro-2-furanol

- 50 A una solución de 13,4 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 2 en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden 80 ml de una solución 1 molar de hidruro de diisobutilaluminio en hexano a -78°C. Se agita 45 minutos a -78°C posteriormente y se extingue la reacción luego con agua. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se obtienen 13,46 g (99,4%) del compuesto del título, que se emplea sin purificación en la etapa siguiente.

55

Ejemplo 4

(2R,3S)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]-1,4-pentanodiol

- 60 A 20 ml de una solución 3 molar de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano se añade gota a gota a 0°C una solución de 13,46 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 3 en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se deja durante 1 hora a 0°C en agitación y se vierte luego sobre solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Por cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo se obtienen 11,42 g (81,6%) del compuesto del título.

65

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,65-7,75 (4H), 7,40-7,55 (6H), 5,20 (1H), 4,30 (2H), 3,70 (1H), 1,80 (2H), 1,05 (9H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 5

(*2R,3S*)-5-[[*Dimetil(1,1-dimetiletil)silil*oxi]-3-[[*(1,1-dimetiletil)difenilsilil*oxi]-2-pentanol

A una solución de 11,42 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 4 y 3,25 g de 1*H*-imidazol en 120 ml de *N,N*-dimetilformamida se añaden 4,9 g de cloruro de *tert*-butildimetilsililo. Se deja dos horas en agitación a 25°C y se vierte luego la mezcla de reacción sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriada con hielo. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Por cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla hexano/acetato de etilo se obtienen 10,64 g (70,5%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,30-7,45 (6H), 3,70-3,80 (2H), 3,40 (1H), 3,00 (1H), 1,80 (1H), 1,60 (1H), 1,05-1,12 (12H), 0,82 (9H), 0,02 (6H) ppm.

Ejemplo 6

(*3S*)-5-[[*Dimetiletil(1,1-dimetiletil)silil*oxi]-3-[[*(1,1-dimetiletil)difenilsilil*oxi]-2-pentanona

A 7,37 ml de cloruro de oxalilo en 80 ml de diclorometano se añaden a -78°C 13 ml de dimetilsulfóxido. Se deja 3 minutos en agitación y se añaden luego 10,64 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 5 en 100 ml de diclorometano. Después de 15 minutos de agitación adicionales se añaden gota a gota 52 ml de trietilamina. Seguidamente se deja calentar a 0°C. Se vierte luego la mezcla de reacción en solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Después de cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla hexano/acetato de etilo se obtienen 9,3 g (26,5% referido al ácido málico empleado) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,32-7,50 (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

Ejemplo 7

(*R*)-Dihidro-3-hidroxi-2(3*H*)furanona

Se hacen reaccionar 10 g de ácido D-(+)-málico análogamente al Ejemplo 1. Se obtienen 7,26 g del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con 1.

Ejemplo 8

(*R*)-Dihidro-3-[[*(1,1-dimetiletil)difenilsilil*oxi]-2(3*H*)-furanona

Análogamente al Ejemplo 2 se obtienen, a partir de 7,26 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 7, 12,9 g del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con 2.

Ejemplo 9

(*2R,3R*)-3-[[*(1,1-Dimetiletil)difenilsilil*oxi]-tetrahidro-2-furanol

Análogamente al Ejemplo 3 se obtienen, a partir de 12,9 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 8, 12,95 g del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con 3.

Ejemplo 10

(*2R,3R*)-3-[[*(1,1-Dimetiletil)difenilsilil*oxi]-1,4-pentanodiol

Análogamente al Ejemplo 4 se obtienen, a partir de 12,95 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 9, 11 g del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con 4.

Ejemplo 11

(*2R,3R*)-5-[[*Dimetil(1,1-dimetiletil)silil*oxi]-3-[[*(1,1-dimetiletil)difenilsilil*oxi]-2-pentanol

Análogamente al Ejemplo 5 se obtienen, a partir de 11 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 10, 10,11 g del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con 5.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 12

(R)-5-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2-pentanona

- 5 Análogamente al Ejemplo 6 se obtienen, a partir de 10,11 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 11, 8,85 g del compuesto del título. El espectro $^1\text{H-NMR}$ es congruente con 6.

Ejemplo 13

10

(3RS)-Dihidro-3-hidroxi-2-(3H)-furanona

Se hacen reaccionar 5 g de ácido málico racémico análogamente al Ejemplo 1. Se obtienen 3,68 g del compuesto del título. El espectro $^1\text{H-NMR}$ es congruente con 1.

15

Ejemplo 14

(3RS)-Dihidro-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2(3H)-furanona

20

Análogamente al Ejemplo 2 se obtienen, a partir de 3,68 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 13, 6,5 g del compuesto del título. El espectro $^1\text{H-NMR}$ es congruente con 2.

Ejemplo 15

(2RS,3RS)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]tetrahidro-2-furanol

25

Análogamente al Ejemplo 3 se obtienen, a partir de 6,5 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 14, 6,51 g del compuesto del título. El espectro $^1\text{H-NMR}$ es congruente con 15.

30

Ejemplo 16

(2RS,3RS)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]-1,4-pentanodiol

35

Análogamente al Ejemplo 4 se obtienen, a partir de 6,51 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 15, 5,5 g del compuesto del título. El espectro $^1\text{H-NMR}$ es congruente con 4.

40

Ejemplo 17

(2RS,3RS)-5-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2-pentanol

45

Análogamente al Ejemplo, se obtienen, a partir de 5,5 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 16, 5,05 g del compuesto del título. El espectro $^1\text{H-NMR}$ es congruente con 5.

Ejemplo 18

50

(3RS)-5-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2-pentanona

Análogamente al Ejemplo 6 se obtienen, a partir de 5,05 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 17, 4,3 g del compuesto del título. El espectro $^1\text{H-NMR}$ es congruente con 6.

55

Ejemplo 19

(E,3S)-1-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-eno

60

La solución de 6,82 g de (2-metiltiazol-4-il)metanofosfonato de dietilo en 300 ml de tetrahidrofurano anhidro se enfría en una atmósfera de argón seco a -5°C , se trata con 16,2 ml de una solución 1,6 molar de n-butil-litio en n-hexano, se deja calentar a 23°C y se agita durante 2 horas. A continuación se enfría a -78°C , se añade gota a gota la solución de 6,44 g (13,68 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 6 en 150 ml de tetrahidrofurano, se deja calentar a 23°C y se agita durante 16 horas. Se vierte en solución saturada de cloruro de amonio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía

65

ES 2 290 993 T3

sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 6,46 g (11,4 mmol) 83%; rendimiento referido al ácido málico empleado: 22%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,04 (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,63 (2H), 7,70 (2H) ppm.

Ejemplo 20

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-en-1-ol

La solución de 4,79 g (8,46 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 19 en 48 ml de tetrahidrofurano se trata con 48 ml de una mezcla 65:35:10 de ácido acético/agua/tetrahidrofurano y se agita durante 2,5 días a 23°C. Se vierte en solución saturada de carbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 3,42 g (7,57 mmol, 90%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 7,26-7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

Ejemplo 21

(E,3S)-1-Bromo-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-eno

La solución de 378 mg (0,84 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20 en 9 ml de diclorometano se trata a 0°C en una atmósfera de argón seco con 90 µl de piridina, se añaden 439 mg de trifenilfosfina, 556 mg de tetrabromometano y se agita 1 hora a 0°C. La solución se cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 362 mg (0,70 mmol, 84%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,09 (9H), 1,95 (3H), 2,01-2,23 (2H), 2,71 (3H), 3,15-3,35 (2H), 4,35 (1H), 6,30 (1H), 6,79 (1H), 7,25-7,49 (6H), 7,63 (2H), 7,69 (2H) ppm.

Ejemplo 22

(E,3S)-1-Yodo-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-eno

La solución de 8,41 g de trifenilfosfina en 120 ml de diclorometano se trata a 23°C en una atmósfera de argón seco con 2,19 g de imidazol, 8,14 g de yodo, se vierte gota a gota la solución de 12,2 g (27,0 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20 en 30 ml de diclorometano y se agita 0,5 horas. La solución se cromatografía sobre gel sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 12,15 g (21,6 mmol, 80%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (9H), 1,96 (3H), 2,10 (2H), 2,70 (3H), 2,87-3,08 (2H), 4,24 (1H), 6,32 (1H), 6,79 (1H), 7,28-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H) ppm.

Ejemplo 23

Yoduro de (5E,3S)-[3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]-oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-en-1-il]-trifenilfosfonio

La suspensión de 12,55 g (22,3 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 22, 85 g de trifenilfosfina y 11,6 ml de N-etildisopropilamina se agita en una atmósfera de argón seco 16 horas a 80°C. Después del enfriamiento se trata con dietiléter, se filtra y se lava el residuo varias veces con dietiléter y se recrystaliza en acetato de etilo. Se aíslan 15,7 g (19,1 mmol, 74%) del compuesto del título como sólido cristalino.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (9H), 1,68-1,92 (2H), 1,98 (3H), 2,70 (3H), 2,93 (1H), 3,30 (1H), 4,53 (1H), 6,62 (1H), 7,03 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,48-7,72 (16H), 7,73-7,85 (3H) ppm.

Ejemplo 24

(E,3R)-1-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-dimetiltiazol-4-il)-pent-4-eno

Análogamente al Ejemplo 19 se obtienen, a partir de 8,85 g del compuesto descrito en el Ejemplo 12 8,56 g (80%) del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con 19.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 25

(E,3R)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-en-1-ol

- 5 Análogamente al Ejemplo 20 se obtienen, a partir de 8,56 g del compuesto descrito en el Ejemplo 24, 6,25 g (92%) del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con 20.

Ejemplo 26

10 *(E,3R)-1-Yodo-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-eno*

- 15 Análogamente al Ejemplo 22 se obtienen, a partir de 6,25 g del compuesto descrito en el Ejemplo 25, 6,22 g (80%) del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con 22.

Ejemplo 27

20 *Yoduro de (5E,3R)-[3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]-oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-en-1-il]-trifenilfosfonio*

- Análogamente al Ejemplo 23 se obtienen, a partir de 6,22 g del compuesto descrito en el Ejemplo 26, 7,36 g (70%) del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con 23.

Ejemplo 28

25 *(E,3RS)-1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-eno*

- 30 Análogamente al Ejemplo 19 se obtienen, a partir de 4,3 g del compuesto descrito en el Ejemplo 18, 4,52 g (87%) del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con 19.

Ejemplo 29

35 *(E,3RS)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-en-1-ol*

- Análogamente al Ejemplo 20 se obtienen, a partir de 4,52 g del compuesto descrito en el Ejemplo 28, 3,16 g (88%) del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con 20.

40

Ejemplo 30

45 *(E,3RS)-1-Yodo-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-eno*

- Análogamente al Ejemplo 22 se obtienen, a partir de 3,16 g del compuesto descrito en el Ejemplo 25, 3,34 g (85%) del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con 22.

Ejemplo 31

50 *Yoduro de (5E,3RS)-[3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]-oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-en-1-il]-trifenilfosfonio*

- 55 Análogamente al Ejemplo 23 se obtienen, a partir del Ejemplo 23 3,34 g del compuesto descrito en Ejemplo 26, 4,35 g (77%) del compuesto del título. El espectro ¹H-NMR es congruente con 23.

Ejemplo 32

60 *(E,3S)-1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-piridil)-pent-4-eno*

- Análogamente al Ejemplo 19 se tratan 2 g (4,23 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 6 por empleo de (2-piridil)metanofosfonato de dietilo y se aíslan después de acabado y purificación 2 g (3,68 mmol, 87%) del compuesto del título como aceite incoloro.

65

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,06 (6H), 0,80 (9H), 1,09 (9H), 1,81 (1H), 1,90 (1H), 2,00 (3H), 3,53 (2H), 4,40 (1H), 6,22 (1H), 6,99 (1H), 7,06 (1H), 7,25-7,45 (6H), 7,58 (1H), 7,65-7,77 (4H), 8,58 (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 33

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-piridil)-pent-4-en-1-ol

Análogamente al Ejemplo 20, se tratan 2 g (3,68 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 32 con una mezcla 65:35:10 de ácido acético/agua/tetrahidrofurano. Se obtienen, después de purificación, 1,38 g (3,20 mmol, 87%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12 (9H), 1,85 (2H), 2,00 (3H), 3,62 (2H), 4,45 (1H), 6,44 (1H), 7,03 (1H), 7,08 (1H), 7,25-7,48 (6H), 7,59 (1H), 7,65-7,77 (4H), 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 34

(Z,3S)-1-[[Dimetiletil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(3-piridil)-pent-4-eno (A) y ^ (E,3S)-1-[[dimetiletil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(3-piridil)-pent-4-eno (B)

Análogamente al Ejemplo 19, se tratan 4,8 g (10,2 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 6 con empleo de (3-piridil)-metanofosfonato de dietilo y se aíslan después de acabado y purificación 448 mg (0,82 mmol, 88%) del compuesto del título A y 3,5 g (6,41 mmol, 63%) del compuesto del título B en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ = -0,06 (6H), 0,81 (9H), 1,01 (9H), 1,75 (1H), 1,97 (4H), 3,48 (2H), 4,83 (1H), 6,11 (1H), 6,97 (1H), 7,11-7,30 (5H), 7,30-7,39 (2H), 7,39-7,50 (4H), 8,08 (1H), 8,33 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ = -0,01 (6H), 0,85 (9H), 1,11 (9H), 1,78 (3H), 1,83 (1H), 1,97 (1H), 3,58 (2H), 4,42 (1H), 6,03 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,62-7,75 (4H), 8,29 (1H), 8,41 (1H) ppm.

Ejemplo 35

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(3-piridil)-pent-4-en-1-ol)

Análogamente al Ejemplo 20 se tratan 3,5 g (6,41 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 34B con una mezcla 65:35:10 de ácido acético/agua/tetrahidrofurano. Se obtienen, después de purificación, 2,1 g (4,86 mmol, 76%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12 (9H), 1,75 (3H), 1,88 (2H), 3,65 (2H), 4,45 (1H), 6,25 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,60-7,75 (4H), 8,30 (1H), 8,44 (1H) ppm.

Ejemplo 36

Análogamente al Ejemplo 22 se obtienen, a partir de 2,1 g del compuesto descrito en el Ejemplo 35, 1,98 g (75%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,11 (9H), 1,78 (3H), 2,17 (2H), 3,03 (2H), 4,29 (1H), 6,19 (1H), 7,22 (1H), 7,30-7,50 (7H), 7,63-7,75 (4H), 8,32 (1H), 8,44 (1H) ppm.

Ejemplo 37

Análogamente al Ejemplo 23 se obtienen, a partir de 1,98 g del compuesto descrito en el Ejemplo 36, 2,35 g (80%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (9H), 1,80 (3H), 3,27 (1H), 3,56 (1H), 4,66 (1H), 6,52 (1H), 7,25-7,90 (27H), 8,35 (1H), 8,46 (1H) ppm.

Ejemplo 38

(Z,3S)-1-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(4-piridil)-pent-4-eno (A) y (E,3S)-1-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]-oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(4-piridil)-pent-4-eno (B)

Análogamente al Ejemplo 19, se tratan 4,59 g (9,75 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 6, con empleo de (4-piridil)metanofosfonato de dietilo y se aíslan, después de acabado y purificación, 605 mg (1,11 mmol, 11%) del compuesto del título A y 4,34 g (7,95 mmol, 82%) del compuesto del título B en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ = -0,05 (6H), 0,82 (9H), 1,02 (9H), 1,78 (1H), 1,96 (3H), 3,48 (2H), 4,92 (1H), 6,08 (1H), 6,73 (2H), 7,20-7,30 (4H), 7,32-7,40 (2H), 7,41-7,49 (4H), 8,30 (2H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ = -0,04 (6H), 0,80 (9H), 1,08 (9H), 1,78 (3H), 1,91 (1H), 3,55 (2H), 4,39 (1H), 6,02 (1H), 6,93 (2H), 7,26-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H), 8,50 (2H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 39

5 *(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)-difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(4-piridil)-pent-4-en-1-ol*

Análogamente al Ejemplo 20 se tratan 4,34 g (7,95 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 38B con una mezcla 65:35:10 de ácido acético/agua/tetrahidrofurano. Se obtienen, después de purificación, 2,92 g (6,76 mmol, 85%) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,12 (9H), 1,78 (3H), 1,87 (2H), 3,65 (2H), 4,42 (1H), 6,26 (1H), 6,97 (2H), 7,26-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H), 8,52 (2H) ppm.

15 Ejemplo 40

Análogamente al Ejemplo 22 se obtienen, a partir de 2,92 g (6,76 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 39, 2,82 g (77%) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,08 (6H), 1,78 (3H), 2,15 (2H), 3,00 (2H), 4,26 (1H), 6,17 (1H), 6,95 (2H), 7,30-7,50 (6H), 7,60-7,70 (4H), 8,50 (2H) ppm.

Ejemplo 41

25 Análogamente al Ejemplo 23, se obtienen, a partir de 2,82 g (5,21 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 40, 3,27 g (4,06 mmol, 78%) del compuesto del título.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,09 (6H), 1,82 (3H), 3,15 (1H), 3,50 (1H), 4,65 (1H), 6,53 (1H), 7,05 (2H), 7,25-7,48 (6H), 7,50-7,70 (4H), 8,50 (2H) ppm.

Producción de los derivados de epotilona de la fórmula general I

35 Ejemplo 1

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

40 Ejemplo 1a

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahidropiran-2(RS)-iloxi)-4,4-dimetil-ciclopentano

45 La solución de 74,1 g (569 mmol) de D-(-)-pantolactona en 1 l de diclorometano anhidro se trata en una atmósfera de argón seco con 102 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano, 2 g de sal de piridinio del ácido p-toluenosulfónico y se agita 16 horas a 23°C. Se vierte en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente, se cromatografía el residuo en aprox. 5 kg de gel de sílice fino con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 119,6 g (558 mmol, 98%) del compuesto del título como aceite incoloro.

50 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46-1,91 (6H), 3,50-3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

55 Ejemplo 1b

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hidroxi-3-(tetrahidropiran-2(RS)-iloxi)-4,4-dimetil-ciclopentano

60 La solución de 117,5 g (548 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1a en 2,4 l de tolueno anhidro se enfría en una atmósfera de argón seco a -70°C, se trata en el transcurso de 1 hora con 540 ml de una solución 1,2 molar de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno y se agita durante 3 horas más a -70°C. Se deja calentar hasta -20°C, se trata con solución saturada de cloruro de amonio, con agua, y se separan las sales de aluminio precipitadas por filtración a través de Celita. El filtrado se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se seca sobre sulfato de magnesio. Se aíslan, después de filtración y eliminación del disolvente, 111,4 g (515 mmol, 94%) del compuesto del título como aceite incoloro, que se trata ulteriormente sin purificación.

65 IR (CHCl_3): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 y 808 cm^{-1} .

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 1c

(3S)-2,2-Dimetil-(tetrahidropiran-2-(R)-iloxi)-pent-4-en-1-ol y *(3S)-2,2-dimetil-3-(tetrahidropiran-2(S)-iloxi)-pent-4-en-1-ol*

La suspensión de 295 g de bromuro de metil-trifenilfosfonio en 2,5 l de tetrahidrofurano anhidro se trata en una atmósfera de argón seco a -60°C con 313 ml de una solución 2,4 molar de n-butil-litio en n-hexano, se deja calentar a 23°C, se agita luego durante 1 hora y se enfría a 0°C. Se trata con la solución de 66,2 g (306 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1b en 250 ml de tetrahidrofurano, se deja calentar a 23°C y se agita durante 18 horas. Se vierte en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae varias veces con diclorometano y se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente, se cromatografía el residuo sobre aprox. 5 l de gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 36,5 g (170 mmol, 56%) del isómero apolar de THP, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) del isómero polar del compuesto del título, y 7,2 g (33,3 mmol; 11%) del material de partida en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃), isómero apolar: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41-1,58 (4H), 1,63-1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), isómero polar: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42-1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12-5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

Ejemplo 1d

(3S)-1-(terc-Butildifenilsililoxi)-2,2-dimetil-pentan-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pent-4-eno

La solución de 59,3 g (277 mmol) de la mezcla de isómeros de THP obtenida en el Ejemplo 1c en 1000 ml de dimetilformamida anhidra se trata en una atmósfera de argón seco con 28 g de imidazol, 85 ml de terc-butildifenil-clorosilano y se agita 16 horas a 23°C. Se vierte en agua, se extrae varias veces con diclorometano, se lavan con agua los extractos orgánicos reunidos y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente, se cromatografía el residuo en gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 106,7 g (236 mmol, 85%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34-1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,60-7,73 (4H) ppm.

Ejemplo 1e

(3S)-1-(terc-Butildifenilsililoxi)-2,2-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pentan-5-ol

La solución de 3,09 g (6,83 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1d en 82 ml de tetrahidrofurano se trata en una atmósfera de argón seco a 23°C con 13,1 ml de una solución 1 molar de borano en tetrahidrofurano y se deja reaccionar durante 1 hora. A continuación se trata bajo enfriamiento en hielo con 16,4 ml de una solución de hidróxido de sodio al 5% y 8,2 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30% y se agita durante 30 minutos más. Se vierte en agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con agua, con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía en gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 1,78 g (3,78 mmol), 55% del compuesto del título como mezcla separable por cromatografía de ambos epímeros de THP y 0,44 g (1,14 mmol, 17%) del compuesto del título del Ejemplo 6 en cada caso con un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃), isómero de THP apolar: δ = 0,80 (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18-1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90-4,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31-7,50 (6H), 7,58-7,73 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), isómero de THP polar: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36-1,60 (4H), 1,62-1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62-3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,61-7,73 (4H) ppm.

Ejemplo 1f

(3S)-1-(terc-Butildifenilsililoxi)-2,2-dimetil-3-hidroxi-pent-4-eno

La solución de 106,7 g (236 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1d en 1,5 l de etanol anhidro se trata en una atmósfera de argón seco con 5,9 g de p-toluenosulfonato de piridinio y se calienta 6 horas a 50°C. Después de eliminación del disolvente, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice fino con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 82,6 g (224 mmol, 95%) del compuesto del título como aceite incoloro, en el cual están contenidos además aprox. 5 g de etoxi-tetrahidropirano.

ES 2 290 993 T3

¹H-NMR (CDCl₃) de una muestra analítica: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,63-7,73 (4H) ppm.

Ejemplo 1g

(3S)-1-(terc-Butildifenilsililo)-2,2-dimetil-pentan-3,5-diol

La solución de 570 mg (1,55 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1f se trata análogamente al Ejemplo 1e y se aíslan, después de acabado y purificación, 410 mg (1,06 mmol, 68%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56-1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78-3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,61-7,71 (4H) ppm.

Ejemplo 1h

4(S)-[2-Metil-1-(terc-butildifenilsililo)-prop-2-il]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La solución de 100 mg (0,212 mmol) de los compuestos obtenidos en el Ejemplo 1e en 2,6 ml de acetona anhidra se trata en una atmósfera de argón seco con 78,9 mg de sulfato de cobre(II), una punta de espátula de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita 16 horas a 23°C. Se trata con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae varias veces con dietil-éter, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 24 mg (56 μ mol, 27%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,91-4,03 (2H), 7,31-7,48 (6H), 7,61-7,74 (4H) ppm.

Variante II

320 mg (0,88 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1g se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1h, variante I y se aíslan, después de acabado, y purificación, 234 mg (0,548 mmol, 62%) del compuesto del título.

Variante III

La solución de 5,60 g (14,5 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1g en 250 ml de diclorometano anhidro se trata en una atmósfera de argón seco con 10 ml de 2,2-dimetoxipropano, 145 mg de ácido canfo-10-sulfónico y se agita 6 horas a 23°C. Se trata con dietilamina, se diluye con acetato de etilo, se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice fino con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 5,52 g (12,9 mmol, 89%) del compuesto del título como aceite incoloro.

Ejemplo 1i

(4S)-4-(2-Metil-1-hidroxi-prop-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano

La solución de 5,6 g (13,1 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1h en 75 ml de tetrahidrofurano anhidro se trata en una atmósfera de argón seco con 39 ml de una solución 1 molar de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y se calienta 16 horas a 50°C. Se trata con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 2,43 g (12,9 mmol, 99%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 3,79 (1H), 3,87 (1H) y 3,96 (1H) ppm.

Ejemplo 1k

(4S)-4-(2-Metil-1-oxo-prop-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano

La solución de 0,13 ml de cloruro de oxalilo en 5,7 ml de diclorometano anhidro se enfría en una atmósfera de argón seco a -70°C, se trata con 0,21 ml de dimetilsulfóxido, la solución de 200 mg (1,06 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1i en 5,7 ml de diclorometano anhidro, y se agita 0,5 horas. A continuación se trata con 0,65 ml de trietilamina, se deja reaccionar durante 1 hora a -30°C y se trata con n-hexano y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica, se extrae luego la fase acuosa varias veces con n-hexano, se lavan con agua los extractos orgánicos reunidos y se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se trata ulteriormente sin purificación adicional.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 1l

(4S)-4-((3RS)-2-Metil-3-hidroxi-hex-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano

La solución de 450 mg (2,42 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1k en 7 ml de dietiléter anhidro se trata en una atmósfera de argón seco a 0°C con 1,21 ml de una solución 2,4 molar de bromuro de propilmagnesio en dietiléter, se deja calentar a 23°C y se agita 16 horas. Se trata con solución saturada de cloruro de amonio, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 244 mg (1,06 mmol, 44%) de los epímeros 3R y 3S del compuesto del título separables por cromatografía y 191 mg del compuesto del título descrito en el Ejemplo 1i en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) isómero apolar: $\delta = 0,87$ (3H), $0,89$ (3H), $0,94$ (3H), $1,25-1,52$ (4H), $1,38$ (3H), $1,45$ (3H), $1,66$ (1H),

$1,85$ (1H), $3,46$ (1H), $3,80-4,02$ (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) isómero polar: $\delta = 0,73$ (3H), $0,92$ (3H), $0,95$ (3H), $1,19-1,84$ (6H), $1,37$ (3H), $1,49$ (3H), $3,49$ (1H), $3,60$ (1H), $3,80-4,03$ (3H) ppm.

Ejemplo 1m

(4S)-4-(2-Metil-3-oxo-hex-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano

La solución de 207 mg (0,90 mmol) de una mezcla de los compuestos obtenidos en el Ejemplo 1l en 18 ml de diclorometano anhidro se trata con tamiz molecular (4A, aprox. 20 bolas), 176 mg de N-metilmorfolino-N-óxido, 18 mg de per-rutenato de tetrapropilamonio y se agita 16 horas a 23°C en una atmósfera de argón seco. Se concentra y se purifica el producto bruto obtenido por cromatografía sobre aprox. 100 ml de gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 185 mg (0,81 mmol, 90%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0,88$ (3H), $1,04$ (3H), $1,12$ (3H), $1,22-1,37$ (1H), $1,31$ (3H), $1,40$ (3H), $1,48-1,71$ (3H), $2,46$ (2H), $3,83$ (1H), $3,96$ (1H), $4,04$ (1H) ppm.

Ejemplo 1n

4-terc-Butildimetilsililoxi-but-2-in-1-ol

A una solución de 100 g de 2-butin-1-ol y 158 g de imidazol en 300 ml de dimetilformamida se añade gota a gota a 0°C en atmósfera de nitrógeno lentamente una solución de 175 g de cloruro de terc-butildimetilsililo en 100 ml de una mezcla 1:1 de hexano y dimetilformamida, y se agita 2 horas a 0°C y 16 horas a 22°C. Se diluye la mezcla de reacción con 2,5 l de éter, se lava una vez con agua, una vez con ácido sulfúrico al 5%, una vez con agua, una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con solución semisaturada de cloruro de sodio hasta reacción neutra. Después de secado sobre sulfato de sodio y filtración, se concentra a vacío. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/0-40% éter se obtienen 74,3 g del compuesto del título como aceite incoloro.

IR (película): 3357, 2929, 2858, 1472, 1362, 1255, 1132, 1083, 1015, 837, 778 cm⁻¹.

Ejemplo 1o

(4R,5S,2'S)-4-(Metil-5-fenil-3-[1-oxo-2-metil-6-(3-terc-butildimetilsililoxi)-hex-4-in-1-il]-2-oxazolidinona

A 21 g de una solución del sililéter obtenido según el Ejemplo 1n en 125 ml de tolueno se añaden bajo nitrógeno 11,3 ml de lutidina. A continuación se enfría a -40°C y se añaden gota a gota a esta temperatura 17,7 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico. Se diluye luego con 100 ml de hexano y se agita 10 minutos. Esta solución se añade bajo nitrógeno por medio de una frita reversible para dar una solución, que se había obtenido a partir de 17,8 g de hexametildisilazano en 140 ml de tetrahidrofurano con 73,5 ml de una solución 1,6 M de butil-litio en hexano a -60°C (10 minutos de tiempo de agitación) y 23,3 g de (4R,5S)-4-metil-5-fenil-3-propionil-2-oxazolidinona en 62 ml de tetrahidrofurano (30 minutos de tiempo de agitación). Se deja en agitación durante 1 hora a -60°C, se trata luego con 6 ml de ácido acético en 5 ml de tetrahidrofurano y se deja calentar la mezcla de reacción a 22°C. Se añade sobre 80 ml de agua y se extrae tres veces con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtración se concentra a vacío. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/0-20% éter se obtienen 16,0 g del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0,10$ (6H), $0,90$ (9H), $0,92$ (3H), $1,28$ (3H), $2,47$ (1H), $2,61$ (1H), $3,96$ (1H), $4,26$ (2H), $4,78$ (1H), $5,68$ (1H), $7,31$ (1H), $7,3-7,5$ (3H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 1p

Éster etílico del ácido (2S)-2-metil-6-(terc-butildimetilsililoxi)-4-hexinoico

A una solución de 39,3 g del producto de alquilación obtenido según el Ejemplo 1o en 120 ml de etanol se añaden bajo nitrógeno 9,0 ml de etilato de titanio (IV) y se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se disuelve en 100 ml de acetato de etilo. Se añaden a ello 3 ml de agua, se agita durante 20 minutos, se separa por filtración del precipitado y se lava luego concienzudamente con acetato de etilo. Se concentra el filtrado, se trata con 200 ml de hexano y se separa del precipitado por filtración. El precipitado se lava cuidadosamente con hexano. El filtrado se concentra a vacío y el residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/0-20% éter se obtienen 25,4 g del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,10 (3H), 0,90 (9H), 1,2-1,3 (6H), 2,37 (1H), 2,54 (1H), 2,60 (1H), 4,12 (2H), 4,27 (2H) ppm.

Ejemplo 1q

Éster etílico del ácido (2S)-2-metil-6-(terc-butildimetilsililoxi)-hexanoico

Una solución de 10,5 g del éster obtenido según el Ejemplo 1p en 200 ml de acetato de etilo se trata con 1 g de paladio al 10% sobre carbono y se agita 3 horas a 22°C en una atmósfera de hidrógeno. A continuación se separa por filtración del catalizador, se lava cuidadosamente con acetato de etilo y se concentra el filtrado a vacío. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/0-10% éter se obtienen 9,95 g del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,01 (6H), 0,84 (9H), 1,07 (3H), 1,18 (3H), 1,2-1,7 (6H), 2,38 (1H), 3,57 (2H), 4,05 (2H) ppm.

Ejemplo 1r

(2S)-2-Metil-6-(terc-butildimetilsililoxi)-hexan-1-ol

A una solución de 9,94 g del éster obtenido según el Ejemplo 1q en 130 ml de tolueno se añaden a -40°C bajo nitrógeno 63 ml de una solución 1,2 M de hidruro de isobutilaluminio en tolueno y se agita 1 hora a esta temperatura. A continuación se añaden cuidadosamente 15 ml de isopropanol y después de 10 minutos 30 ml de agua, se deja volver a 22°C y se agita a esta temperatura 2 horas. Se separa del precipitado por filtración, se lava bien con acetato de etilo y se concentra el filtrado a vacío. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/0-30% éter se obtienen 7,9 g del compuesto del título como aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20}$ -8,1° (c = 0,97, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,07 (3H), 0,89 (9H), 0,91 (3H), 1,0-1,7 (7H), 3,48 (2H), 3,52 (2H) ppm.

Ejemplo 1s

(2S)-2-Metil-6-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-hexano

A 6,4 g del alcohol obtenido según el Ejemplo 1r en 26 ml de cloruro de metileno se añaden a 0°C bajo argón 3,52 ml de dihidropirano seguidos por 49 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado. Después de 1,5 horas de agitación a 0°C se trata con 10 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se diluye con éter. La fase orgánica se lava dos veces con solución semisaturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtración se concentra a vacío y el residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/0-5% éter se obtienen 4,75 g del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,05 (6H), 0,89 (9H), 0,92 (3H), 1,0-1,9 (13H), 3,19 (1H), 3,50 (1H), 3,55-3,65 (3H), 4,87 (1H), 4,57 (1H) ppm.

Ejemplo 1t

(5S)-5-Metil-6-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-hexan-1-ol

A una solución de 4,7 g del éter de THP obtenido según el Ejemplo 1s en 170 ml de tetrahidrofurano se añaden bajo nitrógeno 13,5 g de fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado y se agita 3 horas. A continuación se diluye la mezcla de reacción con 800 ml de éter y se lava tres veces con 20 ml cada vez de solución semisaturada de cloruro de sodio, y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtración, se concentra a vacío y el residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/0-50% acetato de etilo se obtienen 2,88 g del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,90/0,92 (3H), 1,1-1,9 (13H), 3,18 (1H), 3,40-3,65 (4H), 3,82 (1H), 4,53 (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 1u

(5S)-5-Metil-6-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-hexanal

5 A 1,08 ml de cloruro de oxalilo disuelto en 10 ml de cloruro de metileno se añaden gota a gota bajo nitrógeno cuidadosamente a -70°C 1,9 ml de dimetilsulfóxido disuelto en 7 ml de cloruro de metileno y se agita durante 10 minutos a esta temperatura. A continuación se añade gota a gota una solución de 2,0 g del alcohol obtenido según el Ejemplo 1t en 7 ml de cloruro de metileno y se agita 2 horas entre -60°C y -70°C. Se añaden luego 3,86 ml de trietilamina y, después de 1 hora en agitación a -60°C, se añade la mezcla de reacción a 30 ml de agua. Después de
10 separación de fases, la fase acuosa se extrae dos veces con 30 ml de cloruro de metileno cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavan tres veces con solución saturada de cloruro de sodio. Después del secado sobre sulfato de sodio y filtración, se concentra a vacío. Se obtienen 1,99 g del aldehído, que se emplea sin purificación adicional.

Ejemplo 1v

(2R,6S)-6-Metil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-heptan-2-ol

A una solución de 1,98 g del aldehído obtenido según el Ejemplo 1u en 30 ml de éter se añaden gota a gota bajo nitrógeno a 0°C lentamente 6,16 ml de una solución de bromuro de metilmagnesio 3M en éter. Después de 60 minutos
20 se vierte lentamente sobre 50 ml de solución saturada de cloruro de amonio enfriada en hielo y se extrae tres veces con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan una vez con agua, dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, y se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtración, se concentra a vacío y el residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/0-60% éter se obtienen 1,57 g del compuesto del título como aceite incoloro.

25 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,90/0,93 (3H), 1,15 (3H), 1,0-1,9 (13H), 3,18 (1H), 3,4-3,6 (2H), 3,7-3,9 (2H), 4,53 (1H), ppm.

Ejemplo 1w

(2S,6RS)-2-Metil-6-(terc-butil-difenilsililoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-heptano

A una solución de 1,57 g del alcohol obtenido en el ejemplo 1v y 1,11 g de imidazol en 20 ml de dimetilformamida se añaden a 0°C bajo nitrógeno 2,13 ml de cloruro de terc-butildifenilsililo, se agita 15 minutos a 0°C y se 16 horas
35 a 22°C. Se diluye la mezcla de reacción con 200 ml de éter, se lava una vez con agua, una vez con ácido sulfúrico al 10%, una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con solución saturada de cloruro de sodio hasta reacción neutra. Después de secado sobre sulfato de sodio y filtración se concentra a vacío. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/0-10% éter se obtienen 2,87 g del compuesto del título como aceite incoloro.

40 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87/0,89 (3H), 1,04 (9H), 0,9-1,9 (16H), 3,15 (1H), 3,4-3,6 (2H), 3,8-3,9 (2H), 4,56 (1H), 7,3-7,5 (6H), 7,69 (4H) ppm.

Ejemplo 1x

(2S,6RS)-2-Metil-6-(terc-butil-difenilsililoxi)-heptan-1-ol

A una solución de 2,3 g del sililéter obtenido según el Ejemplo 1w en 100 ml de etanol se añaden 131 mg de p-toluenosulfonato de piridinio y se agita 4 horas a 40°C. A continuación se concentra a vacío y el residuo así obtenido
50 se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/20% éter se obtienen 1,68 g del compuesto del título como aceite incoloro.

Ejemplo 1y

(2S,6RS)-2-Metil-6-(terc-butil-difenilsililoxi)-heptanal

2,13 g del alcohol obtenido según el Ejemplo 1x se oxidan análogamente al Ejemplo 1u y se aíslan, después de acabado, y purificación, cromatográfica 2,10 g del compuesto del título como aceite incoloro.

60 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00-1,12 (15H), 1,18-1,63 (6H), 2,22 (1H), 3,83 (1H), 7,32-7,47 (6H), 7,61-7,72 (4H), 9,54 (1H) ppm.

Ejemplo 1z

(S)-Dihidro-3-hidroxi-2(3H)-furanona

65 Se agitan 10 l de ácido L-(-)-málico en 45 ml de anhídrido trifluoroacético durante 2 horas a 25°C. Después de ello se concentra a vacío, se añaden al residuo 7 ml de metanol y se deja en agitación durante 12 horas. A continuación se

ES 2 290 993 T3

concentra a vacío. El residuo obtenido se disuelve en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se enfría a 0°C y se añaden 150 ml de complejo borano-tetrahidrofurano y se deja 2,5 horas a 0°C en agitación. Después de ello se añaden 150 ml de metanol. Se deja en agitación durante 1 hora a la temperatura ambiente y se concentra luego a vacío. El producto bruto obtenido se disuelve en 80 ml de tolueno. Se añaden 5 g de Dowex### (activado, ácido) y se hierve durante 1 hora a reflujo. A continuación se separa por filtración el producto Dowex### y se concentra el filtrado a vacío. El producto bruto obtenido (7,61 g) se emplea en la etapa siguiente sin purificación.

Ejemplo 1aa

(S)-Dihidro-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2(3H)-furanona

A una solución de 7,61 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 1z y 10 g de imidazol en 100 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 24 ml de cloruro de terc-butildifenilsililo. Se deja en agitación durante 2 horas a 25°C y se vierte luego la mezcla de reacción sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriada con hielo. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Después de cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo, se obtienen 13,4 g del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,72 (2H), 7,70 (2H), 7,40-7,50 (6H), 4,30-4,42 (2H), 4,01 (1H), 2,10-2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

Ejemplo 1ab

(2RS,3S)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]tetrahidro-2-furanol

A una solución de 13,4 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 1aa en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden 80 ml de una solución 1 molar de hidruro de diisobutilaluminio en hexano a -78°C. Se agita 45 minutos a -78°C y se extingue luego la reacción con agua. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se obtienen 13,46 g del compuesto del título, que se emplea en la etapa siguiente sin purificación.

Ejemplo 1ac

(2RS,3S)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)silil]oxi]-1,4-pentanodiol

A 20 ml de una solución 3 molar de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano se añade gota a gota a 0°C una solución de 13,46 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 1ab en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se deja durante 1 hora a 0°C en agitación y se vierte sobre solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Después de cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo, se obtienen 11,42 g del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,65-7,75 (4H), 7,40-7,55 (6H), 5,20 (1H), 4,30 (2H), 3,70 (1H), 1,80 (2H), 1,05 (9H) ppm.

Ejemplo 1ad

(2RS,3S)-5-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2-pentanol

A una solución de 11,42 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 1ac y 3,25 g de 1H-imidazol en 120 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 4,9 g de cloruro de terc-butildimetilsililo. Se deja 2 horas a 25°C en agitación y se vierte luego la mezcla de reacción en solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriada con hielo. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Después de cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo, se obtienen 10,64 g del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,30-7,45 (6H), 3,70-3,80 (2H), 3,40 (1H), 3,00 (1H), 1,80 (1H), 1,60 (1H), 1,05-1,12 (12H), 0,82 (9H), 0,02 (6H) ppm.

Ejemplo 1ae

(3S)-5-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2-pentanona

A 7,37 ml de cloruro de oxalilo en 80 ml de diclorometano se añaden a -78°C 13 ml de dimetilsulfóxido. Se deja en agitación 3 minutos y se añaden luego 10,46 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 1ad en 100 ml de diclorometano. Después de 15 minutos adicionales en agitación se añaden gota a gota 52 ml de trietilamina. A continuación se deja calentar a 0°C. Se vierte luego la mezcla de reacción en solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio

ES 2 290 993 T3

y se concentra a vacío. Por cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo se obtienen 9,3 g del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,32-7,50 (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

Ejemplo 1af

(E,3S)-1-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-eno

La solución de 6,82 g de (2-metiltiazol-4-il)-metanofosfonato de dietilo en 300 ml de tetrahydrofurano anhidro se enfría en una atmósfera de argón seco a -5°C, se trata con 16,2 ml de una solución 1,6 molar de n-butil-litio en n-hexano, se deja calentar a 23°C y se agita durante 2 horas. A continuación se enfría a -78°C, se añade gota a gota la solución de 6,44 g (13,68 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1ae en 150 ml de tetrahydrofurano, se deja calentar a 23°C y se agita durante 16 horas. Se vierte en solución saturada de cloruro de amonio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 6,46 g (11,4 mmol, 83%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,04 (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,63 (2H), 7,70 (2H) ppm.

Ejemplo 1ag

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-en-1-ol

La solución de 4,79 g (8,46 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1af en 48 ml de tetrahydrofurano se trata con 48 ml de una mezcla 65:35:10 de ácido acético/agua/tetrahydrofurano y se agita 2,5 días a 23°C. Se vierte en solución saturada de carbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 3,42 g (7,57 mmol, 90%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 7,26-7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

Ejemplo 1ah

(5E,3S)-1-Yodo-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-eno

La solución de 8,41 g de trifenilfosfina y 120 ml de diclorometano se trata a 23°C en una atmósfera de argón seco con 2,19 g de imidazol, 8,14 g de yodo, se vierte gota a gota la solución de 12,2 g (27,0 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1ag en 30 ml de diclorometano y se agita 0,5 horas. La solución se cromatografía sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 12,15 g (21,6 mmol, 80%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (9H), 1,96 (3H), 2,10 (2H), 2,70 (3H), 2,87-3,08 (2H), 4,24 (1H), 6,32 (1H), 6,79 (1H), 7,28-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H) ppm.

Ejemplo 1ai

Yoduro de (5E,3S)-[3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]-oxi]-4-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-pent-4-en-1-il]-trifenilfosfonio

La suspensión de 12,55 g (22,3 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1ah, 85 g de trifenilfosfina y 11,6 ml de N-etildisopropilamina se agita en una atmósfera de argón seco durante 16 horas a 80°C. Después del enfriamiento se trata con dietiléter, se filtra y se lava el residuo varias veces con dietiléter y se recristaliza en acetato de etilo. Se aíslan 15,7 g (19,1 mmol, 74%) del compuesto del título como material sólido cristalino.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (9H), 1,68-1,92 (2H), 1,98 (3H), 2,70 (3H), 2,93 (1H), 3,30 (1H), 4,53 (1H), 6,62 (1H), 7,03 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,48-7,72 (16H), 7,73-7,85 (3H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 1ak

(4*S*(4*R*,5*S*,6*S*,10*RS*))-4-(2,6-Dimetil-10-[[1,1-dimetil-etil]difenilsilil]oxi]-4-etil-5-hidroxi-3-oxo-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4*S*(4*S*,5*R*,6*S*,10*RS*))-4-(2,6-Dimetil-10-[[1,1-dimetil-etil]difenilsilil]oxi]-4-etil-5-hidroxi-3-oxo-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

La solución de 1,96 ml de diisopropilamina en 44 ml de tetrahidrofurano anhidro se enfría en una atmósfera de argón seco a -30°C, se trata con 6,28 ml de una solución 2,4 molar de n-butil-litio en n-hexano y se agita durante 15 minutos más. A -78°C, se añade gota a gota la solución de 3,08 g (13,47 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1l en 44 ml de tetrahidrofurano y se deja reaccionar durante 1 hora. A continuación se trata con la solución de 5,77 g (15,1 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1y en 44 ml de tetrahidrofurano y se vierte después de 45 minutos en solución saturada de cloruro de amonio. Se diluye con agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. Después de cromatografía en columna sobre gel de sílice con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo se obtienen, además de 13% del material de partida, 4,03 g (5,92 mmol, 44%) del compuesto del título A y 1,58 g (2,32 mmol, 17%) de un diastereoisómero B.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ = 0,79 (3H), 0,85 (3H), 0,90-1,10 (16H), 1,19-1,79 (10H), 1,26 (3H), 1,32 (3H), 1,38 (3H), 2,79 (1H), 3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,78-3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,17 (1H), 7,30-7,46 (6H), 7,62-7,72 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ = 0,83 (3H), 0,91 (3H), 0,94-1,12 (16H), 1,19 (3H), 1,15-1,80 (10H), 1,31 (3H), 1,41 (3H), 2,54 (1H), 3,18 (1H), 3,47 (1H), 3,78-3,91 (2H), 3,97 (1H), 4,14 (1H), 7,31-7,47 (6H), 7,62-7,73 (4H) ppm.

Ejemplo 1al

(4*S*(4*R*,5*S*,6*S*,10*RS*))-4-(2,6-Dimetil-10-[[1,1-dimetil-etil]difenilsilil]oxi]-4-etil-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La solución de 4,02 g (6,58 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1ak se trata análogamente al Ejemplo 1a y se aíslan, después de acabado, y purificación, 4,26 g (6,13 mmol, 93%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,67-1,97 (47H), 3,02+3,12 (1H), 3,38 (1H), 3,48-4,0 (5H), 4,18+4,26 (1H), 4,42+4,50 (1H), 7,30-7,46 (6H), 7,61-7,72 (4H) ppm.

Ejemplo 1am

(4*S*(4*R*,5*S*,6*S*,10*RS*))-4-(2,6-Dimetil-4-etil-10-hidroxi-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La solución de 4,26 g (6,13 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1al se trata análogamente al Ejemplo 1i y se aíslan, después de acabado, y purificación, 2,38 g (5,21 mmol, 85%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78+0,84 (3H), 0,92-1,10 (6H), 1,13-1,98 (29H), 2,43 (1H), 3,06+3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,60-4,04 (5H), 4,21+4,28 (1H), 4,42+4,54 (1H) ppm.

Ejemplo 1an

(4*S*(4*R*,5*S*,6*S*))-4-(3,10-Dioxo-2,6-dimetil-4-etil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La solución de 2,49 g (5,45 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1am se trata análogamente al Ejemplo 1m y se aíslan, después de acabado, y purificación, 2,24 g (4,93 mmol, 90%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78+0,86 (3H), 0,90-1,37 (15H), 1,37-1,95 (15H), 2,13 (3H), 2,42 (2H), 3,07+3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,60-4,04 (4H), 4,22+4,27 (1H), 4,41+4,53 (1H) ppm.

Ejemplo 1ao

(4*S*(4*R*,5*S*,6*S*,10*E/Z*,13*S*,14*E*))-4-(13-[[1,1-Dimetiletil]-dimetilsilil]oxi]-4-etil-15-(2-metil-4-tiazolil)-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

La suspensión de 4,92 g (5,97 mmol) del compuesto obtenido análogamente al Ejemplo 1ai, yoduro de (5*E*,3*S*)-[3-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-4-metil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-pent-4-en-1-il]-trifenilfosfonio en 14 ml de tetrahidrofurano anhidro se trata a 0°C en una atmósfera de argón seco con 5,96 ml de una solución 1M de bis-(trimetilsilil)-

ES 2 290 993 T3

amiduro de sodio en tetrahidrofurano y se deja calentar a 23°C. Se añade gota a gota lentamente a la solución de color rojo la solución de 877 mg (1,93 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1an en 14 ml de tetrahidrofurano, se deja en agitación durante 2 horas, se vierte sobre solución saturada de cloruro de amonio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. Después de cromatografía en columna sobre gel de sílice con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo se obtienen, además de 29% de material de partida, 732 mg (0,98 mmol, 51%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,05 (3H), 0,79 (3H), 0,81-1,02 (6H), 0,90 (9H), 1,04-1,38 (11H), 1,38-2,08 (19H), 1,60 (3H), 2,01 (3H), 2,16-2,34 (2H), 2,72 (3H), 3,06 + 3,17 (1H), 3,42 (1H), 3,68 (1H), 3,80-4,03 (3H), 4,03-4,32 (2H), 4,46 + 4,54 (1H), 5,13 (1H), 6,45 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Ejemplo 1ap

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Etil-17-(2-metil-4-tiazol-il)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentametil-heptadeca-12,16-dien-1,3,7,15-tetraol (A) y (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15[(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-6-etil-17-(2-metil-4-tiazol-il)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentametil-heptadeca-12,16-dien-1,3,7-triol (B)

La solución de 732 mg (0,98 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1ao se trata análogamente al Ejemplo 1f y se aíslan, después de acabado, y purificación, 98 mg (0,19 mmol, 20%) del compuesto del título A y 380 mg (0,61 mmol, 62%) del compuesto del título B en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ = 0,79-0,95 (6H), 0,98-1,19 (4H), 1,21-1,86 (15H), 1,92-2,17 (5H), 2,33 (2H), 2,74 (3H), 2,87-3,23 (3H), 3,31-3,50 (1H), 3,65-3,92 (3H), 4,05-4,20 (2H), 5,10-5,25 (1H), 6,53 (1H), 6,96 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ = 0,01+0,05 (6H), 0,80-0,96 (15H), 1,01-1,17 (4H), 1,20-1,68 (4H), 1,68-1,90 (10H), 1,90-2,16 (5H), 2,25 (2H), 2,73+2,77 (3H), 2,91 (1H), 3,19 (1H), 3,42 (1H), 3,61 (1H), 3,79-3,93 (3H), 3,99-4,19 (2H), 5,10+5,20 (1H), 6,42 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Ejemplo 1aq

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Etil-17-(2-metil-4-tiazol-il)-4,4,8,12,16-pentametil-1,3,7,15-tetraquis-[[dimetil-(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dien-5-ona

La solución de 520 mg (aprox. 0,86 mmol) de una mezcla de los compuestos A y B obtenidos en el Ejemplo 1ap en 25 ml de diclorometano anhidro se enfría en una atmósfera de argón seco a -78°C, se trata con 2,6 ml de 2,6-lutidina, 2,57 ml de terc-butildimetilsililéster del ácido trifluorometanosulfónico y se agita 16 horas. Se vierte en solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. Después de cromatografía en columna sobre gel de sílice con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo, se aíslan 1,14 g (máximo 0,86 mmol, max. 100%) del compuesto del título, que contiene todavía silanol.

¹H-NMR (CDCl₃) de una muestra purificada analíticamente: ¹H-NMR (CDCl₃) δ = -0,04-0,11 (24H), 0,78-0,96 (42H), 1,13 (3H), 1,20 (3H), 1,02-1,65 (6H), 1,58+1,68 (3H), 1,72 (1H), 1,88-2,07 (2H), 2,00 (3H), 2,23 (2H), 2,71 (3H), 3,01 (1H), 3,52-3,73 (2H), 3,82 (1H), 3,91 (1H), 4,09 (1H), 5,13 (1H), 6,45 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Ejemplo 1ar

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-6-Etil-tris-[[dimetil-(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-hidroxi-17-(2-metil-4-tiazol-il)-4,4,8,12,16-pentametil-heptadeca-12,16-dien-5-ona

La solución de 1,14 g (max. 0,86 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1aq en una mezcla de 8 ml de diclorometano y 8 ml de metanol se trata a 0°C en una atmósfera de argón seco con 204 mg de ácido canfo-10-sulfónico, se deja calentar a 23°C y se agita durante 1,5 horas más. Se trata con trietilamina, se vierte en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. Después de cromatografía en columna sobre gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo se aíslan 618 mg (0,78 mmol, 90%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,02-0,13 (18H), 0,77-0,98 (33H), 1,01-1,80 (10H), 1,08 (3H), 1,19 (3H), 1,55+1,66 (3H), 1,74-2,05 (2H), 2,00 (3H), 2,25 (2H), 2,70 (3H), 3,00 (1H), 3,68 (2H), 3,85 (1H), 4,08 (2H), 5,14 (1H), 6,44 (1H), 6,90 (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 1as

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Etil-3,7,15-tris-[[dimetil-(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

510 mg (0,64 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1ar se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1k y se aíslan, después de acabado, 545 mg (max. 0,64 mmol) del compuesto del título como producto bruto, que se trata ulteriormente sin purificación.

Ejemplo 1at

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-etil-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

La solución de 545 mg (max. 0,64 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1as en 15 ml de acetona se enfría a -30°C, se trata con 460 µl de una solución normalizada de ácido cromosulfúrico 8N y se agita durante 1 hora. Se vierte en una mezcla de agua y dietiléter, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente, se aíslan 410 mg (0,47 mmol, 74% referido al material de partida en el Ejemplo 1as) de los compuestos del título, que pueden separarse por cromatografía, como aceite amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) del isómero Z: δ = -0,02-0,15 (18H), 0,80-0,95 (33H), 1,03-2,28 (12H), 1,17 (3H), 1,18 (3H), 1,69 (3H), 1,96 (3H), 2,35 (1H), 2,54 (1H), 2,71 (3H), 3,03 (1H), 3,81 (1H), 4,16 (1H), 4,41 (1H), 5,20 (1H), 6,53 (1H), 6,94 (1H) ppm.

¹H-NMR (COCl₂) del isómero E: δ = -0,03-0,16 (18H), 0,79-0,95 (33H), 0,99-2,06 (10H), 1,17 (3H), 1,19 (3H), 1,57 (3H), 1,97 (3H), 2,26 (2H), 2,32 (1H), 2,61 (1H), 2,70 (3H), 3,09 (1H), 3,85 (1H), 4,09 (1H), 4,36 (1H), 5,12 (1H), 6,48 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Ejemplo 1au

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-15-hidroxi-6-etil-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentametil-heptadeca-12,16-dienoico

Variante I

La solución de 310 mg (0,36 mmol) del ácido obtenido según el Ejemplo 1at en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro se trata en una atmósfera de argón seco con 500 µl de un complejo fluoruro de hidrógeno-piridina, 7,1 ml de una solución 1,1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y se agita 3 días a 50°C. Se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente, se purifica el residuo por cromatografía sobre aprox. 200 ml de gel de sílice fino con un sistema en gradiente de diclorometano y metanol. Se aíslan 125 mg (max. 0,24 mmol, máx. 66%), que contiene todavía sales de tetrabutilamonio.

Variante II

Análogamente al Ejemplo 1t, se hacen reaccionar 32 mg (37 µmol) del ácido obtenido según el Ejemplo 1at y se aíslan, después de acabado, y purificación, 16 mg (31 µmol, 83%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) del isómero Z: δ = 0,01-0,14 (12H), 0,80-0,99 (24H), 1,02-1,67 (7H), 1,18 (3H), 1,19 (3H), 1,70 (1H), 1,73 (3H), 1,97 (1H), 2,01 (3H), 2,14 (1H), 2,27-2,40 (3H), 2,53 (1H), 2,71 (3H), 2,81 (1H), 3,01 (1H), 3,82 (1H), 4,17 (1H), 4,48 (1H), 5,19 (1H), 6,69 (1H), 6,95 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) del isómero E: δ = -0,02-0,11 (12H), 0,73-0,95 (24H), 1,00-1,63 (7H), 1,12 (3H), 1,17 (3H), 1,60 (3H), 1,71 (1H), 1,89-2,06 (2H), 2,00 (3H), 2,22-2,39 (3H), 2,53 (1H), 2,69 (3H), 2,79 (1H), 3,02 (1H), 3,79 (1H), 4,15 (1H), 4,34 (1H), 5,15 (1H), 6,56 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Ejemplo 1aw

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazol-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-3-en-2,6-diona

La solución de 55 mg (73 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1au en 0,8 ml de tetrahidrofurano anhidro se trata en una atmósfera de argón seco con 46 μ l de trietilamina, 44 μ l de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo y se agita 20 minutos. Se diluye con 20 ml de tetrahidrofurano, se trata con 68 mg de 4-dimetilaminopiridina y se agita 30 minutos a 23°C. Se concentra, se recoge en una pequeña cantidad de diclorometano y se purifica por cromatografía sobre 100 ml de gel de sílice fino con un sistema en gradiente de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 49 mg (65 μ mol, 89%) de los compuestos del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) del isómero Z: δ = -0,12 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,73 (3H), 0,79-1,78 (7H), 0,85 (9H), 0,93 (9H), 0,99 (3H), 1,10 (3H), 1,18 (3H), 1,67 (3H), 1,88 (1H), 2,05 (1H), 2,09 (3H), 2,45 (1H), 2,54-2,74 (2H), 2,69 (3H), 2,77 (1H), 3,08 (1H), 4,00 (2H), 4,56 (1H), 5,16 (1H), 6,56 (1H), 6,95 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) del isómero E: δ = 0,02-0,16 (12H), 0,78-1,00 (24H), 1,09 (3H), 1,14-1,93 (8H), 1,20 (3H), 1,59 (3H), 2,09 2 21 (1H), 2,13 (3H), 2,39 (1H), 2,43-2,64 (3H), 2,70 (3H), 2,98 (1H), 3,95 (1H), 4,40 (1H), 5,21 (1H), 5,29 (1H), 6,51 (1H), 6,92 (1H) ppm

Ejemplo 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (A) y (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (B)

La solución de 48 mg (64 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1aw en 3 ml de diclorometano anhidro se trata a -20°C en una atmósfera de argón seco con 220 μ l de ácido trifluoroacético aprox. al 20% y se agita durante 1 hora. Se vierte en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae con diclorometano y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente, se purifica el residuo por cromatografía múltiple sobre placas analíticas de capa fina. Como fase móvil se utiliza una mezcla de n-hexano y acetato de etilo, y como eluyente acetato de etilo. Se aíslan 13 mg (25 μ mol, 39%) del compuesto del título A y 12 mg (23 μ mol, 33%) del compuesto del título B en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ = 0,89 (3H), 1,04 (3H), 1,09 (3H), 1,19-1,94 (8H), 1,33 (3H), 1,70 (CH), 2,07 (3H), 2,15-2,33 (2H), 2,38 (1H), 2,44-2,74 (3H), 2,70 (3H), 3,23 (1H), 3,62 (1H), 3,72 (1H), 4,24 (1H), 5,12 (1H), 5,22 (1H), 6,57 (1H), 6,95 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ = 0,84 (3H), 1,01 (6H), 1,29 (3H), 1,38-2,00 (8H), 1,61 (3H), 2,07 (3H), 2,20 (1H), 2,22-2,50 (3H), 2,58 (1H), 2,70 (3H), 3,37 (1H), 3,73 (1H), 4,02 (1H), 4,12 (1H), 4,41 (1H), 5,05 (1H), 5,38 (1H), 6,57 (1H), 6,99 (1H) ppm.

Ejemplo 2

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-3-(1-metil)-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil)-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

La solución de 10 mg (19 μ mol) del compuesto A obtenido según el Ejemplo 1 en 1 ml de diclorometano se trata en una atmósfera de argón seco a -10°C con 10 mg de ácido meta-cloroperbenzoico aprox. al 80% y se agita 4 horas a 0°C. Se vierte en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae con diclorometano y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente, se purifica el residuo por cromatografía repetida sobre placas analíticas de capa fina. Como fase móvil se utiliza una mezcla de n-hexano y acetato de etilo así como diclorometano y metanol, y como eluyente acetato de etilo. Se aíslan 4,5 mg (8,4 μ mol, 44%) del compuesto del título A y 1 mg (1,9 μ mol, 10%) del compuesto del título B como espuma incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ = 0,86 (3H), 1,00 (3H), 1,05 (3H), 1,28 (3H), 1,33-2,12 (10H), 1,38 (3H), 2,11 (3H), 2,41 (1H), 2,57 (1H), 2,70 (3H), 2,77-2,85 (2H), 3,38 (1H), 3,49 (1H), 3,67 (1H), 4,27 (1H), 4,56 (1H), 5,46 (1H), 6,57 (1H), 6,97 (1H) ppm

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ = 0,85 (3H), 0,95 (3H), 1,03 (3H), 1,22-1,73 (10H), 1,30 (3H), 1,38 (3H), 2,08 (1H), 2,61 (3H), 2,41-2,59 (2H), 2,71 (3H), 2,91 (1H), 2,99 (1H), 3,24 (1H), 3,43 (1H), 3,96 (1H), 4,30 (1H), 5,60 (1H), 6,60 (1H), 6,98 (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 3

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

10 mg (19 μ mol) del compuesto B obtenido según el Ejemplo 1 se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 2 y se aíslan, después de acabado, y purificación, 6 mg (11 μ mol, 59%) de una mezcla de ambos compuestos del título como espuma incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) de A o B : δ = 0,86 (3H), 0,96 (3H), 1,03 (3H), 1,06-2,08 (11H), 1,28 (3H), 1,38 (3H), 2,09 (3H), 2,46-2,59 (2H), 2,70 (3H), 2,87 (1H), 3,02 (1H), 3,33 (1H), 3,79 (1H), 4,22 (1H), 4,34 (1H), 5,49 (1H), 6,65 (1H), 7,00 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B o A : δ = 0,86 (3H), 0,96 (3H), 1,09 (3H), 1,21-1,94 (9H), 1,25 (3H), 1,37 (3H), 2,03 (2H), 2,09 (3H), 2,50-2,61 (2H), 2,71 (3H), 2,87 (1H), 2,94 (1H), 3,28 (1H), 3,67 (1H), 3,72 (1H), 4,27 (1H), 5,46 (1H), 6,59 (1H), 6,97 (1H) ppm.

Ejemplo 4

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (A) y (4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (B)

El compuesto diastereoisómero B obtenido según el ejemplo 1a se trata análogamente a los Ejemplos 1a hasta 1aw y 1 para dar los compuestos del título A y B.

Ejemplo 5

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

El compuesto A obtenido según el Ejemplo 4 se trata análogamente al Ejemplo 2 para dar los compuestos del título A y B separables.

Ejemplo 6

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona y (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

El compuesto B obtenido según el Ejemplo 4 se trata análogamente al Ejemplo 2 para dar una mezcla de los compuestos del título.

Ejemplo 7

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-((3-piridil)etenil)-1-oxa-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (A) y (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-((3-piridil)etenil)-1-oxa-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (B)

Ejemplo 7a

(Z,3S)-1-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(3-piridil)-pent-4-eno] (A) y (E,3S)-1-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(3-piridil)-pent-4-eno] (B)

Análogamente al Ejemplo 1af se hacen reaccionar 4,8 g (10,2 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1ae con empleo de (3-piridil)metanofosfonato de dietilo y se aíslan, después de acabado, y purificación, 448 mg (0,82 mmol, 8%) del compuesto del título A y 3,5 g (6,41 mmol, 63%) del compuesto del título B en cada caso como aceite incoloro.

ES 2 290 993 T3

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ = -0,06 (6H), 0,81 (9H), 1,01 (9H), 1,75 (1H), 1,97 (4H), 3,48 (2H), 4,83 (1H), 6,11 (1H), 6,97 (1H), 7,11-7,30 (5H), 7,30-7,39 (2H), 7,39-7,50 (4H), 8,08 (1H), 8,33 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ = -0,01 (6H), 0,85 (9H), 1,11 (9H), 1,78 (3H), 1,83 (1H), 1,97 (1H), 3,58 (2H), 4,42 (1H), 6,03 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,62-7,75 (4H), 8,29 (1H), 8,41 (1H) ppm.

Ejemplo 7b

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(3-piridil)-pent-4-en-1-ol

Análogamente al Ejemplo 1ag se hacen reaccionar 3,5 g (6,41 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 7ab con una mezcla 65:35:10 de ácido acético/agua/tetrahidrofurano. Se obtienen, después de purificación, 2,1 g (4,86 mmol, 76%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12 (9H), 1,75 (3H), 1,88 (2H), 3,65 (2H), 4,45 (1H), 6,25 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,60-7,75 (4H), 8,30 (1H), 8,44 (1H) ppm.

Ejemplo 7c

(E,3S)-1-Yodo-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-metil-5-(3-piridil)-pent-4-eno

Análogamente al Ejemplo 1ah se obtienen, a partir de 2,1 g (4,86 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 7b, 1,98 g (3,66 mmol, 75%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,11 (9H), 1,78 (3H), 2,17 (2H), 3,03 (2H), 4,29 (1H), 6,19 (1H), 7,22 (1H), 7,30-7,50 (7H), 7,63-7,75 (4H), 8,32 (1H), 8,44 (1H) ppm.

Ejemplo 7d

Yoduro de (5E,3S)-[3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]-oxi]-4-metil-5-(3-piridil)-pent-4-en-1-il]-trifenil-fosfonio

Análogamente al Ejemplo 1ai se obtienen, a partir de 1,98 g (3,66 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 7c, 2,35 g (2,93 mmol, 80%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (9H), 1,80 (3H), 3,27 (1H), 3,56 (1H), 4,66 (1H), 6,52 (1H), 7,25-7,90 (27H), 8,35 (1H), 8,46 (1H) ppm.

Ejemplo 7e

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimetiletil)-difenilsilil]oxi]-2,4,6,10,14-pentametil-15(3-piridil)-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1ao se hacen reaccionar 800 mg (1,76 mmol) del compuesto (4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-dioxo-2,4,6-trimetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano obtenido análogamente a los Ejemplos 1 (transformación con cloruro de etilmagnesio) hasta 1an con 4,24 g (5,28 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 7d y 5,44 ml de una solución 1M de bis-(trimetilsilil)-amiduro de sodio en tetrahidrofurano. Se obtienen 684 mg (0,79 mmol, 45%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,86-0,98 (3H), 0,98-1,94 (45H), 2,20-2,42 (2H), 3,22 (1H), 3,42 (1H), 3,58-4,02 (4H), 4,08-4,22 (2H), 4,46+4,52 (1H), 5,00 (1H), 6,03 (1H), 7,19 (1H), 7,24-7,47 (7H), 7,60-7,73 (4H), 8,28+8,40 (2H) ppm.

Ejemplo 7f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[[(1,1-Dimetiletil)-difenilsilil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(3-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dien-1,3,7-triol

Análogamente al Ejemplo 1ap se obtienen, a partir de 684 mg (0,79 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 7e, 542 mg (0,73 mmol, 92%) del compuesto del título.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 7g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[[(1,1-Dimetiletil)-difenilsilil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(3-piridil)-1,3,7-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1aq se obtienen, a partir de 542 mg (0,73 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 7f, 995 mg (max. 0,73 mmol, max. 100%) del compuesto del título, que está impurificado con silanol.

Ejemplo 7h

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-15-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-1-hidroxi-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(3-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1ar se obtienen, a partir de 995 mg (max. 0,73 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 7g, 604 mg (0,62 mmol, 85%) del compuesto del título.

Ejemplo 7i

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-15-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(3-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,6-dienoico

Análogamente a los Ejemplos 1as y 1at se obtienen, a partir de 604 mg (0,62 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 7h, 550 mg (0,56 mmol, 90%) del compuesto del título.

Ejemplo 7k

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-4,4,6,8,12,16-hexa-metil-17-(3-piridil)-5-oxo-3,7,15-trihidroxi-heptadeca-12,6-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1au se obtienen, a partir de 550 mg (0,56 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 7i, 269 mg (0,49 mmol, 88%) del compuesto del título.

Ejemplo 7l

Ácido (3S,6R,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-di-metiletil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-15-hidroxi-17-(3-piridil)-5-oxi-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1av se obtienen, a partir de 269 mg (0,49 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 7k, 127 mg (0,17 mmol, 35%) del compuesto del título.

Producción alternativa de 7l por 7n hasta 7r

Ejemplo 7n

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hidroxi-2,4,6,10,14-pentametil-15-(3-piridinil)-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1i se obtienen, a partir de 710 mg (0,85 mmol) del compuesto descrito en 7e, 486 mg (0,81 mmol, 95%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90-1,00 (3H), 1,05-1,90 (36H), 2,38 (2H), 3,27 (1H), 3,46 (1H), 3,63+3,80-4,00 (4H), 4,10-4,20 (2H), 4,46+4,55 (1H), 5,15 (1H), 6,49 (1H), 7,24 (1H), 7,57 (1H), 8,47 (1H), 8,54 (1H) ppm.

Ejemplo 7o

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,15E)-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(3-piridil)-1,3,7,15-tetrahidroxi-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1f se obtienen, a partir de 486 mg (0,81 mmol) del compuesto descrito en 7n, 335 mg (0,71 mmol, 87%) del compuesto del título.

ES 2 290 993 T3

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82+0,86 (3H), 1,08+1,10 (3H), 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,68+1,72 (3H), 1,90 (3H), 2,40 (2H), 3,30 (1H), 3,35-3,48 (2H), 3,85-3,96 (2H), 4,17 (1H), 4,20 (1H), 5,05 (1H), 6,50 (1H), 7,25 (1H), 7,61 (1H), 8,45 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Ejemplo 7p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-hidroxi-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(3-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1a se obtienen, a partir de 335 mg (0,71 mmol) del compuesto descrito en 7o, 730 mg (max. 0,71 mmol, max. 100%) del compuesto del título, que está impurificado con silanol.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05-1,16 (24H), 0,85-0,97 (39H), 1,02+1,04+1,07 (6H), 1,22 (3H), 1,60 (3H), 1,70+1,83 (3H), 2,29 (1H), 3,13 (1H), 3,05-3,80 (2H), 3,76 (1H), 3,89 (1H), 4,11 (1H), 5,13 (1H), 6,46 (1H), 7,23 (1H), 7,54 (1H), 8,42 (1H), 8,50 (1H) ppm.

Ejemplo 7q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-hidroxi-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(3-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1a se obtienen, a partir de 730 mg (max. 0,71 mmol) del compuesto descrito en 7p, 441 mg (0,54 mmol, 76%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05-0,18 (18H), 0,90-1,10 (30H), 1,11 (6H), 1,25 (3H), 1,62+1,70 (3H), 1,82 (3H), 2,38 (1H), 3,13 (1H), 3,63 (2H), 3,81 (1H), 4,05-4,15 (2H), 5,17 (1H), 6,38 (1H), 7,22 (1H), 7,53 (1H), 8,45 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Ejemplo 7r

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(3-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente a los Ejemplos 1as y 1at se obtienen, a partir de 441 mg (0,38 mmol) del compuesto descrito en 7q, 316 mg (0,38 mmol, 70%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00-0,18 (18H), 0,90-1,00 (30H), 1,12 (3H), 1,13 + 1,14 (3H), 1,19 (3H), 1,62 + 1,70 (3H), 1,79 + 1,80 (3H), 3,18 (1H), 3,75 + 3,80 (1H), 4,19 (1H), 4,44 + 4,48 (1H), 5,12 + 5,14 (1H), 6,32 + 6,35 (1H), 7,30 (1H), 7,60 + 7,62 (1H), 8,38 + 8,40 (1H), 8,58 ppm.

Ejemplo 7l

Ácido (3S,6R,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-15-hidroxi-17-(3-piridil)-5-oxi-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1i se obtienen, a partir de 316 mg (0,38 mmol) del compuesto descrito en 7r, 295 mg (max. 0,38 mmol, max. 100%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00-0,18 (12H), 0,88-1,00 (21H), 1,10 (3H), 1,15 (3H), 1,18 (3H), 1,63 + 1,70 (3H), 1,84 + 1,86 (3H), 2,30-2,50 (3H), 3,10 (1H), 3,75 + 3,78 (1H), 4,20 + 4,25 (1H), 4,45 (1H), 5,14 (1H), 6,49 (1H), 7,33 (1H), 7,68 (1H), 8,41 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 7m

(4S,7R,8S,13E/Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-16-((3-piridil)-ete-nil)-1-oxa-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1aw se obtienen, a partir de 127 mg (0,17 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 7l, 104 mg (0,14 mmol, 85%) del compuesto del título.

ES 2 290 993 T3

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,05-0,13 (12H), 0,82-1,00 (21H), 1,12 (3H), 1,15 (3H), 1,23 (3H), 1,60 + 1,69 (3H), 1,90 + 1,92 (3H), 2,40-2,60 (4H), 3,02 (1H), 3,88 + 3,90 (1H), 4,10 (1H), 4,48 (1H), 5,07 + 5,14 (1H), 5,18 + 5,25 (1H), 6,47 + 6,50 (1H), 7,25 (1H), 7,55 + 7,60 (1H), 8,45 (1H), 8,50 + 8,53 (1H) ppm.

5 Ejemplo 7

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-((3-piridil)etenil)-1-oxa-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (A) y (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-((3-piridil)etenil)-1-oxa-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (B)

Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen, a partir de 104 mg (0,14 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 7m, 24 mg (48 μmol, 34%) del compuesto del título A y 25 mg (50 μmol, 36%) del compuesto del título B.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) :

Compuesto A: δ = 1,03 (3H), 1,10 (3H), 1,21 (3H), 1,32 (3H), 1,62 (3H), 1,92 (3H), 2,18-2,80 (6H), 3,14 (1H), 3,73 (1H), 4,16 (1H), 5,17 (1H), 5,29 (1H), 6,51 (1H), 7,25 (1H), 7,58 (1H), 8,47 (1H), 8,53 (1H) ppm.

20 Compuesto B: δ = 1,00 (3H), 1,05 (3H), 1,16 (3H), 1,30 (3H), 1,63 (3H), 1,91 (3H), 2,18-2,65 (6H), 3,22 (1H), 3,65 (1H), 4,20 (1H), 5,11 (1H), 5,43 (1H), 6,49 (1H), 7,27 (1H), 7,59 (1H), 8,49 (1H), 8,52 (1H) ppm.

25 Ejemplo 8

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-((3-piridil)etenil)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-((3-piridil)etenil)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B) y (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-((3-N-oxipiridil)etenil)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (C) y (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-((3-N-oxipiridil)etenil)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (D)

Análogamente al Ejemplo 2 se obtienen, a partir de 15 mg (30 μmol) del compuesto A descrito en el Ejemplo 7,

35 ¹H-NMR (CDCl₃): Compuesto C:

δ = 1,03 (3H), 1,10 (3H), 1,17 (3H), 1,28 (3H), 1,22 (3H), 1,91 (3H), 2,40-2,63 (3H), 2,79 (1H), 3,33 (1H), 3,58 (1H), 3,77 (1H), 4,12 (3H), 5,45 (1H), 6,46 (1H), 7,18 (1H), 7,25 (1H), 8,11 (1H), 8,18 (1H) ppm.

Compuesto D:

40 δ = 0,97 (3H), 1,10 (3H), 1,13 (3H), 1,20 (3H), 1,40 (3H), 1,95 (3H), 2,50 (1H), 3,12 (1H), 3,34 (1H), 3,00 (1H), 4,00 (1H), 4,18 (1H), 5,69 (1H), 6,47 (1H), 7,17 (1H), 7,28 (1H), 8,11 (1H), 8,18 (1H) ppm.

7,4 mg (14 μmol, 46%) del compuesto del título A, 1,6 mg (3 μmol, 10%) del compuesto del título B, 2,4 mg del compuesto del título C y 0,9 mg (4,4 μmol, 15%) del compuesto del título D (1,7 mg, 6%).

Ejemplo 9

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-((4-piridil)etenil)-1-oxa-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (A) y (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-((4-piridil)etenil)-1-oxa-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (B)

Ejemplo 9a

(4S(4R),5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[1,1-dimetil-2-((4-piridil)etenil)-2,2-dimetil-1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 7e, se hacen reaccionar 2,08 (4,70 mmol) del compuesto (4S(4R),5S,6S))-4-(3,10-dioxo-2,4,6-trimetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-undec-2-il)-2,2-dimetil-1,3]dioxano producido análogamente a los Ejemplos 11 (reacción con bromuro de etilmagnesio) hasta 1an con 11,4 g (14,2 mmol) de yoduro de (5E,3S)-3-[[1,1-dimetil-2-((4-piridil)etenil)-2,2-dimetil-1,3]dioxano producido análogamente a los Ejemplos 7a a 7d con empleo de (4-piridil)metanofosfonato de dietilo. Después de acabado y purificación, se aíslan 2,10 g (2,5 mmol, 53%) del compuesto del título.

65 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,81-1,95 (49H), 2,20-2,42 (2H), 3,23 (1H), 3,42 (1H), 3,58-4,02 (3H), 4,06-4,21 (2H), 4,46+4,52 (1H), 4,99 (1H), 6,03 (1H), 6,94 (2H), 7,22-7,48 (6H), 7,59-7,73 (4H), 8,49 (2H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 9b

(4*S*(4*R*),5*S*,6*S*,10*E*/*Z*,13*S*,14*E*))-4-(13-hidroxi-2,4,6,10,14-pentametil-15-(4-piridil)-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1i se obtienen, a partir de 780 mg (0,93 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 9a, 550 mg (0,91 mmol, 98%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,80-1,81 (33H), 1,91 (3H), 1,94-2,11 (5H), 2,36 (2H), 3,27 (1H), 3,43 (1H), 3,61-4,01 (3H), 4,08-4,21 (2H), 4,46+4,54 (1H), 5,16 (1H), 6,48 (1H), 7,18 (2H), 8,55 (2H) ppm.

Ejemplo 9c

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*/*Z*,15*S*,16*E*))-4,4,6,8,12,16-hexametil-17(4-piridil)-1,3,7,15-tetrahidroxi-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1f se obtienen, a partir de 600 mg (1,00 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 9b, con empleo de ácido p-toluenosulfónico, 340 mg (0,71 mmol, 71%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (3H), 1,06 (3H), 1,12 (3H), 1,22 (3H), 1,73 (3H), 0,90-1,83 (9H), 1,91 (3H), 1,95-2,13 (3H), 2,30-2,47 (2H), 3,19-3,35 (2H), 3,42 (1H), 3,81-3,97 (2H), 4,04 (1H), 4,19 (1H), 5,18 (1H), 6,46 (1H), 7,18 (2H), 8,52 (2H) ppm.

Ejemplo 9d

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*/*Z*,15*S*,16*E*))-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-hidroxi-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(4-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1a se obtienen, a partir de 300 mg (0,63 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 9c, 435 mg (0,47 mmol, 74%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,01-0,14 (24H), 0,82-0,97 (37H), 1,02 (3H), 1,04 (3H), 1,21 (3H), 0,98-1,70 (12H), 1,87 (3H), 1,90-2,03 (2H), 2,25 (2H), 3,13 (1H), 3,51-3,71 (2H), 3,76 (1H), 3,88 (1H), 4,03-4,14 (1H), 5,13 (1H), 6,34 (1H), 7,13 (2H), 8,52 (2H) ppm.

Ejemplo 9e

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*/*Z*,15*S*,16*E*))-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-hidroxi-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(4-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1a se obtienen, a partir de 410 mg (0,44 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 9d, 339 mg (0,41 mmol, 94%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,01-0,14 (18H), 0,80-0,95 (31H), 0,97-1,70 (7H), 1,06 (6H), 1,21 (3H), 1,59+1,69 (3H), 1,87 (3H), 1,90-2,06 (2H), 2,26 (2H), 3,12 (1H), 3,65 (2H), 3,80 (1H), 4,09 (2H), 5,14 (1H), 6,36 (1H), 7,13 (2H), 8,53 (2H) ppm.

Ejemplo 9f

Ácido (3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*/*Z*,15*S*,16*E*))-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(4-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente a los Ejemplos 1as y 1at se obtienen, a partir de 280 mg (0,34 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 9e, 204 mg (0,25 mmol, 72%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00-0,14 (18H), 0,78-0,98 (30H), 1,06 (3H), 1,08 (3H), 1,24 (3H), 1,05-1,55 (5H), 1,60+1,69 (3H), 1,87 (3H), 1,98 (2H), 2,20-2,37 (3H), 2,10-3,10 (1H), 2,51 (1H), 3,14 (1H), 3,79 (1H), 4,11 (1H), 4,40 (1H), 5,13 (1H), 6,36 (1H), 7,17 (2H), 8,53 (2H) ppm.

Ejemplo 9g

Ácido (3*S*,6*R*,8*S*,12*E*/*Z*,15*S*,16*E*))-3,7-bis[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-15-hidroxi-17-(4-piridil)-5-oxi-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1av se obtienen, a partir de 198 mg (0,24 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 9f, 132 mg (0,18 mmol, 77%) del compuesto del título.

ES 2 290 993 T3

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00-0,15 (12H), 0,85-1,00 (18H), 1,10-1,18 (6H), 1,20-1,28 (6H), 1,62 + 1,73 (3H), 2,05 (1H), 2,20-2,50 (4H), 2,85 (1H), 3,15 (1H), 3,79 (1H), 4,18 (1H), 4,42 (1H), 5,18 (1H), 6,50 (1H), 7,15-7,25 (2H), 8,50-8,60 (2H) ppm.

5 Ejemplo 9h

(4S,7R,8S,13E/Z,16S(E))-4,8-Bis[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-16-((4-piridil)etenil)-1-oxa-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

10 Análogamente al Ejemplo 1aw se obtienen, a partir de 130 mg (0,18 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 9g, 98 mg (0,14 mmol, 76%) del compuesto del título.

Ejemplo 9

15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-((4-piridil)etenil)-1-oxa-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (A) y (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-((4-piridil)etenil)-1-oxa-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (B)

20 Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen, a partir de 98 mg (0,14 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 9h, 24 mg (49 μmol, 35%) del compuesto del título A y 21 mg (43 μmol, 31%) del compuesto del título B.

Ejemplo 10

25 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-((4-piridil)etenil)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-((4-piridil)etenil)-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

30 Análogamente al Ejemplo 2 se obtienen, a partir de 18 mg (37 μmol) del compuesto A descrito en el Ejemplo 9, 11 mg (22 μmol, 59%) del compuesto del título A o también, a partir de 15 mg (31 μmol) del compuesto B, 9 mg (18 μmol, 58%) del compuesto del título B.

Ejemplo 11

35 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-3-(1-metil-2-(3-N-óxido-2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

40 Análogamente al Ejemplo 2, se hacen reaccionar 10 mg (19 μmol) del compuesto A obtenido según el Ejemplo 2 a 23°C y se aíslan, después de acabado, y purificación, 3,5 mg (6,5 μmol, 34%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (COCl₂): δ = 0,90 (3H), 1,03 (3H), 1,07 (3H), 1,10-2,03 (9H), 1,31 (3H), 1,43 (3H), 2,03 (1H), 2,09 (3H), 2,19-2,26 (2H), 2,52 (1H), 2,61 (3H), 2,68-2,81 (2H), 3,34 (1H), 3,65 (1H), 4,59 (1H), 5,39 (1H), 6,61 (1H), 6,81 (1H), 7,08 (1H) ppm.

45 Ejemplo 12

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihidroxi-7-bencil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

50 Ejemplo 12a

(4S)-4-((3RS)-2-Metil-3-hidroxi-5-fenil-pent-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

55 Análogamente al Ejemplo 11, se hacen reaccionar 2,97 g (15,9 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1k con empleo de bromuro de fenetilmagnesio y se aíslan, después de acabado, y purificación, 3,27 g (11,2 mmol, 70%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,72+0,88 (3H), 0,89+0,93 (3H), 1,33 (1H), 1,39+1,42 (3H), 1,47+1,50 (3H), 1,58-1,93 (3H), 2,61 (1H), 3,00 (1H), 3,48-3,60 (1H), 3,72-4,03 (4H), 7,13-7,35 (5H) ppm.

60

Ejemplo 12b

(4S)-4-(2-Metil-3-oxo-5-fenil-pent-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

65 Análogamente al Ejemplo 1m, se hacen reaccionar 2,71 g (9,3 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12a y se aíslan, después de acabado, y purificación, 2,35 g (8,1 mmol, 87%) del compuesto del título como aceite incoloro.

ES 2 290 993 T3

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 1,03 (3H), 1,12 (3H), 1,28 (1H), 1,31 (3H), 1,38 (3H), 1,60 (1H), 2,77-2,92 (4H), 3,83 (1H), 3,93 (1H), 4,02 (1H), 7,12-7,22 (3H), 7,22-7,32 (2H) ppm.

Ejemplo 12c

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimetil-10-[(1,1-dimetil-etil)difenilsilil]oxi]-4-bencil-5-hidroxi-3-oxo-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (A) y (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-dimetil-10-[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-4-bencil-5-hidroxi-3-oxo-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (B)

Análogamente al Ejemplo 1ak se hacen reaccionar 2,34 g (8,06 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12b y se aíslan, después de acabado, y purificación, 2,91 g (4,32 mmol, 54%) del compuesto del título A y 1,72 g (2,55 mmol, 32%) del compuesto del título B en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ= 0,38 (3H), 0,83-1,82 (31H), 2,66-3,02 (3H), 3,47 (1H), 3,58 (1H), 3,74-3,94 (4H), 7,05-7,28 (5H), 7,31-7,46 (6H), 7,61-7,72 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ= 0,78 (3H), 0,82-1,66 (21H), 0,98 (3H), 1,29 (3H), 1,36 (3H), 2,78 (1H), 2,94 (1H), 3,05 (1H), 3,44 (1H), 3,54 (1H), 3,72-3,91 (4H), 7,04-7,29 (5H), 7,31-7,48 (6H), 7,63-7,75 (5H) ppm.

Ejemplo 12d

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimetil-10-[(1,1-dimetil-etil)fenilsilil]oxi]-4-bencil-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1a, se hacen reaccionar 2,90 g (4,4 mmol) del compuesto A obtenido según el Ejemplo 12c y se aíslan, después de acabado, y purificación, 3,18 g (4,2 mmol, 95%) del compuesto del título como aceite incoloro.

Ejemplo 12e

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimetil-4-bencil-10-hidroxi-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1i se hacen reaccionar 3,18 g (4,20 mmol) del compuesto obtenido según el ejemplo 12d y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,39 g (2,68 mmol, 64%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,28+0,47+0,49 (3H), 0,92-1,14 (7H), 1,14-1,95 (24H), 2,79+2,99-3,13 (2H), 3,34-4,27 (8H), 4,45+4,56 (1H), 7,05-7,29 (5H) ppm.

Ejemplo 12f

(4S(4R,5S,6S))-4-(2,6-Dimetil-4-bencil-3,10-dioxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1m se hacen reaccionar 1,39 g (2,68 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12e y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,18 g (2,28 mmol, 85%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,26+0,47 (3H), 0,96-1,11 (7H), 1,27+1,31 (3H), 1,39+1,41 (3H), 1,20-1,90 (12H), 2,15 (3H), 2,45 (2H), 2,79+2,97-3,12 (2H), 3,36-4,07 (6H), 4,15+4,21 (1H), 4,43+4,54 (1H), 7,08-7,28 (5H) ppm.

Ejemplo 12g

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[(1,1-Dimetiletil)-difenilsilil]oxi]-4-bencil-15-(2-metil-4-tiazolil)-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1ao se hacen reaccionar 477 mg (923 μmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12f con empleo de n-butil-litio como base y se aíslan, después de acabado, y purificación, 367 mg (393 μmol, 43%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,23+0,46 (3H), 0,92-1,10 (19H), 1,10-1,92 (22H), 1,99 (3H), 2,13-2,40 (2H), 2,70 (3H), 2,80+2,94-3,14 (2H), 3,35-4,25 (6H), 4,47+4,53 (1H), 4,98 (1H), 6,22 (1H), 6,77 (1H), 7,07-7,24 (5H), 7,25-7,45 (6H), 7,60-7,73 (4H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 12h

(4*S*(4*R*,5*S*,6*S*,10*E*/*Z*,13*S*,14*E*))-4-(4-Bencil-13-hidroxi-15-(2-metil-4-tiazolil)-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1i se hacen reaccionar 548 mg (586 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12g y se aíslan, después de acabado, y purificación, 330 mg (474 μ mol, 81%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,25+0,46 (3H), 0,92-1,10 (6H), 1,10-1,90 (13H), 1,28+1,32 (3H), 1,39+1,41 (3H), 1,68+1,74 (3H), 1,99-2,13 (2H), 2,06 (3H), 2,36 (2H), 2,71 (3H), 2,81+3,00-3,14 (2H), 3,37-4,26 (9H), 4,48+4,57 (1H), 5,20 (1H), 6,58 (1H), 6,94 (1H), 7,08-7,26 (5H) ppm.

Ejemplo 12i

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*/*Z*,15*S*,16*E*)-6-Bencil-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentametil-heptadeca-12,16-dien-1,3,7,15-tetraol

Análogamente al Ejemplo 1f, se hacen reaccionar 330 mg (474 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12h y se aíslan, después de acabado, y purificación, 224 mg (392 μ mol, 83%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,40 (3H), 0,93-1,04 (6H), 1,08-1,87 (8H), 1,63+1,71 (3H), 1,92-2,11 (5H), 2,33 (2H), 2,67-3,06 (3H), 2,72 (3H), 3,11 (1H), 3,23-3,50 (2H), 3,54 (1H), 3,65-3,92 (3H), 4,13 (1H), 5,18 (1H), 6,53 (1H), 6,94 (1H), 7,06-7,29 (5H) ppm.

Ejemplo 12k

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*/*Z*,15*S*,16*E*)-6-Bencil-17-(2-metil-4-tiazolil)-4,4,8,12,16-pentametil-1,3,7,15-tetraquis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1aq, se hacen reaccionar 224 mg (392 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12i y se aíslan, después de acabado, y purificación, 323 mg (314 μ mol, 80%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,03-0,12 (24H), 0,79-1,73 (53H), 1,61+1,69 (3H), 1,91-2,07 (2H), 2,00 (3H), 2,26 (2H), 2,71 (3H), 2,86 (1H), 2,98 (1H), 3,33-3,55 (2H), 3,66 (1H), 3,80 (1H), 4,10 (1H), 5,17 (1H), 6,47 (1H), 6,91 (1H), 7,06-7,29 (H) ppm.

Ejemplo 12l

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*/*Z*,15*S*,16*E*)-6-Bencil-1-hidroxi-17-(2-metil-4-tiazolil)-4,4,8,12,16-pentametil-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1ar, se hacen reaccionar 432 mg (420 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12k y se aíslan, después de acabado, y purificación, 264 mg (269 μ mol, 69%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,03-0,12 (18H), 0,53 (1H), 0,78-1,40 (41H), 1,62+1,71 (3H), 1,42-1,81 (2H), 2,00 (3H), 1,92-2,10 (2H), 2,27 (2H), 2,70 (3H), 2,852 (1H), 3,09 (1H), 3,30 (2H), 3,40-1 H), 3,70 (1H), 3,81 (1H), 4,11 (1H), 5,17 (1H), 6,46 (1H), 6,91 (1H), 7,11-7,30 (5H) ppm.

Ejemplo 12m

Ácido (3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*/*Z*,15*S*,16*E*)-6-bencil-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1k, se hacen reaccionar 264 mg (289 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12l y se aíslan, después de acabado, 255 mg (279 μ mol, 97%) del compuesto del título como aceite incoloro, que se trata ulteriormente sin purificación.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 12n

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-6-bencil-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentametil-3,7,15-tris-[[di-metil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-6-bencil-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentametil-3,7,15-tris-[[di-metil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dienoico (B)

Análogamente al Ejemplo 1at se hacen reaccionar 255 mg (279 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12m y se aíslan, después de acabado, y purificación, 61 mg (66 μ mol, 24%) del compuesto del título A como sólido incoloro y 54 mg (58 μ mol, 21%) del compuesto del título B como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A : δ = -0,07-0,18 (18H), 0,60 (3H), 0,78 (3H), 0,82 (9H), 0,89 (9H), 0,92 (9H), 1,07 (3H), 1,72 (3H), 1,95 (3H), 0,74-2,33 (12H), 2,69 (3H), 2,91 (1H), 3,03 (1H), 3,41 (1H), 3,62 (1H), 4,20 (1H), 4,30 (1H), 5,23 (1H), 6,72 (1H), 6,96 (1H), 7,05-7,29 (5H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B : δ = -0,08-0,14 (18H), 0,72 (3H), 0,82 (3H), 0,85 (9H), 0,90 (9H), 0,93 (9H), 0,98 (3H), 1,60 (3H), 0,65-2,08 (9H), 1,96 (3H), 2,12 (1H), 2,29 (2H), 2,71 (3H), 2,92 (2H), 3,47 (1H), 3,69 (1H), 4,09 (1H), 4,21 (1H), 5,12 (1H), 6,49 (1H), 6,95 (1H), 7,06-7,30 (5H) ppm.

Ejemplo 12o

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-6-bencil-15-hidroxi-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentametil-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1j, se hacen reaccionar 61 mg (66 μ mol) del compuesto A obtenido según el Ejemplo 12n a 23°C y se aíslan, después de acabado, y purificación, 33 mg (41 μ mol, 61%) del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,11 (3H), -0,08-0,05 (9H), 0,80 (9H), 0,88 (9H), 0,91 (3H), 0,94 (3H), 0,99 (3H), 1,72 (3H), 1,98 (3H), 0,77-2,22 (12H), 2,69 (3H), 2,70-2,91 (2H), 3,39 (1H), 3,62 (1H), 4,18 (1H), 4,33 (1H), 4,45-5,73 (1H), 5,13 (1H), 6,68 (1H), 6,91 (1H), 7,05-7,26 (5H) ppm.

Ejemplo 12p

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-7-bencil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1aw se hacen reaccionar 33 mg (40 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12o y se aíslan, después de acabado, y purificación, 17 mg (21 μ mol, 53%) del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,06 (3H), 0,00 (3H), 0,07 (3H), 0,09 (3H), 0,98 (3H), 1,71 (3H), 2,10 (3H), 0,70-2,48 (34H), 2,63 (1H), 2,71 (3H), 2,81 (2H), 3,23 (1H), 3,76 (1H), 4,17 (1H), 5,13 (2H), 6,56 (1H), 6,95 (1H), 7,06-7,32 (5H) ppm.

Ejemplo 12

(4S,7S,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihidroxi-7-bencil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13)-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1 se hacen reaccionar 12,2 mg (9,7 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12p y se aíslan, después de acabado, y purificación, 5,0 mg (8,8 μ mol, 91%) del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,61 (3H), 0,83 (3H), 1,11 (3H), 1,22-2,00 (5H), 1,71 (3H), 2,05 (3H), 2,19-2,49 (5H), 2,61 (1H), 2,66 (3H), 2,89 (1H), 3,03 (1H), 3,59 (1H), 3,67 (1H), 4,21 (1H), 5,10 (1H), 5,24 (1H), 6,53 (1H), 6,92 (1H), 7,07-7,31 (5H) ppm.

Ejemplo 13

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*E*,16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-7-bencil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 13a

Ácido (3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*,15*S*,16*E*)-6-bencil-15-hidroxi-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentametil-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1i se hacen reaccionar 47 mg (51 μ mol) del compuesto B obtenido según el Ejemplo 12n a 23°C y se aíslan, después de acabado, y purificación, 22 mg (27 μ mol, 53%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,08 (3H), -0,03-0,09 (9H), 0,82 (9H), 0,89 (12H), 0,97 (6H), 1,64 (3H), 2,02 (3H), 0,78-2,10 (9H), 2,27-2,46 (2H), 2,70 (3H), 2,82 (2H), 2,92-3,34 (2H), 3,42 (1H), 3,67 (1H), 4,19 (1H), 4,32 (1H), 5,28 (1H), 6,63 (1H), 6,92 (1H), 7,02-7,27 (5H) ppm.

Ejemplo 13b

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*E*,16*S*(*E*))-4,8-bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-7-bencil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazol-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1aw se hacen reaccionar 22 mg (27 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 13a y se aíslan, después de acabado, y purificación, 12 mg (15 μ mol, 56%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,04 (3H), 0,06 (6H), 0,12 (3H), 0,80 (3H), 0,88 (9H), 0,90 (9H), 0,96 (3H), 1,08 (3H), 1,64 (3H), 0,74-1,72 (4H), 1,80-2,27 (5H), 2,09 (3H), 2,33 (1H), 2,53-2,82 (2H), 2,70 (3H), 2,96 (1H), 3,20 (1H), 3,74 (1H), 4,15 (1H), 5,19-5,32 (2H), 6,47 (1H), 6,90 (1H), 7,07-7,31 (5H) ppm.

Ejemplo 13

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*E*,16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-7-bencil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1 se hacen reaccionar 12 mg (15 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 13b y se aíslan, después de acabado, y purificación, 6,0 mg (11 μ mol, 69%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,69 (3H), 0,72 (3H), 0,89 (1H), 1,08 (3H), 1,38-1,69 (3H), 1,61 (3H), 1,90-2,12 (2H), 2,02 (3H), 2,19 (1H), 2,25-2,44 (3H), 2,54 (1H), 2,69 (3H), 2,79 (1H), 2,99 (1H), 3,73 (2H), 4,25-4,39 (2H), 4,66 (1H), 5,03 (1H), 5,34 (1H), 6,52 (1H), 6,97 (1H), 7,04-7,29 (5H) ppm.

Ejemplo 14

(1*S*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-10-Bencil-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1*R*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-10-bencil-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

La solución de 4,0 mg (7,0 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12 en 0,1 ml de acetonitrilo se trata con 38 μ l de una solución 1 M de metilenodiamina-tetraacetato de sodio, se enfría a 0°C y se trata con 67 μ l de 1,1,1-trifluoroacetona y una mezcla constituida por 21 mg de oxona y 4,5 mg de hidrogenocarbonato de sodio. Se deja reaccionar durante 5 horas, se vierte sobre solución de tiosulfato de sodio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, y el residuo obtenido después de filtración y eliminación del disolvente se purifica por cromatografía en una placa analítica de capa fina. Como fase móvil se utiliza una mezcla de n-hexano y acetato de etilo. Se aíslan 2,2 mg (3,8 μ mol, 54%) del compuesto del título A y 0,3 mg (0,5 μ mol, 7%) del compuesto del título B en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ = 0,67 (3H), 0,80 (3H), 1,07 (3H), 1,29 (3H), 1,35-2,06 (3H), 2,09 (3H), 2,33 (1H), 2,49 (1H), 2,68 (3H), 2,72-2,85 (2H), 3,04 (1H), 3,40 (1H), 3,62 (1H), 3,77 (1H), 4,22 (1H), 4,51 (1H), 5,47 (1H), 6,51 (1H), 6,95 (1H), 7,06-7,30 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ = 0,68 (3H), 0,76 (3H), 0,86 (1H), 1,07 (3H), 1,23-2,13 (7H), 1,30 (3H), 2,08 (3H), 2,30-2,49 (2H), 2,70 (3H), 2,87-3,11 (3H), 3,28 (2H), 3,57 (1H), 3,93 (1H), 4,21 (1H), 4,54-5,73 (1H), 5,58 (1H), 6,58 (1H), 6,97 (1H), 7,7-7,31 (5H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 15

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Bencil-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-bencil-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al Ejemplo 14 se hacen reaccionar 3,1 mg (5,4 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 13 y se aíslan, después de acabado, y purificación, 0,7 mg (1,2 μ mol, 22%) del compuesto del título A o B y 0,6 mg (1,0 μ mol, 19%) del compuesto del título B o A como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A o B: δ = 0,76 (3H), 0,88 (3H), 1,02 (3H), 1,24 (1H), 1,30 (3H), 1,38-1,78 (5H), 1,92-2,13 (3H), 2,07 (3H), 2,44 (2H), 2,70 (3H), 2,78-2,87 (2H), 3,04 (1H), 3,60 (1H), 3,71-3,80 (2H), 4,01 (1H), 4,28 (1H), 5,45 (1H), 6,62 (1H), 6,99 (1H), 7,11-7,31 (5H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B o A: δ = 0,70 (3H), 0,76 (3H), 1,06 (3H), 1,19-1,64 (5H), 1,22 (3H), 1,80 (1H), 1,90-2,12 (3H), 2,07 (3H), 2,46 (2H), 2,69 (3H), 2,79 (1H), 2,92 (1H), 3,08 (1H), 3,32 (1H), 3,57 (1H), 3,62 (1H), 3,71 (1H), 4,12 (1H), 5,42 (1H), 6,54 (1H), 6,96 (1H), 7,06-7,31 (5H) ppm.

Ejemplo 16

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihidroxi-7-bencil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 16a

(4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-Dimetil-10-[(1,1-dimetil-etil)difenilsilil]oxi)-4-bencil-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1a, se hacen reaccionar 1,71 g (2,59 mmol) del compuesto B obtenido según el Ejemplo 12c y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,51 g (1,99 mmol, 77%) del compuesto del título como aceite incoloro.

Ejemplo 16b

(4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-Dimetil-4-bencil-10-hidroxi-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1i, se hacen reaccionar 1,51 g (1,99 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 16a y se aíslan, después de acabado, y purificación, 855 mg (1,65 mmol, 83%) del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,88+0,92 (3H), 0,92-1,95 (32H), 2,82-3,10 (2H), 3,32-3,59 (2H), 3,71-3,98 (5H), 4,43-4,59 (1H), 7,11-7,31 (5H) ppm.

Ejemplo 16c

(4S(4S,5R,6S))-4-(2,6-Dimetil-4-bencil-3,10-dioxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Por analogía al Ejemplo 1m, se hacen reaccionar 850 mg (1,64 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 16b y se aíslan, después de acabado, y purificación, 741 mg (1,43 mmol, 88%) del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,84+0,90 (3H), 0,95+1,05 (3H), 0,97 (3H), 1,8-1,88 (19H), 2,15 (3H), 2,42 (2H), 2,79-3,08 (2H), 3,31-3,57 (2H), 3,69-3,96 (5H), 4,43+4,52 (1H), 7,10-7,29 (5H) ppm.

Ejemplo 16d

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14))-4-(13-[(1,1-Dimetiletil)-difenilsilil]oxi)-4-bencil-15-(2-metil-4-tiazolil)-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-penta-deca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1ao, se hacen reaccionar 737 mg (1,43 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 16c con empleo de n-butil-litio como base y se aíslan, después de acabado, y purificación, 491 mg (525 μ mol, 37%) del compuesto del título como aceite incoloro.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 16e

(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E)-4-(4-Bencil-13-hidroxi-15-(2-metil-4-tiazolil)-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Por analogía al Ejemplo 1i, se hacen reaccionar 1,09 g (1,17 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 16c y se aíslan, después de acabado, y purificación, 677 mg (973 μ mol, 83%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78-2,12 (31 H), 1,67+1,73 (3H), 2,06 (3H), 2,36 (2H), 2,71 (3H), 2,81-3,03 (2H), 3,30-3,52 (2H), 3,69-3,96 (5H), 4,14 (1H), 4,43+4,51 (1H), 5,20 (1H), 6,57 (1H), 6,95 (1H), 7,08-7,30 (5H) ppm.

Ejemplo 16f

(3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Bencil-17-(2-metil-4-tiazolil-5-oxo-4,4,8,12,16-pentametil-heptadeca-12,16-dien-1,3,7,15-tetraol

Análogamente al Ejemplo 1f, se hacen reaccionar 675 mg (970 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 16e y se aíslan, después de acabado, y purificación, 495 mg (886 μ mol, 89%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,73-0,86 (6H), 0,96-1,10 (3H), 1,21-1,79 (7H), 1,67+1,76 (3H), 1,98-2,17 (5H), 2,28-2,50 (3H), 2,70 (3H), 2,85 (1H), 2,97 (1H), 3,09 (1H), 3,40-3,87 (7H), 4,16 (1H), 5,27 (1H), 6,51+6,57 (1H), 6,94 (1H), 7,07-7,30 (5H) ppm.

Ejemplo 16g

(3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Bencil-17-(2-metil-4-tiazolil-4,4,8,12,16-pentametil-1,3,7,15-tetraquis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1aq, se hacen reaccionar 337 mg (589 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 16f y se aíslan después de tratamiento y purificación 444 mg (432 μ mol, 73%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,08-0,13 (24H), 0,42 (3H), 0,79-1,03 (42H), 1,11-1,73 (8H), 1,60+1,67 (3H), 1,90-2,08 (4H), 2,26 (2H), 2,71 (3H), 2,91 (2H), 3,22 (1H), 3,50-3,72 (3H), 3,85 (1H), 4,09 (1H), 5,16 (1H), 6,46 (1H), 6,91 (1H), 7,07-7,27 (5H) ppm.

Ejemplo 16h

(3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Bencil-1-hidroxi-17-(2-metil-4-tiazolil)-4,4,8,12,16-pentametil-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1ar, se hacen reaccionar 444 mg (432 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 16g y se aíslan, después de acabado, y purificación, 272 mg (297 μ mol, 69%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,07-0,18 (18H), 0,48 (3H), 0,79-1,72 (40H), 1,61+1,68 (3H), 1,81 (1H), 1,90-2,09 (5H), 2,26 (2H), 2,70 (3H), 2,86-3,04 (2H), 3,23 (1H), 3,59 (2H), 3,70 (1H), 3,91 (1H), 4,10 (1H), 5,16 (1H), 6,44 (1H), 6,91 (1H), 7,08-7,29 (5H) ppm.

Ejemplo 16i

Ácido (3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-bencil-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1k, se hacen reaccionar 272 mg (297 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 16h y se aíslan, después de acabado, 264 mg (289 μ mol, 97%) del compuesto del título como aceite incoloro, que se trata ulteriormente sin purificación.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 16k

Ácido (3S,6S,7R,8S,12Z,15S,16E)-6-bencil-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentametil-3,7,15-tris-
 5 [[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (3S,6S,7R,8S,12E,15S,16E)-6-bencil-
 17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentametil-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-
 dienoico (B)

Análogamente al Ejemplo 1at, se hacen reaccionar 264 mg (289 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo
 16i y se aíslan, después de acabado, y purificación, 87 mg (94 μ mol, 32%) del compuesto del título A y 67 mg (73
 10 μ mol, 25%) del compuesto del título B en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ = -0,09 (3H), -0,02-0,13 (15H), 0,69 (3H), 0,80-1,48 (32H), 1,03 (3H), 1,63-1,79 (1H), 1,68
 (3H), 2,00 (3H), 1,91-2,09 (2H), 2,12-2,33 (3H), 2,72 (3H), 2,77-3,20 (6H), 3,31 (1H), 3,70 (1H), 4,10 (1H), 4,43 (1H),
 15 5,16 (1H), 6,47 (1H), 6,91 (1H), 7,08-7,29 (5H) ppm. ¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ = -0,10 (3H), -0,03-0,17 (15H), 0,68 (3H),
 0,80-1,50 (33H), 1,02 (3H), 1,61 (3H), 1,71 (2H), 1,88-2,07 (2H), 2,00 (3H), 2,11-2,68 (4H), 2,71 (3H), 2,86 (2H), 3,30
 (1H), 3,69 (1H), 3,75-4,08 (1H), 4,11 (1H), 4,43 (1H), 5,16 (1H), 6,47 (1H), 6,91 (1H), 7,08-7,30 (5H) ppm.

Ejemplo 16l

Ácido (3S,6S,7R,8S,12Z,15S,16E)-6-bencil-15-hidroxi-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentametil-3,7-
 25 bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1i se hacen reaccionar 87 mg (94 μ mol) del compuesto A obtenido según el Ejemplo
 16k a 23°C y se aíslan, después de acabado, y purificación, 76 mg (93 μ mol, 99%) del compuesto del título como
 aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,03-0,13 (12H), 0,52 (3H), 0,78-1,80 (28H), 1,73 (3H), 1,91-2,17 (2H), 2,00 (3H), 2,21 (2H), 2,34
 (2H), 2,69-3,01 (3H), 2,73 (3H), 3,19 (1H), 3,31 (1H), 3,74 (1H), 4,13 (1H), 4,28-5,68 (1H), 4,36 (1H), 5,18 (1H), 6,62
 (1H), 6,97 (1H), 7,08-7,31 (5H) ppm.

Ejemplo 16m

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-7-bencil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)
 40 etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1aw, se hacen reaccionar 76 mg (93 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 16l
 y se aíslan, después de acabado, y purificación, 68 mg (85 μ mol, 92%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,02 (3H), 0,01 (3H), 0,16 (3H), 0,30 (3H), 0,54 (3H), 0,64 (3H), 0,85 (9H), 0,97 (9H), 0,99 (3H),
 0,80-1,75 (5H), 1,69 (3H), 1,89 (1H), 1,98-2,31 (3H), 2,13 (3H), 2,37 (1H), 2,52 (1H), 2,70 (1H), 2,72 (3H), 3,10 (1H),
 3,46 (1H), 3,96 (1H), 4,05 (1H), 5,10 (1H), 5,15 (1H), 6,48 (1H), 7,02 (1H), 7,09-7,31 (5H) ppm.

Ejemplo 16

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihidroxi-7-bencil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-
 ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 10 mg (13 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 12p
 y se aíslan, después de acabado, y purificación, 6,3 mg (11 μ mol, 89%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,47 (3H), 0,84 (1H), 0,97 (3H), 1,04 (3H), 1,22-1,70 (4H), 1,76 (3H), 1,94 (1H), 1,93 (3H), 2,22-2,49
 (4H), 2,61-2,77 (1H), 2,71 (3H), 2,83 (1H), 2,90 (1H), 3,02 (1H), 3,08 (1H), 3,59 (1H), 3,62 (1H), 4,18 (1H), 5,19 (1H),
 5,53 (1H), 6,50 (1H), 6,96 (1H), 7,08-7,31 (5H) ppm.

Ejemplo 17

(4*S*,7*S*,8*R*,9*S*,13*E*,16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-7-bencil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 17a

Ácido (3*S*,6*S*,7*R*,8*S*,12*E*,15*S*,16*E*)-6-bencil-15-hidroxi-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentametil-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 67 mg (72 μ mol) del compuesto B obtenido según el Ejemplo 16k a 23°C y se aíslan, después de acabado, y purificación, 57 mg (70 μ mol, 97%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,06-0,13 (12H), 0,47 (3H), 0,77-1,76 (28H), 1,64 (3H), 1,90-2,07 (2H), 2,00 (3H), 2,28 (2H), 2,39 (2H), 2,66-2,89 (2H), 2,73 (2H), 2,91-3,05 (3H), 3,19 (1H), 3,29 (1H), 3,76 (1H), 4,20 (1H), 4,33 (1H), 5,16 (1H), 6,58 (1H), 6,94 (1H), 7,07-7,31 (5H) ppm.

Ejemplo 17b

(4*S*,7*S*,8*R*,9*S*,13*E*,16*S*(*E*))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-7-bencil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1aw, se hacen reaccionar 57 mg (70 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 17a y se aíslan, después de acabado, y purificación, 32 mg (40 μ mol, 57%) del compuesto del título como sólido incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 (9H), 0,23 (3H), 0,53 (3H), 0,72 (3H), 0,88 (9H), 0,93 (9H), 0,98 (3H), 1,08-1,30 (2H), 1,39 (1H), 1,48-1,86 (3H), 1,61 (3H), 2,10 (3H), 2,07-2,27 (2H), 2,31-2,58 (3H), 2,63-2,78 (1H), 2,71 (3H), 3,08 (1H), 3,41 (1H), 3,82 (1H), 4,19 (1H), 5,08 (1H), 5,15 (1H), 6,51 (1H), 7,02 (1H), 7,08-7,30 (5H) ppm.

Ejemplo 17

(4*S*,7*S*,8*R*,9*S*,13*E*,16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-7-bencil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 32 mg (40 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 17b y se aíslan, después de acabado, y purificación, 16,6 mg (29 μ mol, 73%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,35 (3H), 0,91 (3H), 0,93 (3H), 1,61 (3H), 0,83-1,72 (5H), 1,94-2,20 (2H), 2,09 (3H), 2,32 (1H), 2,46 (1H), 2,51 (2H), 2,69 (3H), 2,90-3,02 (3H), 3,13 (1H), 3,55-3,68 (2H), 4,23 (1H), 5,11 (1H), 5,43 (1H), 6,47 (1H), 6,92 (1H), 7,07-7,31 (5H) ppm.

Ejemplo 18

(1*S*,3*S*(*E*),7*S*,10*S*,11*R*,12*S*,16*R*)-10-Bencil-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1*R*,3*S*(*E*),7*S*,10*S*,11*R*,12*S*,16*S*)-10-Bencil-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al Ejemplo 14, se hacen reaccionar 1,4 mg (2,5 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 16 y se aíslan, después de acabado, y purificación, 0,3 mg (0,5 μ mol, 21%) de los compuestos del título A y B como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,27 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (3H), 1,23 (3H), 1,15-2,46 (10H), 2,19 (3H), 2,71 (3H), 2,82 (1H), 2,91 (1H), 2,95 (1H), 3,10 (1H), 3,47 (1H), 3,95 (1H), 4,12 (1H), 4,42 (1H), 4,70-5,30 (1H), 5,60 (1H), 6,65 (1H), 7,00 (1H), 7,12-7,32 (5H) ppm.

Ejemplo 19

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-10-Bencil-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-10-bencil-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al Ejemplo 14, se hacen reaccionar 7,4 mg (13 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 17 y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,9 mg (3,3 μ mol, 25%) del compuesto del título A y 1,7 mg (2,9 μ mol, 22%) del compuesto del título B en cada caso como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,40 (3H), 0,89 (3H), 0,97 (3H), 1,08-1,77 (6H), 1,22 (3H), 1,90-2,07 (3H), 2,08 (3H), 2,38 (1H), 2,57 (1H), 2,70 (3H), 2,83 (1H), 2,92-3,06 (3H), 3,19 (1H), 3,54 (1H), 3,77 (1H), 4,19 (1H), 5,53 (1H), 6,52 (1H), 6,97 (1H), 7,08-7,31 (5H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,17 (3H), 0,89 (3H), 1,00 (3H), 1,21-1,97 (8H), 1,28 (3H), 2,06 (1H), 2,10 (3H), 2,27-2,44 (3H), 2,71 (3H), 2,90 (1H), 2,99-3,11 (2H), 3,36 (1H), 3,96 (1H), 4,20 (1H), 4,29 (1H), 5,77 (1H), 6,57 (1H), 6,98 (1H), 7,08-7,31 (5H) ppm.

Ejemplo 20

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 20a



Yoduro de (5E,3S)-[3-[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]-oxi]-4-metil-5-(2-piridil)-pent-4-en-1-il]-trifenil-fosfonio

Análogamente a los Ejemplos 7a a 7d se obtiene, por utilización de (2-piridil)metanofosfonato de dietilo, el compuesto del título como sólido cristalino.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,08 (9H), 1,70-1,95 (2H), 1,99 (1H), 3,00 (1H), 3,31 (1H), 4,59 (1H), 6,68 (1H), 7,10 (1H), 7,18-7,46 (8H), 7,50-7,74 (18H), 7,74-7,87 (3H), 8,57 (1H) ppm.

Ejemplo 20b

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[(1,1-Dimetiletil)-difenilsilil]oxi]-15-(2-piridil)-3-oxo-5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-2,4,6,10,14-pentametil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1ao, se hacen reaccionar 2,9 g (6,58 mmol) del compuesto (4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-dioxo-2,4,6-trimetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-undec-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano obtenido análogamente a los Ejemplos 11 (reacción con bromuro de etilmagnesio) hasta 1an con 8,0 g (9,95 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 20a y 7,54 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en n-hexano. Se obtienen, además del material de partida, 1,71 g (2,0 mmol, 31%) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,84-0,98 (3H), 0,99-1,97 (42H), 2,01 (3H), 2,29 (2H), 3,22 (1H), 3,41 (1H), 3,58-4,01 (4H), 4,07-4,22 (2H), 4,47+4,51 (1H), 5,01 (1H), 6,24 (1H), 7,07 (1H), 7,22-7,46 (7H), 7,52-7,75 (5H), 8,57 (1H) ppm.

Ejemplo 20c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(3-Hidroxi-15-(2-piridil-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,4,6,10,14-pentametil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

En analogía con el ejemplo 1i, se hacen reaccionar 1,76 g (2,11 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20b y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,17 g (1,95 mmol, 93%) del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,88-2,13 (37H), 2,09 (3H), 2,39 (2H), 3,26 (1H), 3,44 (1H), 3,75-4,02 (3H), 4,08-4,22 (2H), 4,48+4,55 (1H), 5,21 (1H), 6,60 (1H), 7,10 (1H), 7,25 (1H), 7,64 (1H), 8,60 (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 20d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-tetrahidroxi-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1f, se hacen reaccionar 1,17 mg (1,95 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20c, con empleo de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y se aíslan, después de acabado, y purificación, 852 mg (1,79 mmol, 92%) del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,83+0,88 (3H), 1,06 (3H), 1,12 (3H), 1,22 (3H), 1,63+1,72 (3H), 0,98-1,82 (7H), 1,96-2,21 (3H), 2,07 (3H), 2,39 (2H), 2,90-3,80 (2H), 3,28 (1H), 3,32-3,48 (2H), 3,89 (2H), 4,06 (1H), 4,18 (1H), 5,20 (1H), 6,59 (1H), 7,11 (1H), 7,28 (1H), 7,64 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 20e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetraquis-[[dimetil-(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1aq, se hacen reaccionar 847 mg (1,78 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20d y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,32 g (1,42 mmol, 80%) del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,02-0,13 (24H), 0,80-0,97 (39H), 1,02 (3H), 1,04 (3H), 1,21 (3H), 1,59+1,68 (3H), 1,08-1,70 (7H), 1,89-2,08 (2H), 2,06 (3H), 2,28 (2H), 3,13 (1H), 3,52-3,74 (2H), 3,77 (1H), 3,89 (1H), 4,11 (1H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,21 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 20f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-1-hidroxi-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1ar, se hacen reaccionar 1,32 g (1,42 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20e y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,0 g (1,29 mmol, 91%) del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,00-0,13 (18H), 0,80-0,97 (30H), 1,06 (6H), 1,00-1,63 (7H), 1,21 (3H), 1,58+1,68 (3H), 1,89-2,08 (3H), 2,04 (3H), 2,28 (2H), 3,12 (1H), 3,63 (2H), 3,79 (1H), 4,02-4,16 (2H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,21 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 20g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(2-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

Análogamente al Ejemplo 1k, se hacen reaccionar 1,14 mg (1,39 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20f y se aíslan, después de acabado, 1,10 g (1,35 mmol, 97%) del compuesto del título como aceite incoloro, que se trata sin purificación ulterior.

Ejemplo 20h

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil-(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(2-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil-(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(2-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico (B)

Análogamente al Ejemplo 1at, se hacen reaccionar 1,10 g (1,35 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20g y se aíslan, después de acabado, y purificación, 467 mg (0,56 mmol, 42%) del compuesto del título B y 374 mg (0,45 mmol, 33%) del compuesto del título A en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ= 0,00-0,19 (18H), 0,85 (3H), 0,90 (27H), 1,01-1,50 (6H), 1,07 (3H), 1,15 (3H), 1,21 (3H), 1,57 (3H), 1,81-2,08 (1H), 1,96 (3H), 2,24-2,41 (4H), 2,60 (1H), 3,18 (1H), 3,83 (1H), 4,13 (1H), 4,38 (1H), 5,13 (1H), 6,50 (1H), 7,16 (1H), 7,36 (1H), 7,71 (1H), 8,61 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ= -0,02-0,17 (18H), 0,80-0,98 (30H), 1,00-1,59 (6H), 1,05 (3H), 1,13 (3H), 1,18 (3H), 1,69 (3H), 1,81-1,98 (1H), 1,91 (3H), 2,10-2,40 (4H), 2,49 (1H), 3,10 (1H), 3,79 (1H), 4,15 (1H), 4,42 (1H), 5,21 (1H), 6,63 (1H), 7,17 (1H), 7,31 (1H), 7,70 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 20i

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-15-hidroxi-17-(2-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1i, se hacen reaccionar 405 mg (0,49 mmol) del compuesto B obtenido según el Ejemplo 20h y se aíslan, después de acabado, y purificación, 338 mg (0,47 mmol, 96%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,00-0,15 (12H), 0,80-0,99 (21H), 1,02-1,60 (6H), 1,07 (3H), 1,14 (3H), 1,19 (3H), 1,72 (3H), 1,90-2,08 (1H), 1,99 (3H), 2,17 (1H), 2,31 (1H), 2,38 (2H), 2,49 (1H), 3,00-4,00 (1H), 3,12 (1H), 3,81 (1H), 4,19 (1H), 4,43 (1H), 5,24 (1H), 6,73 (1H), 7,18 (1H), 7,32 (1H), 7,71 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 20j

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1av, se hacen reaccionar 287 mg (0,40 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20i y se aíslan, después de acabado, y purificación, 144 mg (0,21 mmol, 51%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= -0,09 (3H), 0,01-0,18 (9H), 0,79-1,32 (4H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 0,98 (3H), 1,10 (3H), 1,14 (3H), 1,20 (3H), 1,46-1,82 (3H), 1,69 (3H), 2,03-2,21 (1H), 2,15 (3H), 2,49 (1H), 2,62-2,88 (2H), 3,03 (1H), 3,90 (1H), 4,05 (1H), 5,02 (1H), 5,19 (1H), 6,58 (1H), 7,11 (1H), 7,27 (1H), 7,65 (1H), 8,61 (1H) ppm.

Ejemplo 20

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 144 mg (206 μmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20j y se aíslan, después de acabado, y purificación, 90 mg (191 μmol, 93%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 1,02 (3H), 1,08 (3H), 1,20 (3H), 1,24-1,43 (4H), 1,38 (3H), 1,67 (3H), 1,60-1,98 (2H), 2,06 (3H), 2,23 (1H), 2,31 (2H), 2,45 (1H), 2,64 (1H), 3,11-3,27 (2H), 3,73 (1H), 4,41 (1H), 4,50-4,77 (1H), 5,09-5,23 (2H), 6,62 (1H), 7,14 (1H), 7,31 (1H), 7,69 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Ejemplo 21

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B) y (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-N-oxipiridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (C) y (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-N-oxipiridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (D) y (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-N-oxipiridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (E)

Análogamente al Ejemplo 14, se hacen reaccionar 40 mg (84 μmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20 y se aíslan, después de acabado, y purificación, 8,5 mg (17 μmol, 21%) del compuesto del título A, 2,0 mg (4 μmol, 5%) del compuesto del título B, 2,9 mg (6 μmol, 7%) del compuesto del título C, 12,6 mg (25 μmol, 30%) del compuesto del título D, y 2,5 mg (5 μmol, 6%) del compuesto del título E.

ES 2 290 993 T3

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ = 1,00 (3H), 1,08 (3H), 1,16 (3H), 1,21-1,98 (9H), 1,29 (3H), 1,38 (3H), 2,07 (3H), 2,19 (1H), 2,30 (1H), 2,53 (1H), 2,81 (1H), 2,89 (1H), 3,29 (1H), 3,76 (1H), 4,37 (1H), 5,40 (1H), 6,53 (1H), 7,16 (1H), 7,29 (1H), 7,70 (1H), 8,53 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ = 0,94 (3H), 1,03 (3H), 1,11 (3H), 1,28 (3H), 1,38 (3H), 1,00-1,95 (8H), 2,14 (3H), 2,08-2,20 (1H), 2,41 (1H), 2,49 (1H), 2,83 (1H), 3,09 (1H), 3,33 (1H), 3,95 (1H), 4,06 (1H), 4,17 (1H), 5,70 (1H), 6,64 (1H), 7,12 (1H), 7,25 (1H), 7,67 (1H), 8,59 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de C: δ = 1,01 (3H), 1,04 (3H), 1,20 (3H), 1,43 (3H), 1,68 (3H), 1,12-1,93 (6H), 2,02-2,64 (5H), 2,13 (3H), 3,22 (1H), 3,38 (1H), 3,69 (1H), 4,56 (1H), 5,11 (1H), 5,18 (1H), 6,28 (1H), 7,03 (1H), 7,21 (1H), 7,37 (1H), 7,48 (1H), 8,29 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de D: δ = 1,01 (3H), 1,06 (3H), 1,18 (3H), 1,30 (3H), 1,46 (3H), 1,13-1,89 (8H), 2,14 (3H), 2,09-2,30 (2H), 2,52 (1H), 2,78 (1H), 3,17 (1H), 3,29 (1H), 3,71 (1H), 4,54 (1H), 5,37 (1H), 6,24 (1H), 6,96 (1H), 7,22 (1H), 7,37 (1H), 7,42 (1H), 8,28 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de E: δ = 0,96 (3H), 1,06 (3H), 1,10 (3H), 1,29 (3H), 1,43 (3H), 1,22-1,77 (6H), 1,78-2,18 (3H), 2,11 (3H), 2,35-2,52 (2H), 2,96 (1H), 3,31 (1H), 3,43 (1H), 3,91 (1H), 4,49 (1H), 5,42 (1H), 5,49 (1H), 7,02 (1H), 7,19 (1H), 7,33 (1H), 7,45 (1H), 8,28 (1H) ppm.

Ejemplo 22

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclo-hexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 22a

Ácido (3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*,15*S*,16*E*)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-hexametil-15-hidroxi-17-(2-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1i, se hacen reaccionar 370 mg (444 μ mol) del compuesto A obtenido según el Ejemplo 20h y se aíslan, después de acabado, y purificación, 309 mg (430 μ mol, 97%) del compuesto del título como aceite incoloro.

Ejemplo 22b

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*E*))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1aw, se hacen reaccionar 309 mg (430 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 22a y se aíslan, después de acabado, y purificación, 233 mg (333 μ mol, 77%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02-0,17 (12H), 0,88 (18H), 0,93 (3H), 1,09 (3H), 1,12 (3H), 1,16-1,37 (2H), 1,19 (3H), 1,45-1,64

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02-0,17 (12H), 0,88 (18H), 0,93 (3H), 1,09 (3H), 1,12 (3H), 1,16-1,37 (2H), 1,19 (3H), 1,45-1,64 (3H), 1,59 (3H), 1,93 (1H), 2,08-2,21 (1H), 2,18 (3H), 2,50 (1H), 2,54-2,70 (3H), 3,07 (1H), 3,93 (1H), 4,51 (1H), 5,20 (1H), 5,30 (1H), 6,58 (1H), 7,10 (1H), 7,19 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 22

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclo-hexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 228 mg (326 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 22b y se aíslan, después de acabado, y purificación, 131 mg (278 μ mol, 85%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (3H), 1,07 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (3H), 1,20-1,46 (3H), 1,52-1,83 (2H), 1,61 (3H), 1,98 (1H), 2,08 (3H), 2,17 (1H), 2,39 (1H), 2,41-2,66 (3H), 3,18-3,39 (2H), 3,66 (1H), 3,87 (1H), 4,38 (1H), 5,14 (1H), 5,42 (1H), 6,60 (1H), 7,13 (1H), 7,32 (1H), 7,69 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Ejemplo 23

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B) y (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-N-oxidopiridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (C) y (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-N-oxidopiridil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (D)

10 Análogamente al Ejemplo 14, se hacen reaccionar 50 mg (106 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20 y se aíslan, después de acabado, y purificación, 5,3 mg (11 μ mol, 10%) del compuesto del título A (o B), 4,4 mg (9 μ mol, 9%) del compuesto del título B (o A), 9,6 mg (10 μ mol, 9%) del compuesto del título C (o D) y 11,1 mg (11 μ mol, 11%) del compuesto del título D (o C).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A o B: δ = 0,94 (3H), 1,04 (3H), 1,13 (3H), 1,28 (3H), 1,39 (3H), 2,11 (3H), 1,01-2,15 (9H), 2,44 (1H), 2,58 (1H), 2,74 (1H), 2,91 (1H), 3,31 (1H), 3,73 (1H), 4,21 (1H), 4,30 (1H), 5,53 (1H), 6,53 (1H), 7,13 (1H), 7,30 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B o A: δ = 0,93 (3H), 1,09 (3H), 1,14 (3H), 1,28 (3H), 1,37 (3H), 1,22-2,16 (9H), 2,09 (3H), 2,46 (1H), 2,57 (1H), 2,96 (1H), 3,08 (1H), 3,26 (1H), 3,72 (1H), 3,89 (1H), 4,37 (1H), 5,47 (1H), 6,62 (1H), 7,13 (1H), 7,28 (1H), 7,68 (1H), 8,57 (1H) ppm.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de C o D: δ = 0,93 (3H), 1,06 (3H), 1,19 (3H), 1,21 (3H), 1,44 (3H), 1,15-2,01 (8H), 2,10 (3H), 2,12-2,26 (2H), 2,49 (1H), 2,89 (1H), 3,26 (1H), 3,48 (1H), 3,67 (1H), 4,63 (1H), 5,45 (1H), 5,76 (1H), 7,09 (1H), 7,21 (1H), 7,36 (1H), 7,45 (1H), 8,29 (1H) ppm.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de D o C: δ = 0,96 (3H), 1,06 (3H), 1,15 (3H), 1,24 (3H), 1,43 (3H), 1,02-2,19 (9H), 2,08 (3H), 2,23 (1H), 2,56 (1H), 2,96 (1H), 3,29 (1H), 3,68 (2H), 4,53 (1H), 5,60-5,72 (2H), 7,10 (1H), 7,21 (1H), 7,37 (1H), 7,52 (1H), 8,29 (1H) ppm.

Ejemplo 24

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexa-dec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 24h, variante I

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Etil-1,3,7,15-tetraquis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Ejemplo 24aI

(2S)-2-Metil-1-(tetrahidropiran-2-iloxi)-heptan-6-ona

50 Análogamente al Ejemplo 1m, se hacen reaccionar 9,0 g (39,1 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1v y se aíslan, después de acabado, y purificación, 8,05 g (35,3 mmol, 90%) del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 (3H), 1,12 (1H), 1,32-1,89 (10H), 2,14 (3H), 2,42 (2H), 3,19 (1H), 3,45-3,63 (2H), 3,84 (1H), 4,56 (1H) ppm.

Ejemplo 24bI

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]-11-(2-piridil)-1-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6,10-tri-metil-undeca-6,10-dieno

60 Análogamente al Ejemplo 7ao o 20b, se hacen reaccionar 1,89 g (8,28 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24aI con 10,0 g (12,4 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20a con empleo de n-butil-litio como base y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,98 g (3,2 mmol, 38%) del compuesto del título como aceite incoloro.

65 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,81-0,92 (3H), 1,08 (9H), 1,18-1,92 (16H), 2,02 (3H), 2,19-2,42 (2H), 3,02-3,62 (3H), 3,83 (1H), 4,20 (1H), 4,55 (1H), 5,00 (1H), 6,24 (1H), 6,98-7,10 (2H), 7,22-7,46 (6H), 7,57 (1H), 7,62-7,75 (4H), 8,58 (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 24c/I

(2S,6E/Z,9S,10E)-11-(2-Piridil)-1-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-2,6,10-trimetil-undeca-6,10-dien-9-ol

5 Análogamente al Ejemplo 1i, se hacen reaccionar 1,98 g (3,2 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24b/I y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,16 g (3,0 mmol, 94%) del compuesto del título como aceite incoloro.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,87-1,00 (3H), 1,12 (1H), 1,32-1,95 (11H), 1,67+1,73 (3H), 1,98-2,18 (2H), 2,10 (3H), 2,40 (2H), 3,08-3,28 (1H), 3,42-3,65 (2H), 3,84 (1H), 4,19 (1H), 4,55 (1H), 5,19 (1H), 6,59 (1H), 7,10 (1H), 7,24 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

15 Ejemplo 24d/I

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-11-(2-piridil)-1-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6,10-tri-metil-undeca-6,10-dieno

20 Análogamente al Ejemplo 1n se hacen reaccionar 1,15 g (2,97 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24c/I y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,43 g (2,85 mmol, 96%) del compuesto del título como aceite incoloro.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,03 (3H), 0,08 (3H), 0,81-0,98 (12H), 1,11 (1H), 1,28-2,10 (12H), 1,60+1,69 (3H), 2,06 (3H), 2,28 (2H), 3,07-3,27 (1H), 3,42-3,63 (2H), 3,85 (1H), 4,12 (1H), 4,56 (1H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

30 Ejemplo 24e/I

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-11-(2-piridil)-2,6,10-trimetil-undeca-6,10-dien-1-ol

35 Análogamente al Ejemplo 1f, se hacen reaccionar 1,43 g (2,85 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24d/I con empleo de ácido p-toluenosulfónico monohidratado a 23°C y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,11 g (2,66 mmol, 93%) del compuesto del título como aceite incoloro.

40 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,03 (3H), 0,08 (3H), 0,82-0,96 (12H), 0,97-1,71 (6H), 1,59+1,69 (3H), 1,90-2,14 (2H), 2,04 (3H), 2,30 (2H), 3,35-3,56 (2H), 4,13 (1H), 5,13+5,21 (1H), 6,48 (1H), 7,10 (1H), 7,25 (1H), 7,63 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 24f/I

45 (2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-11-(2-piridil)-2,6,10-trimetil-undeca-6,10-dienal

Análogamente al Ejemplo 1k, se hacen reaccionar 1,01 g (2,42 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24e/I y se aíslan, después de acabado, y purificación, 921 mg (2,22 mmol, 92%) del compuesto del título como aceite incoloro.

55 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,03 (3H), 0,08 (3H), 0,92 (9H), 1,05+1,09 (3H), 1,22-1,75 (4H), 1,60+1,38 (3H), 1,95-2,11 (2H), 2,07 (3H), 2,23-2,38 (3H), 4,12 (1H), 5,19 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H), 9,57+9,61 (1H) ppm.

Ejemplo 24g/I

60 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Etil-7-hidroxi-1,3,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona (A) y (3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-etil-7-hidroxi-1,3,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona (B)

65 Análogamente al Ejemplo 1ak, se hacen reaccionar 1,0 g (2,41 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24f/I con 1,16 g (2,78 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1m y se aíslan, después de acabado, y purificación, 972 mg (1,17 mmol, 48%) del compuesto del título A y 178 mg (0,21 mmol, 9%) del compuesto del título B, en cada caso como aceite incoloro.

ES 2 290 993 T3

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ= 0,00-0,14 (18H), 0,80-0,95 (33H), 1,00-1,81 (9H), 1,11 (3H), 1,17 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,90-2,11 (2H), 2,04 (3H), 2,29 (2H), 3,03 (1H), 3,18 (1H), 3,32 (1H), 3,54-3,77 (2H), 3,99 (1H), 4,12 (1H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ= -0,02-0,14 (18H), 0,83-1,01 (33H), 1,02-1,80 (9H), 1,10 (3H), 1,16 (3H), 1,62+1,70 (3H), 1,92-2,10 (2H), 2,06 (3H), 2,30 (2H), 3,02 (1H), 3,15 (1H), 3,42 (1H), 3,53-3,74 (2H), 4,02 (1H), 4,12 (1H), 5,19 (1H), 6,49 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 24h/I

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Etil-1,3,7,15-tetraquis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1a, se hacen reaccionar 972 mg (1,17 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24g/I A y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,02 g (1,08 mmol, 92%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,00-0,12 (24H), 0,78-0,97 (42H), 1,00-1,80 (9H), 1,03 (3H), 0,21 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,90-2,10 (2H), 2,05 (3H), 2,28 (2H), 3,02 (1H), 3,52-3,73 (2H), 3,82 (1H), 3,91 (1H), 4,11 (1H), 5,19 (1H), 6,49 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 24h, Variante II

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Etil-1,3,7,15-tetraquis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Ejemplo 24a/II

(4S,(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[(1,1-Dimetiletil)-difenilsilil]oxi)-4-etil-15-(2-piridil)-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1a o 20b se hacen reaccionar 724 mg (1,59 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 1a con 1,93 g (2,40 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 20a con empleo de n-butil-litio como base y se aíslan, después de acabado, y purificación, 478 mg (0,56 mmol, 35%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,72-1,96 (48H), 2,01 (3H), 2,16-2,41 (2H), 3,03+3,13 (1H), 3,41 (1H), 3,59-4,04 (3H), 4,12-4,32 (2H), 4,43+4,52 (1H), 5,01 (1H), 6,23 (1H), 6,97-7,10 (2H), 7,21-7,46 (6H), 7,58 (1H), 7,62-7,74 (4H), 8,57 (1H) ppm.

Ejemplo 24b/II

(4S,(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(4-Etil-13-hidroxi-15-(2-piridil)-3-oxo-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6,10,14-tetrametil-pentadeca-10,14-dien-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano

Análogamente al Ejemplo 1i, se hacen reaccionar 660 mg (0,77 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24a/II y se aíslan, después de acabado, y purificación, 475 mg (0,77 mmol, 100%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,72-2,12 (39H), 2,09 (3H), 2,39 (2H), 3,07+3,17 (1H), 3,42 (1H), 3,62-4,32 (6H), 4,43+4,54 (1H), 5,20 (1H), 6,61 (1H), 7,10 (1H), 7,25 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 24c/II

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Etil-1,3,7,15-tetrahidroxi-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1f, se hacen reaccionar 472 mg (0,77 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24b/II con empleo de ácido p-toluenosulfónico monohidratado a 23°C y se aíslan, después de acabado, y purificación, 348 mg (0,71 mmol, 92%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,75-0,92 (6H), 1,07 (3H), 1,11-2,47 (13H), 1,26 (3H), 1,63 (3H), 1,72 (3H), 2,04+2,05 (3H), 2,96 (1H), 3,18 (1H), 3,41+3,48 (1H), 3,86 (2H), 4,04-4,23 (2H), 5,18+5,23 (1H), 6,57 (1H), 7,12 (1H), 7,29 (1H), 7,67 (1H), 8,59 (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 24h/II

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Etil-1,3,7,15-tetraquis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1aq se hacen reaccionar 343 mg (0,70 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24c/II y se aíslan, después de acabado, y purificación, 497 mg (0,52 mmol, 75%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): congruente con el descrito para el Ejemplo 24h/I.

Ejemplo 24i

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Etil-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-1-hidroxi-17-(2-piridil)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1ar, se hacen reaccionar 1,71 g (1,81 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24h/I o el Ejemplo 24h/II y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,38 g (1,66 mmol, 97%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,00-0,15 (18H), 0,80-0,98 (33H), 1,02-2,10 (11H), 1,09 (3H), 1,21 (3H), 1,59+1,68 (3H), 2,05 (3H), 2,29 (2H), 3,01 (1H), 3,69 (2H), 3,84 (1H), 4,02-4,19 (3H), 5,18-(1H), 6,48 (1H), 7,09 (1H), 7,22 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Ejemplo 24k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Etil-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

Análogamente al Ejemplo 1k, se hacen reaccionar 1,38 g (1,66 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24i y se aíslan, después de acabado, y purificación, 1,34 g (1,61 mmol, 97%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,01-0,13 (18H), 0,78-0,97 (35H), 1,09 (3H), 1,13-1,79 (5H), 1,21 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,91-2,10 (2H), 2,05 (3H), 2,28 (2H), 2,40 (1H), 2,57 (1H), 3,02 (1H), 3,82 (1H), 4,12 (1H), 4,48 (1H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H), 9,79 (1H) ppm.

Ejemplo 24l

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-6-Etil-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-6-Etil-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,8,12,16-pentametil-17-(2-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico (B)

Análogamente al Ejemplo 1at, se hacen reaccionar 1,34 g (1,61 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24k y se aíslan, después de acabado, y purificación, 433 mg (0,51 mmol, 32%) del compuesto del título A y 662 mg (0,78 mmol, 49%) del compuesto del título B en cada caso como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ= 0,00-0,16 (18H), 0,78-0,93 (35H), 0,98-1,71 (6H), 1,12 (3H), 1,21 (3H), 1,56 (3H), 1,80-2,07 (2H), 1,93 (3H), 2,23-2,41 (3H), 2,67 (1H), 3,05 (1H), 3,86 (1H), 4,12 (1H), 4,33 (1H), 5,11 (1H), 6,48 (1H), 7,24 (1H), 7,33 (1H), 7,69 (1H), 8,61 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ= -0,01-0,17 (18H), 0,81-0,96 (35H), 1,00-1,78 (6H), 1,15 (3H), 1,21 (3H), 1,70 (3H), 1,89 (1H), 1,96 (3H), 2,11-2,42 (4H), 2,59 (1H), 3,00 (1H), 3,82 (1H), 4,17 (1H), 4,41 (1H), 5,24 (1H), 6,63 (1H), 7,19 (1H), 7,33 (1H), 7,71 (1H), 8,64 (1H) ppm.

Ejemplo 24m

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-6-etil-4,4,8,12,16-pentametil-15-hidroxi-17-(2-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1i se hacen reaccionar 662 mg (0,78 mmol) del compuesto B obtenido según el Ejemplo 24l a 23°C y se aíslan, después de acabado, 680 mg del compuesto del título como producto bruto, que se trata ulteriormente sin purificación.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 24n

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z*),16*S*(*E*))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-7-etil-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1aw se hacen reaccionar 680 mg (max. 0,78 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24m y se aíslan, después de acabado, y purificación, 287 mg (402 μ mol, 52%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,11 (3H), 0,03-0,15 (9H), 0,72 (3H), 0,80-1,78 (23H), 0,83 (3H), 0,92 (3H), 0,98 (3H), 1,11 (3H), 1,18 (3H), 1,68 (3H), 1,85 (1H), 2,09 (1H), 2,12 (3H), 2,46 (1H), 2,55-2,82 (3H), 3,05 (1H), 4,01 (1H), 4,03 (1H), 4,99 (1H), 5,16 (1H), 6,54 (1H), 7,08 (1H), 7,23 (1H), 7,61 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Ejemplo 24

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z*),16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 282 mg (395 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24n y se aíslan, después de acabado, y purificación, 115 mg (237 μ mol, 60%) del compuesto del título como aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 1,04 (3H), 1,09 (3H), 1,22-2,11 (8H), 1,36 (3H), 1,70 (3H), 2,07 (3H), 2,20-2,39 (3H), 2,49 (1H), 2,65 (1H), 2,69 (1H), 3,23 (1H), 3,70 (1H), 4,35 (1H), 4,59 (1H), 5,12 (1H), 5,19 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,69 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Ejemplo 25

(1*S*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-Dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1*R*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B) y (4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z*),16*S*(*E*))-4,8-dihidroxi-9-etil-16-(1-metil-2-(2-*N*-oxipiridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (C) y (1*S*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-*N*-oxipiridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (D) y (1*R*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-*N*-oxipiridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (E)

Análogamente al Ejemplo 14, se hacen reaccionar 50 mg (103 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 24 y se aíslan, después de acabado, y purificación, 15,3 mg (30 μ mol, 30%) del compuesto del título A, 2 mg (4 μ mol, 4%) del compuesto del título B, 2 mg (4 μ mol, 4%) del compuesto del título C, 21 mg (42 μ mol, 41%) del compuesto del título D y 3,3 mg (7 μ mol, 6%) del compuesto del título E, en cada caso como sólido incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ = 0,87 (3H), 0,99 (3H), 1,06 (3H), 1,21-2,03 (10H), 1,30 (3H), 1,39 (3H), 2,03 (3H), 2,15 (1H), 2,37 (1H), 2,56 (1H), 2,81 (1H), 2,83 (1H), 3,32 (1H), 3,66 (1H), 4,36 (1H), 5,24 (1H), 5,45 (1H), 6,61 (1H), 7,16 (1H), 7,29 (1H), 7,70 (1H), 8,53 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ = 0,85 (3H), 0,95 (3H), 1,04 (3H), 1,20-1,93 (10H), 1,30 (3H), 1,38 (3H), 2,08 (1H), 2,11 (3H), 2,42-2,61 (2H), 2,95 (1H), 2,98 (1H), 3,22 (1H), 3,63 (1H), 3,93 (1H), 4,33 (1H), 5,59 (1H), 6,66 (1H), 7,13 (1H), 7,28 (1H), 7,67 (1H), 8,58 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de C: δ = 0,80-1,92 (8H), 0,92 (3H), 1,03 (3H), 1,08 (3H), 1,44 (3H), 1,70 (3H), 2,08-2,64 (5H), 2,12 (3H), 2,82 (1H), 3,29 (1H), 3,67 (1H), 4,53 (1H), 5,09 (1H), 5,17 (1H), 6,19 (1H), 6,99 (1H), 7,19 (1H), 7,35 (1H), 7,44 (1H), 8,29 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de D: δ = 0,87 (3H), 1,00 (3H), 1,04 (3H), 1,09-2,03 (10H), 1,29 (3H), 1,42 (3H), 2,10 (3H), 2,18-2,32 (2H), 2,53 (1H), 2,67-2,82 (2H), 3,31 (1H), 3,62 (1H), 4,52 (1H), 5,41 (1H), 6,16 (1H), 6,93 (1H), 7,21 (1H), 7,37 (1H), 7,42 (1H), 8,28 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de E: δ = 0,83 (3H), 0,94 (3H), 1,08 (3H), 1,20-2,08 (11H), 1,29 (3H), 1,45 (3H), 2,12 (3H), 2,39-2,56 (2H), 2,87 (1H), 3,24 (1H), 3,29 (1H), 3,87 (1H), 4,52 (1H), 5,41 (1H), 5,56 (1H), 7,03 (1H), 7,19 (1H), 7,34 (1H), 7,46 (1H), 8,29 (1H) ppm.

Ejemplo 26

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 26a

Ácido (3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*,15*S*,16*E*)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-6-etil-4,4,8,12,16-pentametil-15-hidroxi-17-(2-piridil)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1i, se hacen reaccionar 433 mg (0,51 mmol) del compuesto A obtenido según el Ejemplo 24i y se aíslan, después de acabado, 447 mg del compuesto del título como un producto bruto, que se trata ulteriormente sin purificación.

Ejemplo 26b

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*E*))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-7-etil-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1aw se hacen reaccionar 447 mg (511 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 26a y se aíslan, después de acabado, y purificación, 264 mg (370 μ mol, 72%) del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,06-0,15 (12H), 0,85 (3H), 0,89 (9H), 0,91 (9H), 0,94 (3H), 1,08-1,92 (11H), 1,12 (3H), 1,21 (3H), 2,10-2,23 (1H), 2,16 (3H), 2,40 (1H), 2,46-2,68 (3H), 2,98 (1H), 3,95 (1H), 4,41 (1H), 5,23 (1H), 5,30 (1H), 6,57 (1H),

7,10 (1H), 7,21 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Ejemplo 26

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1 se hacen reaccionar 260 mg (364 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 26b y se aíslan, después de acabado, y purificación, 121 mg (249 μ mol, 68%) del compuesto del título como aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,83 (3H), 0,90 (1H), 0,98 (3H), 1,01 (3H), 1,31 (3H), 1,37-2,00 (7H), 1,61 (3H), 2,08 (3H), 2,18 (1H), 2,37-2,52 (3H), 2,60 (1H), 3,35 (1H), 3,70 (1H), 3,83-4,32 (2H), 4,45 (1H), 5,08 (1H), 5,39 (1H), 6,58 (1H), 7,13 (1H), 7,35 (1H), 7,68 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Ejemplo 27

(1*R*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-Dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1*S*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B) y (1*R*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-*N*-oxidopiridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (C) y (1*S*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-*N*-oxidopiridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (D)

Análogamente al Ejemplo 14 se hacen reaccionar 59 mg (121 μ mol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 26 y se aíslan, después de acabado, y purificación, 5 mg (10 μ mol, 8%) del compuesto del título A o B, 2 mg (4 μ mol, 3%) del compuesto del título B o A, 14 mg (27 μ mol, 22%) del compuesto del título C o D y 6,9 mg (13 μ mol, 11%) del compuesto del título D o C en cada caso como sólido incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) de A o B: δ = 0,83 (3H), 0,92 (3H), 1,02 (3H), 1,09-2,19 (12H), 1,27 (3H), 1,37 (3H), 2,11 (3H), 2,43-2,61 (2H), 2,88 (1H), 3,31 (1H), 3,78 (1H), 4,26 (1H), 4,33 (1H), 5,48 (1H), 6,64 (1H), 7,12 (1H), 7,30 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B o A: δ = 0,86 (3H), 0,93 (3H), 1,09 (3H), 1,19-2,19 (11H), 1,27 (3H), 1,38 (3H), 2,10 (3H), 2,50-2,63 (2H), 2,87 (1H), 2,98 (1H), 3,28 (1H), 3,71 (1H), 3,88 (1H), 4,31 (1H), 5,48 (1H), 6,62 (1H), 7,13 (1H), 7,28 (1H), 7,67 (1H), 8,58 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de C o D: δ = 0,84 (3H), 0,91 (3H), 1,06 (3H), 1,11-2,08 (10H), 1,26 (3H), 1,38 (3H), 2,02 (3H), 2,19 (1H), 2,37 (1H), 2,53 (1H), 2,92 (1H), 3,34 (1H), 3,56-3,72 (2H), 4,53 (1H), 5,05 (1H), 5,60 (1H), 6,99 (1H), 7,21 (1H), 7,33 (1H), 7,45 (1H), 8,28 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de D o C: δ = 0,84 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (3H), 1,15-2,23 (11H), 1,22 (3H), 1,43 (3H), 2,09 (3H), 2,36 (1H), 2,53 (1H), 2,97 (1H), 3,02 (1H), 3,32 (1H), 3,58 (1H), 4,58 (1H), 5,44 (1H), 5,58 (1H), 7,06 (1H), 7,21 (1H), 7,36 (1H), 7,44 (1H), 8,29 (1H) ppm.

Ejemplo 28

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 28a

1,1-Ciclobutanodimetanol

A una solución de 20 g (99,9 mmol) de éster dietílico del ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en 200 ml de tetrahydrofurano absoluto se añaden gota a gota a 0°C 170 ml de una solución 1,2 molar de hidruro de diisobutilaluminio. Se deja durante 1 hora a 0°C en agitación y se añaden luego 30 ml de agua. Se filtra sobre Celita. El filtrado se seca con sulfato de sodio y se concentra a vacío. El producto bruto obtenido (9,9 g, 85,2 mmol, 85%) se emplea sin purificación en la etapa siguiente.

Ejemplo 28b

1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobutanometanol

A una suspensión de 3,4 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite) en 35 ml de tetrahydrofurano absoluto se añade a 0°C una solución de 9,9 g (85 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 28a en 100 ml de tetrahydrofurano absoluto. Se deja en agitación durante 30 minutos y se añade luego una solución de 12,8 g de cloruro de *tert*-butildimetilsililo en 50 ml de tetrahydrofurano. Se deja durante 1 hora a 25°C en agitación y se vierte luego la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente a vacío, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 13,5 g (58,6 mmol, 69%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,70-2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

Ejemplo 28c

1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobutanocarbaldehído

Análogamente al Ejemplo 1k, se obtienen, a partir de 13,5 g (58,6 mmol) del compuesto descrito en 28b, después de purificación, 7,7 g (33,7 mmol, 58%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9,70s (1H), 3,83 s (2H), 2,20-2,30 m (2H), 1,85-2,00 m (4H), 0,90 s (9H), 0,03 s (6H) ppm.

Ejemplo 28d

3-[1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobutil]-3-hidroxiopropanoato de [1R-[1α(R),2β]]-2-fenil-ciclohexilo (A) y 3-[1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobutil]-3-hidroxiopropanoato de [1R-[1α(S*),2β]]-2-fenil-ciclohexilo (B)*

A partir de 7,2 ml de diisopropilamina y butil-litio (32 ml de una solución 1,6 molar en hexano) se obtiene en tetrahydrofurano absoluto diisopropilamido de litio. Se añaden luego a -78°C una solución de 11,2 g de acetato de (1R-trans)-2-fenilciclohexilo en 100 ml de tetrahydrofurano absoluto y se deja en agitación durante 30 minutos a esta

ES 2 290 993 T3

temperatura. A continuación se añade una solución de 7,7 g (33,7 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 28c en 50 ml de tetrahidrofurano. Se deja durante 1,5 horas a -78°C en agitación y se vierte luego la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Después de cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo se obtienen 6,34 g (14,2 mmol, 42%) del compuesto del título A y 4,22 g (9,4 mmol, 28%) del compuesto del título B.

¹H-NMR (CDCl₃) de A: δ = 0,04 (6H), 0,98 (9H), 2,69 (1H), 3,08 (1H), 3,60 (1H), 3,67 (1H), 3,78-3,84 (1H), 4,97 (1H), 7,15-7,30 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) de B: δ = 0,03 (6H) 0,90 (9H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,56 (2H), 3,68-3,72 (1H), 4,99 (1H), 7,18-7,30 m (5H) ppm.

Ejemplo 28e

(S)-1-[1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]-ciclobutil]-1,3-propanodiol

A una solución de 1 g (2,24 mmol) del compuesto A preparado según el ejemplo 28d en 10 ml de tolueno absoluto se añaden gota a gota a 0°C 4 ml de una solución 1,2 molar de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno. Se deja en agitación 1,5 horas a 0°C y se añaden luego 5 ml de agua. Se filtra sobre Celita. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se obtienen, después de cromatografía en columna del producto bruto sobre gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo, 370 mg (1,35 mmol, 60%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (6H), 0,90 (9H), 1,55-1,60 (2H), 1,80 (2H), 1,90 (3H), 2,10 (1H), 3,75 (1H), 3,85-3,95 (4H) ppm.

Ejemplo 28f

(S)-2,2-Dimetil-4-[1-[[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]-oxi]metil]ciclobutil]-1,3-dioxano

Análogamente al Ejemplo 1h, se obtienen, a partir de 370 mg (1,35 mmol) del compuesto descrito en 28e, después de purificación, 338 mg (1,07 mmol, 79%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03 (6H), 0,88 (9H), 1,38 (3H), 1,42 (3H), 1,50-1,80 (4H), 2,00 (1H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,85-4,00 (3H) ppm.

Ejemplo 28g

(S)-1-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-4-il)ciclobutanometanol

1,27 g (4,04 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 28f, se hacen reaccionar análogamente a 1i con 6 ml de una solución 1 molar de cloruro de tetrabutylamonio en tetrahidrofurano. Se obtienen, después de cromatografía en columna, 794 mg (98%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,38 (3H), 1,46 (3H), 1,55-1,67 (2H), 1,75-2,05 (6H), 2,97 (1H), 3,62 (1H), 3,84-4,10 (4H) ppm.

Ejemplo 28h

(S)-1-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-4-il)ciclobutanocarbalde-hído

Análogamente al Ejemplo 1k, se hacen reaccionar 794 mg (3,97 mmol) de 28g y se aíslan 786 mg (100%) del compuesto del título como producto bruto, que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación.

Ejemplo 28i

(S)-1-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-4-il)- α -etilciclobutanometanol

Análogamente al Ejemplo 11, se hacen reaccionar 786 mg (3,97 mmol) del compuesto descrito en 28h con una solución 2 molar de cloruro de etilmagnesio en tetrahidrofurano. Se obtienen, después de purificación, 835 mg (95%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (3H), 1,38 (3H), 1,49 (3H), 1,60-2,10 (8H), 2,60 (1H), 2,83 (1H), 3,50 (1H), 3,85-4,15 (3H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 28k

(S)-1-[1-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-4-il)ciclobutil]propan-1-ona

5 Análogamente al Ejemplo 1m se obtienen, a partir de 835 mg (3,67 mmol) del compuesto descrito en 28i, después de purificación, 689 mg (83%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,03 (3H), 1,35 (1H), 1,36 (3H), 1,45 (3H), 1,55 (1H), 1,65-1,90 (2H), 2,02 (1H), 2,14-2,30 (2H), 2,33 (1H), 2,45-60 (2H), 3,80-4,00 (2H), 4,10 (1H) ppm.

Ejemplo 28l

(S)-1-[1-(1,3-Dihidroxipropil)ciclobutil]propan-1-ona

15 680 mg (3 mmol) del compuesto descrito en 28k se disuelven en 30 ml de tetrahidrofurano. Se añade 1 ml de agua y 30 mg de ácido p-toluenosulfónico y se deja 30 minutos a 50°C en agitación. Después de acabado y purificación, se obtienen 471 mg (84%) del compuesto del título.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (3H), 1,10 (1H), 1,53 (1H), 1,65 (1H), 1,80-2,00 (3H), 2,15 (1H), 2,40-2,70 (3H), 3,35 (1H), 3,55 (1H), 3,88 (1H), 4,10 (1H) ppm.

Ejemplo 28m

(S)-1-(1,3-Bis[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]ciclobutil)propan-1-ona

25 Análogamente al Ejemplo 1aq se obtienen, a partir de 470 mg (2,54 mmol) del compuesto descrito en 28l, después de purificación, 709 mg (68%) del compuesto del título.

30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02 (6H), 0,15 (3H), 0,17 (3H), 0,90 (9H), 0,94 (9H), 1,05 (3H), 1,30-1,53 (2H), 1,70-1,85 (2H), 1,98 (1H), 2,23 (3H), 2,45-2,53 (2H), 3,54 (2H), 4,11 (1H) ppm.

Ejemplo 28n

35 *(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]-11-(2-metiltiazol-4-il)-1-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6,10-trimetil-undeca-6,10-dieno*

40 Análogamente al Ejemplo 24b/I se obtienen, a partir de 2,24 g (9,84 mmol) del compuesto descrito en 24a/I y 12,2 g (14,81 mmol) del compuesto descrito en 1ai, con empleo de butil-litio como base, 3,01 g (47%) del compuesto del título después de purificación.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,86 (3H), 1,04 (9H), 1,55+1,60 (3H), 1,30 (2H), 1,99 (3H), 2,25 (2H), 2,70 (3H), 1,10-3,20 (1H), 3,45-3,60 (2H), 3,86 (1H), 4,14 (1H), 4,54 (1H), 4,97 (1H), 6,22 (1H), 6,78 (1H), 7,30-7,50 (6H), 7,60-7,70 (4H) ppm.

Ejemplo 28o

(2S,6E/Z,9S,10E)-11-(2-Metiltiazol-4-il)-1-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-2,6,10-trimetil-undeca-6,10-dien-9-ol

50 Análogamente al Ejemplo 1i, se obtienen, a partir de 7,65 g (11,84 mmol) del compuesto descrito en 28n, después de purificación, 4,53 g (94%) del compuesto del título.

55 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,91 (3H), 1,10 (1H), 1,65+1,71 (3H), 2,04 (3H), 2,39 (2H), 2,70 (3H), 3,12+3,21 (1H), 3,50+3,58 (2H), 3,85 (1H), 4,14 (1H), 4,55 (1H), 5,15 (1H), 6,56 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Ejemplo 28p

60 *(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-11-(2-metiltiazol-4-il)-1-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2,6,10-trimetil-undeca-6,10-dieno*

Análogamente al Ejemplo 1ad se obtienen, a partir de 4,53 g del compuesto descrito en 28o, después de purificación, 5,68 g (98%) del compuesto del título.

65 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 (3H), 0,03 (3H), 0,90 (12H), 1,56+1,64 (3H), 1,99 (3H), 2,21 (2H), 3,10+3,20 (1H), 3,45-3,60 (2H), 3,85 (1H), 4,10 (1H), 4,57 (1H), 5,12 (1H), 6,45 (1H), 6,90 (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 28q

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-11-(2-metiltiazol-4-il)-2,6,10-trimetil-undeca-6,10-dien-1-ol

Análogamente al Ejemplo 1f se obtienen (2 horas de tiempo de reacción a 50°C) a partir de 5,68 g (10,88 mmol) del compuesto descrito en 28p, después de purificación, 4,02 g (84%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 (3H), 0,05 (3H), 0,90 (12H), 1,60+1,65 (3H), 2,00 (3H), 2,23 (2H), 2,71 (3H), 3,38-3,55 (2H), 4,10 (1H), 5,09+5,14 (1H), 6,45+6,48 (1H), 6,91+6,93 (1H) ppm.

Ejemplo 28r

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-11-(2-metiltiazol-4-il)-2,6,10-trimetil-undeca-6,10-dien-1-al

Análogamente al Ejemplo 1k se obtienen, a partir de 667 mg (1,5 mmol) del compuesto descrito en 28q, después de filtración sobre gel de sílice, 648 mg (98%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,06 (3H), 0,90 (9H), 1,06+1,09 (3H), 1,58+1,66 (3H), 2,00 (3H), 4,10 (1H), 5,13 (1H), 6,46 (1H), 6,91+6,93 (1H) ppm.

Ejemplo 28s

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-7-Hidroxi-1,3,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-6,8,12,16-tetrametil-4,4-trimetilen-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona (A) y (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-7-Hidroxi-1,3,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-6,8,12,16-tetrametil-4,4-trimetilen-4,4-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona (B)

Análogamente al Ejemplo 1ak se obtienen, a partir de 709 mg (1,71 mmol) del compuesto descrito en 28m y 667 mg (1,52 mmol) del compuesto descrito en 28r, después de purificación, 652 mg (27%) del compuesto del título A y 227 mg (17%) del compuesto del título B.

¹H-NMR (CDCl₃) del compuesto A: δ = 0,00 (3H), 0,04 (9H), 0,14 (3H), 0,16 (3H), 0,80 (3H), 0,88 (18H), 0,91 (9H), 1,03 (3H), 1,68 (3H), 2,00 (3H), 2,20-2,40 (3H), 2,72 (3H), 3,25 (1H), 3,44 (1H), 3,58 (3H), 4,10 (2H), 5,13 (1H), 6,42 (1H), 6,93 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) del compuesto B: δ = 0,00 (3H), 0,04 (6H), 0,08 (3H), 0,15 (3H), 0,18 (3H), 0,80 (3H), 0,89 (18H), 0,92 (9H), 1,05 (3H), 1,60 (3H), 2,00 (3H), 2,20-2,40 (3H), 2,70 (3H), 3,25 (1H), 3,45 (1H), 3,60 (3H), 4,10 (2H), 5,15 (1H), 6,45 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Ejemplo 28t

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetraquis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-6,8,12,16-tetrametil-4,4-trimetilen-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1aq se obtienen, a partir de 352 mg (0,41 mmol) del compuesto A descrito en 28s, 381 mg (95%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 (3H), 0,02 (6H), 0,04 (3H), 0,07 (3H), 0,09 (3H), 0,13 (3H), 0,16 (3H), 0,90 (18H), 0,94 (18H), 0,95 (3H), 1,09 (3H), 1,68 (3H), 2,20-2,40 (3H), 2,71 (3H), 3,10 (1H), 3,58 (2H), 3,78 (1H), 4,10 (2H), 5,13 (1H), 6,47 (1H), 6,90 (1H) ppm.

Ejemplo 28u

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-hidroxi-6,8,12,16-tetrametil-4,4-trimetilen-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1ar se obtienen, a partir de 381 mg (0,39 mmol) del compuesto descrito en 28t, 289 mg (86%) del compuesto del título.

ES 2 290 993 T3

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,05 (3H), 0,08 (3H), 0,11 (3H), 0,16 (3H), 0,18 (3H), 0,90-1,00 (30H), 1,10 (3H), 1,67 (3H), 1,99 (3H), 2,20-2,40 (3H), 2,71 (3H), 3,14 (1H), 3,63 (2H), 3,82 (1H), 4,09 (2H), 5,12 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Ejemplo 28v

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-6,8,12,16-tetrametil-4,4-trimetil-en-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-heptadeca-12,16-dien-1-al

Análogamente al Ejemplo 1k se obtienen, a partir de 285 mg (0,34 mmol) del compuesto descrito en 28u, después de filtración sobre gel de sílice, 284 mg (100%) del compuesto del título.

Ejemplo 28w

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-6,8,12,16-tetrametil-4,4-trimetilen-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1at se obtienen, a partir de 284 mg (0,34 mmol) del compuesto descrito en 28v, después de purificación, 235 mg (81%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 (3H), 0,02 (3H), 0,04 (3H), 0,09 (3H), 0,14 (3H), 0,19 (3H), 0,87-0,96 (30H), 1,13 (3H), 1,70 (3H), 1,95 (3H), 2,12-2,30 (3H), 2,70 (3H), 3,00 (1H), 3,80 (1H), 4,13 (1H), 4,49 (1H), 5,18 (1H), 6,63 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Ejemplo 28x

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-15-hidroxi-17-(2-metiltiazol-4-il)-6,8,12,16-tetrametil-4,4-trimetilen-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1i se obtienen, a partir de 230 mg (0,27 mmol) del compuesto descrito en 28w, 200 mg (100%) del compuesto del título, que se emplea en la etapa siguiente sin purificación.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (3H), 0,10 (6H), 0,19 (3H), 0,90 (18H), 0,95 (3H), 1,12 (3H), 1,70 (3H), 2,00 (3H), 2,70 (3H), 3,00 (1H), 3,84 (1H), 4,15 (1H), 4,49 (1H), 5,15 (1H), 6,67 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Ejemplo 28y

(4S,7R,8S,9S,13E(Z),16S(E))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1aw se obtienen, a partir de 200 mg (0,27 mmol) del compuesto descrito en 28x, después de purificación, 101 mg (52%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,05 (3H), 0,12 (3H), 0,15 (6H), 0,82 (9H), 0,98 (9H), 1,00 (3H), 1,24 (3H), 1,68 (3H), 2,11 (3H), 2,28 (1H), 2,47 (1H), 2,60-2,70 (2H), 2,72 (3H), 2,98 (1H), 3,93 (1H), 4,41 (1H), 5,03 (1H), 5,17 (3H), 6,58 (1H), 6,98 (1H) ppm.

Ejemplo 28

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1, se obtienen, a partir de 101 mg (0,14 mmol) del compuesto descrito en 28y, 51 mg (73%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,01 (3H), 1,28 (3H), 1,67 (3H), 2,09 (3H), 2,70 (3H), 3,01 (1H), 3,73 (1H), 4,46 (1H), 5,14 (1H), 5,19 (1H), 6,60 (1H), 6,96 (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 29

(1*S*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-Dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1*R*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al Ejemplo 14, se obtienen, a partir de 47 mg (0,09 mmol) del compuesto descrito en 28, 29 mg (59%) del compuesto del título A y 7 mg (14%) del compuesto del título B después de separación.

¹H-NMR (CDCl₃) del compuesto A : δ = 1,01 (3H), 1,24 (3H), 1,28 (3H), 2,09 (3H), 2,72 (3H), 2,78 (1H), 3,05 (1H), 3,72 (1H), 4,20 (1H), 4,45 (1H), 5,37 (1H), 6,59 (1H), 6,96 (1H) ppm.
¹H-NMR (CDCl₃) del compuesto B: δ = 0,94 (3H), 1,20 (3H), 1,26 (3H), 2,12 (3H), 2,71 (3H), 2,99 (1H), 3,11 (1H), 4,41 (1H), 4,39 (1H), 5,60 (1H), 6,62 (1H), 6,99 (1H) ppm.

Ejemplo 30

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 30a

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*,15*S*,16*E*)-1,3,7,15-Tetraquis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-6,8,12,16-tetrametil-4,4-trimetilen-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 11q se obtienen, a partir de 227 mg (0,27 mmol) del compuesto B descrito en 28s, 230 mg (90%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,03 (3H), 0,04 (3H), 0,06 (3H), 0,08 (3H), 0,11 (3H), 0,15 (3H), 0,17 (3H), 0,87-0,98 (39H), 1,06 (3H), 1,57 (3H), 2,00 (3H), 2,20-2,39 (3H), 2,70 (3H), 3,09 (1H), 3,61 (2H), 3,78 (1H), 4,10 (2H), 5,14 (3H), 6,45 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Ejemplo 30b

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*,15*S*,16*E*)-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-1-hidroxi-6,8,12,16-tetrametil-4,4-trimetilen-17-(2-metiltiazol-4-il)-heptadeca-12,16-dien-5-ona

Análogamente al Ejemplo 1ar se obtienen, a partir de 230 mg (0,24 mmol) del compuesto descrito en 30a, 170 mg (84%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,06 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,17 (3H), 0,19 (3H), 0,85-1,00 (30H), 1,10 (3H), 1,62 (3H), 2,15-2,40 (3H), 2,71 (3H), 3,12 (1H), 3,63 (2H), 3,79 (1H), 4,09 (2H), 5,13 (1H), 6,42 (1H), 6,90 (1H) ppm.

Ejemplo 30c

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*,15*S*,16*E*)-3,7,15-Tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-6,8,12,16-tetrametil-4,4-trimetilen-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-heptadeca-12,16-dien-1-al

Análogamente al Ejemplo 1k se obtienen, a partir de 170 mg (0,20 mmol) del compuesto descrito en 30b, después de filtración sobre gel de sílice, 170 mg (100%) del compuesto del título.

Ejemplo 30d

Ácido (3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*,15*S*,16*E*)-3,7,15-tris-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-4,4,6,8,12,16-tetrametil-4,4-trimetilen-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1at se obtienen, a partir de 170 mg (0,20 mmol) del compuesto descrito en 30c, después de purificación, 144 mg (83%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,05 (3H), 0,06 (3H), 0,09 (3H), 0,15 (3H), 0,20 (3H), 0,85-1,00 (30H), 1,12 (3H), 1,55 (3H), 1,97 (3H), 2,71 (3H), 3,09 (1H), 3,82 (1H), 4,10 (1H), 4,41 (1H), 5,11 (1H), 6,46 (1H), 6,9E (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 30e

Ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-15-hidroxi-17-(2-metiltiazol-4-il)-6,8,12,16-tetrametil-4,4-trimetilen-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1i se obtienen, a partir de 140 mg (0,16 mmol) del compuesto descrito en 30d, 121 mg (100%) del compuesto del título, que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (3H), 0,09 (6H), 0,18 (3H), 0,85-0,95 (18H), 0,98 (3H), 1,11 (3H), 1,61 (3H), 2,00 (3H), 2,69 (3H), 3,02 (1H), 3,82 (1H), 4,15 (1H), 4,40 (1H), 5,15 (1H), 6,54 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Ejemplo 30f

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)-etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1aw se obtienen, a partir de 121 mg (0,16 mmol) del compuesto descrito en 30e, después de purificación, 55 mg (48%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,09 (3H), 0,15 (6H), 0,92 (9H), 0,96 (9H), 0,98 (3H), 1,26 (3H), 1,50 (3H), 2,19 (3H), 2,73 (3H), 2,91 (1H), 4,18 (1H), 4,63 (1H), 5,09 (1H), 5,31 (1H), 6,53 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Ejemplo 30

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihidroxi-16-1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-7,9,13-trimetil-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen, a partir de 55 mg (0,8 mmol) del compuesto descrito en 30f, 27 mg (67%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,03 (3H), 1,23 (3H), 1,55 (3H), 2,07 (3H), 2,72 (3H), 3,04 (1H), 3,32 (1H), 3,51 (1H), 3,70 (1H), 4,46 (1H), 5,06 (1H), 5,49 (1H), 6,59 (1H), 7,02 (1H) ppm.

Ejemplo 31

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10,12,16-trimetil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al Ejemplo 14 se obtienen, a partir de 25 mg (0,05 mmol) del compuesto descrito en 30, 10 mg (39%) del compuesto del título A y 8 mg (31%) del compuesto del título B después de separación.

¹H-NMR (CDCl₃) del compuesto A: δ = 1,02 (3H), 1,25 (3H), 1,27 (3H), 2,08 (3H), 2,71 (3H), 2,84 (1H), 3,13 (1H), 3,72 (1H), 4,93 (1H), 5,51 (1H), 6,68 (1H), 7,04 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) del compuesto B: δ = 0,98 (3H), 1,27 (3H), 1,28 (3H), 2,11 (3H), 2,89 (1H), 3,08 (1H), 3,70 (1H), 4,48 (1H), 5,43 (1H), 6,58 (1H), 6,97 (1H) ppm.

Ejemplo 32

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 32a

1-[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]-α-propil-ciclobutanometanol

Análogamente al Ejemplo 1i se obtienen, a partir de 24,15 mg (105,8 mmol) del compuesto descrito en 28c, después de purificación, 20,81 g (72%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (6H), 0,93 (9H), 0,95 (3H), 1,36 (3H), 1,48-1,80 (3H), 1,87 (3H), 2,08 (1H), 3,18 (1H), 3,56 (1H), 3,72 (1H), 3,86 (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 32b

1-[1[[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]metil]ciclobut-1-il]-1-butanona

Análogamente al Ejemplo 1k se obtienen, a partir de 20,81 g (76,34 mmol) del compuesto descrito en 32a, después de filtración sobre gel de sílice, 20,7 g (100%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (6H), 0,88 (9H), 0,92 (3H), 1,59 (2H), 1,75-1,95 (4H), 2,23-2,34 (2H), 2,43 (2H), 3,81 (2H) ppm.

Ejemplo 32c

1-[1-(Hidroximetil)ciclobut-1-il]-1-butanona

Análogamente al Ejemplo 1i se obtienen, a partir de 20,7 g (76,34 mmol) del compuesto descrito en 32b, después de purificación, 11,57 g (97%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,94 (3H), 1,64 (2H), 1,85-2,10 (4H), 2,29-2,43 (2H), 2,53 (2H), 3,87 (2H) ppm.

Ejemplo 32d

1-(1-Oxobutil)ciclobutanocarbaldehído

Análogamente al Ejemplo 1k, se obtienen, a partir de 2,34 g (15 mmol) del compuesto descrito en 32c, después de filtración sobre gel de sílice, 2,31 g (100%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,92 (3H), 1,62 (2H), 1,85-2,01 (4H), 2,38-2,55 (6H), 9,69 (1H) ppm.

Ejemplo 32e

(4S,SR)-3-(Bromoacetil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona

A una solución de 33,06 g (186,6 mmol) (4S,5R)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona en 500 ml de tetrahidrofurano se agregan, en el transcurso de 30 minutos a -70°C bajo argón, 82 ml de una solución 2,5 molar de butil-litio en hexano. A continuación se añade gota a gota una solución de 15,55 ml (187 mmol) de cloruro de bromoacetilo en 250 ml de tetrahidrofurano de tal manera que la temperatura interna no sobrepase -65°C. Seguidamente se agita durante 1 hora a -70°C. Después de ello se vierte la mezcla de reacción sobre 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se añaden luego 90 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se deja que la temperatura se eleve hasta 25°C, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 42,32 g (76%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (3H), 4,57 (2H), 4,80 (1H), 5,76 (1H), 7,2-7,5 (5H) ppm.

Ejemplo 32f

[4S-[3(R),4α,5α]]-3-[3-Hidroxi-1-oxo-3-[1-(1-oxobutil)-ciclobut-1-il]propil]-4-etil-5-feniloxazolidin-2-ona*

A una suspensión de 5 g (40,68 mmol) de cloruro de cromo(II) anhidro en 60 ml de tetrahidrofurano se añaden bajo argón 200 mg (1,5 mmol) de yoduro de litio anhidro. A continuación se añade una mezcla de 5 g (16,77 mmol) del compuesto descrito en 32e y 2,31 g (15 mmol) del compuesto descrito en 32d en 10 ml de tetrahidrofurano (reacción exotérmica, la temperatura interior no debe sobrepasar 35°C). Se deja durante 1 hora en agitación a 25°C y se añaden luego con enfriamiento moderado 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se deja en agitación 30 minutos más a 25°C. Se extrae luego con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 3,89 g (69%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90-0,99 (6H), 1,58-1,73 (4H), 1,79-2,05 (2H), 2,10-2,69 (7H), 3,00-3,12 (2H), 3,44 (1H), 4,39 (1H), 4,78 (1H), 5,70 (1H), 7,27-7,33 (2H), 7,35-7,48 (3H) ppm.

Ejemplo 32g

[4S-[3(R),4α,5α]]-3-[3-[[Dimetil(1,1-dimetiletil)silil]-oxi]-1-oxo-3-[1-(1-oxobutil)ciclobut-1-il]propil]-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona*

Análogamente al Ejemplo 1aq se obtienen, a partir de 3,89 g (10,42 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 32f, después de purificación, 3,94 g (76%) del compuesto del título.

ES 2 290 993 T3

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,08 (3H), 0,20 (3H), 0,85-0,98 (15H), 1,55-1,93 (4H), 2,03 (1H), 2,20-2,38 (3H), 2,45-2,67 (2H), 2,91-3,13 (2H), 4,62-4,75 (2H), 5,67 (1H), 7,29-7,47 (5H) ppm.

Ejemplo 32h

Ácido (S)-3-[3-[[dimetil(1,1-dimetil)silil]oxi]-3-[1-(1-oxopropil)ciclobut-1-il]]propanoico

A una solución de 3,94 g (8,08 mmol) del compuesto descrito en 32g en 40 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y agua (4:1) se añaden a 0°C 3,29 ml (32,3 mmol) de una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (reacción exotérmica, la temperatura interior no debe sobrepasar 15°C). Se deja 15 minutos a 0°C en agitación y se añade luego una solución de 309 mg (32,3 mmol) de hidróxido de litio en 16 ml de agua. A continuación se agita durante 3 horas a 0°C. Se vierte luego cuidadosamente la mezcla de reacción sobre una solución de tiosulfato de sodio enfriada con hielo. Se agita luego durante 5 minutos a 0°C y 15 minutos a 25°C. Se elimina luego el tetrahidrofurano a vacío y la solución remanente se acidifica con ácido clorhídrico 5 N hasta pH = 1. Se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 2,34 g (89%) del compuesto del título y 1,04 g de (4S,5R)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona, que puede emplearse nuevamente en el Ejemplo 32e.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (3H), 0,18 (3H), 0,86-0,97 (12H), 1,59 (2H), 1,56-1,94 (3H), 2,05-2,36 (4H), 2,40-2,57 (3H), 4,44 (1H) ppm.

Ejemplo 32i

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil-(1,1-dimetil)etil]silil]oxi]-6-etil-8,12,16-trimetil-4,4-trimetilen-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico (A) y ácido (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil-(1,1-dimetil)etil]silil]oxi]-6-etil-8,12,16-trimetil-4,4-trimetilen-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico (B) y ácido (3S,6S,7R,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil-(1,1-dimetil)etil]silil]oxi]-6-etil-8,12,16-trimetil-4,4-trimetilen-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico (C) y ácido (3S,6S,7R,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetil-(1,1-dimetil)etil]silil]oxi]-6-etil-8,12,16-trimetil-4,4-trimetilen-17-(2-metiltiazol-4-il)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico (D)

Análogamente al ejemplo 1ak se produce diisopropilamido de litio, a partir de 842 µl (5,99 mmol) de diisopropilamina y 3,74 ml (5,99 mmol) de una solución 1,6 molar de butil-litio en hexano en 5 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se añade a esta solución a -78°C una solución de 787 mg (2,4 mmol) del compuesto descrito en 32h en 5 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se agita posteriormente durante 1 hora a -40°C. A continuación se enfría de nuevo a -78°C y se añade una solución de 524 mg (1,2 mmol) del compuesto descrito en 28r en 5 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se agita luego durante 1 hora más a -78°C. Seguidamente se vierte la mezcla de reacción sobre solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se añaden 0,45 ml de ácido acético y se deja durante 1 hora en agitación. Después de ello se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. El producto bruto obtenido (max. 920 mg (100%)) se disuelve en 10 ml de diclorometano y se trata análogamente al Ejemplo 1aq en el compuesto persililado. El compuesto bruto así obtenido se disuelve en 30 ml de una mezcla 1:11 de diclorometano y metanol. Se añaden a 0°C 280 mg (1,2 mmol) de ácido DL-canfosulfónico y se deja en agitación 2,5 horas a esta temperatura. Se añaden luego 2,5 ml de trietilamina. A continuación se concentra a vacío. El residuo se recoge en diclorometano. Se lava con ácido clorhídrico 1 normal y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. El producto bruto obtenido se separa por cromatografía en columna varias veces sobre gel de sílice. Se obtienen: 229 mg (22%) de compuesto A, 174 mg (17%) de compuesto B y 222 mg (28%) de una mezcla de los compuestos C y D.

¹H-NMR (CDCl₃) del compuesto A: δ = 0,00 (3H), 0,02 (3H), 0,04 (3H), 0,08 (3H), 0,13 (3H), 0,18 (3H), 0,85-0,99 (33H), 1,79 (3H), 1,94 (3H), 2,10-2,28 (5H), 2,30-2,45 (2H), 2,48 (H), 2,70 (3H), 2,90 (1H), 3,78 (1H), 4,17 (1H), 4,46 (1H), 5,19 (1H), 6,64 (1H), 6,95 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) del compuesto B: δ = 0,00 (3H), 0,03 (3H), 0,06 (3H), 0,07 (3H), 0,14 (3H), 0,19 (3H), 0,78-0,98 (33H), 1,55 (3H), 1,92 (3H), 2,12-2,50 (10H), 2,69 (3H), 2,72 (1H), 3,00 (1H), 3,88 (1H), 4,08 (1H), 4,41 (1H), 5,10 (1H), 6,48 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Ejemplo 32k

Ácido (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetil)etil]silil]oxi]-15-hidroxi-17-(2-metiltiazol-4-il)-6-etil-8,12,16-trimetil-4,4-trimetilen-5-oxoheptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1i se obtienen, a partir de 229 mg (0,26 mmol) del compuesto A descrito en 32i, 200 mg (100%) del compuesto del título, que se emplea sin purificación en la etapa siguiente.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 32l

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13*E*(*Z*),16*S*(*E*))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-7-etil-9,13-trimetil-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1aw se obtienen, a partir de 200 mg (0,26 mmol) del compuesto descrito en 32k, después de purificación, 100 mg (51%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (3H), 0,11 (3H), 0,16 (6H), 0,83 (9H), 0,88 (3H), 0,96 (9H), 1,02 (3H), 1,68 (3H), 2,12 (3H), 2,30-2,70 (6H), 2,72 (3H), 3,03 (1H), 4,07 (1H), 4,43 (1H), 5,01 (1H), 5,17 (1H), 6,58 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Ejemplo 32

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*Z*),16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen, a partir de 100 mg (0,13 mmol) del compuesto descrito en 32l, después de purificación, 63 mg (90%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (3H), 1,00 (3H), 1,68 (3H), 2,05 (3H), 2,72 (3H), 2,97 (1H), 3,67 (1H), 4,46 (1H), 5,08 (1H), 5,23 (1H), 6,59 (1H), 6,98 (1H) ppm.

Ejemplo 33

(1*S*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-Dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-12,16-dimetil-10-etil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y (1*R*,3*S*(*E*),7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*S*)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-12,16-dimetil-10-etil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)

Análogamente al Ejemplo 14, se obtienen, a partir de 50 mg (0,10 mmol) del compuesto descrito en 32, 24 mg (47%) del compuesto del título A y 6 mg (12%) del compuesto del título B.

¹H-NMR (CDCl₃) del compuesto A: δ = 0,95 (3H), 0,98 (3H), 1,30 (3H), 2,07 (3H), 2,71 (3H), 2,76 (1H), 3,03 (1H), 3,69 (1H), 4,44 (1H), 5,40 (1H), 6,58 (1H), 6,97 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) del compuesto B: δ = 0,92 (3H), 0,95 (3H), 2,10 (3H), 2,71 (3H), 2,88 (1H), 3,04 (1H), 3,78 (1H), 4,49 (1H), 5,53 (1H), 6,64 (1H), 6,99 (1H) ppm.

Ejemplo 34

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*E*))-4,8-Dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Ejemplo 34a

Ácido (3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*E*,15*S*,16*E*)-3,7-bis-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]-15-hidroxi-17-(2-metiltiazol-4-il)-6-etil)8,12,16-trimetil-4,4-trimetilen-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoico

Análogamente al Ejemplo 1i se obtienen, a partir de 174 mg (0,20 mmol) del compuesto B descrito en el Ejemplo 32i, 151 mg (100%) del compuesto del título, que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación.

Ejemplo 34b

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,13(*E*),16*S*(*E*))-4,8-Bis-[[dimetil(1,1-dimetil-etil)silil]oxi]-16-(1-metil-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-7-etil-9,13-trimetil-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1aw se obtienen, a partir de 151 mg (0,20 mmol) del compuesto descrito en 34a, después de purificación, 86 mg (58%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 (3H), 0,11 (6H), 0,13 (3H), 0,86 (3H), 0,88 (9H), 0,93 (9H), 1,01 (3H), 1,54 (3H), 2,17 (3H), 2,24-2,46 (3H), 2,72 (3H), 2,83 (1H), 3,03 (1H), 4,08 (1H), 4,53 (1H), 5,13 (1H), 5,27 (1H), 6,53 (1H), 6,96 (1H) ppm.

ES 2 290 993 T3

Ejemplo 34

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

Análogamente al Ejemplo 1, se obtienen, a partir de 86 mg (0,12 mmol) del compuesto descrito en 34b, 39 mg (65%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (3H), 1,06 (3H), 1,53 (3H), 2,03 (3H), 2,69 (3H), 3,09 (1H), 3,82 (1H), 4,52 (1H), 5,03 (1H), 5,36 (1H), 6,60 (1H), 7,03 (1H) ppm.

Ejemplo 35

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-12,16-dimetil-10-etil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (A) y *(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-12,16-dimetil-10-etil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (B)*

Análogamente al Ejemplo 14 se obtienen, a partir de 30 mg (0,06 mmol) del compuesto descrito en el Ejemplo 34, 10 mg (32%) del compuesto del título A y 8 mg (26%) del compuesto del título B.

¹H-NMR (CDCl₃) del compuesto A: δ = 0,95 (3H), 1,03 (3H), 1,23 (3H), 2,08 (3H), 2,71 (3H), 2,84 (1H), 3,16 (1H), 3,82 (1H), 4,52 (1H), 5,50 (1H), 6,72 (1H), 7,06 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) del compuesto B: δ = 0,93 (3H), 0,98 (3H), 1,22 (3H), 2,06 (3H), 2,70 (3H), 2,88 (1H), 3,05 (1H), 3,62 (1H), 4,46 (1H), 5,41 (1H), 6,60 (1H), 6,96 (1H) ppm.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de epotilona con resto etilo o propilo en el átomo C₆, a saber

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona y

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (B)

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona y

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona y

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona y

(4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona y

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona y

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-10-etil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-9-etil-16-(1-metil-2-(2-N-oxipiridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (C)

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-N-oxipiridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-N-oxipiridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,7,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

ES 2 290 993 T3

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-N-oxidopiridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

5 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-N-oxidopiridil)etenil)-8,8,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

10 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,10R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-12,16-dimetil-10-etil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-12,16-dimetil-10-etil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

15 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-dihidroxi-9,13-dimetil-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-trimetilen-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

20 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-12,16-dimetil-10-etil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-12,16-dimetil-10-etil-8,8-trimetilen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona.

25

30

35

40

45

50

55

60

65