



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 245 603**

② Número de solicitud: 200401547

⑤ Int. Cl.

**C07D 319/06** (2006.01)

**C07D 493/18** (2006.01)

**A61K 31/357** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

② Fecha de presentación: **25.06.2004**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.01.2006**

Fecha de la concesión: **12.05.2006**

⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **01.07.2006**

⑥ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2006**

⑦ Titular/es: **Universidad de Santiago de Compostela  
Edificio CACTUS-CITT-Campus Sur  
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES**

⑧ Inventor/es: **Alonso Alonso, Ricardo;  
Ozores Viturro, Lidia;  
Cagide Fagín, Fernando y  
Ortiz Lara, Juan Carlos**

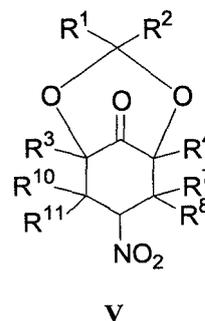
⑨ Agente: **No consta**

④ Título: **Síntesis de sistemas nitrogenados polioxigenados mediante reacciones de enaminas de 1,3-dioxan-5-onas con nitroolefinas.**

⑤ Resumen:

Síntesis de sistemas nitrogenados polioxigenados mediante reacciones de enaminas de 1,3-dioxan-5-onas con nitroolefinas.

Se describe la reacción de enaminas de fórmula II derivadas de 1,3-dioxan-5-onas 1 con nitroolefinas de fórmula III. Se generan de este modo novedosos sistemas nitrogenados polioxigenados de fórmula IV y V que en sí mismos, o después de transformaciones sencillas, constituyen intermedios sintéticos y/o análogos de diversos sistemas de probado interés biológico/farmacológico, tales como algunos antibióticos, o la tetrodotoxina y la pancratistatina y sus análogos. Las reacciones incluyen la participación de las enaminas II en reacciones de adición tipo Michael y en procesos de anelación directa con sistemas doblemente aceptores en posiciones relativas 1,3. Entre estos aceptores destacan las nitroolefinas III en las que R<sub>9</sub> = CHO (alfanitroenales). Se describe su preparación basada en la oxidación de los correspondientes alcoholes precursores VIII y su participación en procesos de anelación.



ES 2 245 603 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Síntesis de sistemas nitrogenados polioxigenados mediante reacciones de enaminas de 1,3-dioxan-5-onas con nitroolefinas.

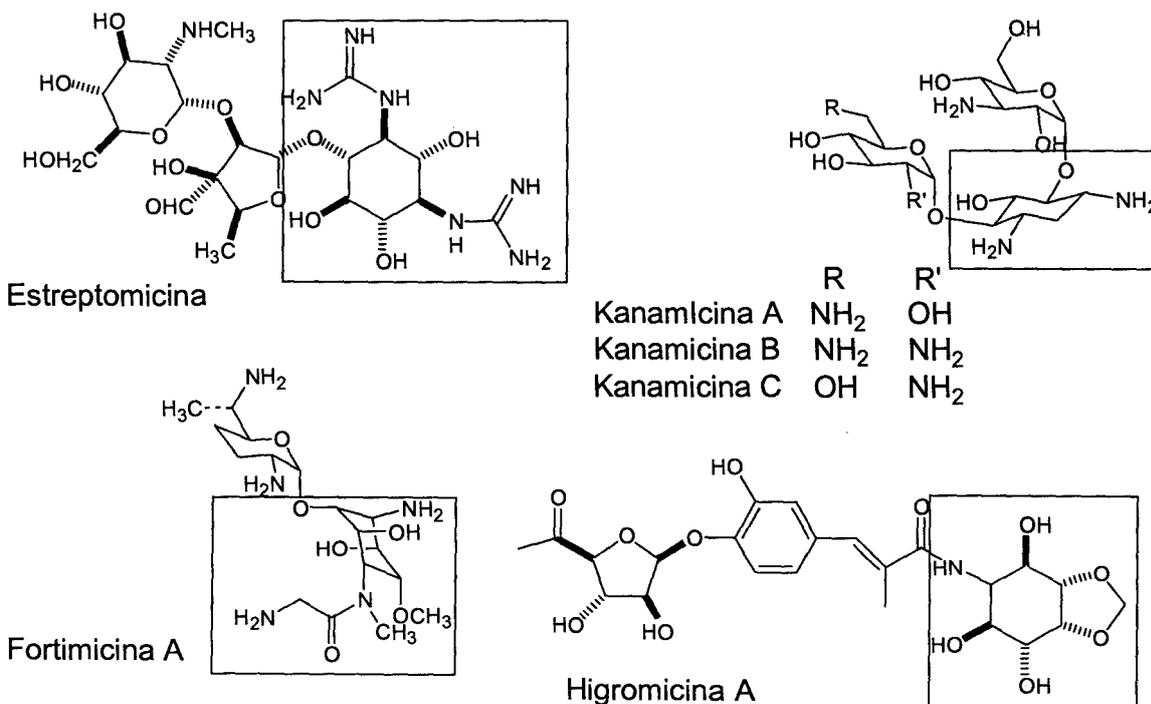
Campo de invención

La presente invención se incluye en el área general de desarrollo de nuevos procedimientos de síntesis estereocontrolada de sistemas nitrogenados polioxigenados y en particular en el área de desarrollo de nuevas estrategias sintéticas para la preparación de aquellos compuestos que poseen sistemas ciclohexánicos nitrogenados polioxigenados como una subunidad estructural, tal y como es el caso de: a) algunos antibióticos tales como la estreptomina, las kanamicinas, las fortimicinas o la higromicina A, b) algunos compuestos que bloquean los canales de sodio dependientes del voltaje tales como la tetrodotoxina y sus análogos, y c) algunos compuestos de demostrada eficacia antitumoral y antivírica como la pancratistatina y sus análogos.

Estado del arte

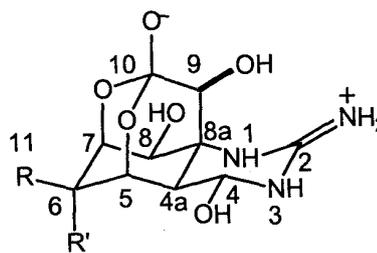
Los sistemas ciclohexánicos nitrogenados polioxigenados constituyen una parte fundamental de las estructuras de un elevado número de compuestos de gran interés biológico-farmacológico. Entre estos compuestos destacan:

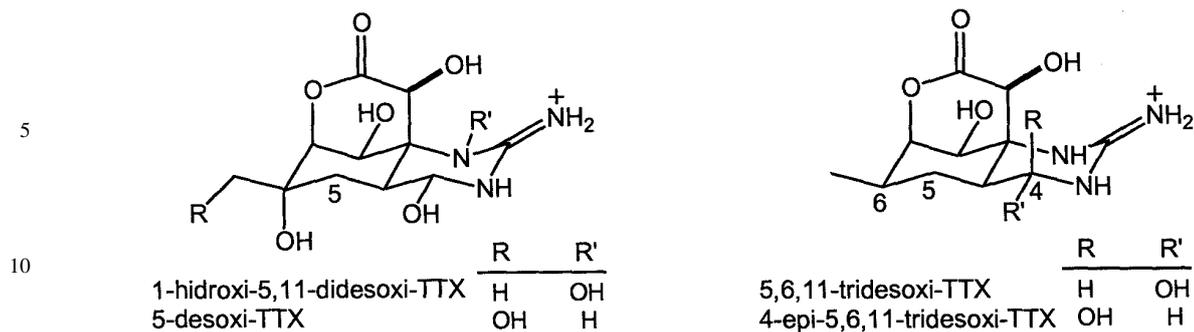
1°. Algunos antibióticos tales como la estreptomina, las kanamicinas, las fortimicinas o la higromicina A:



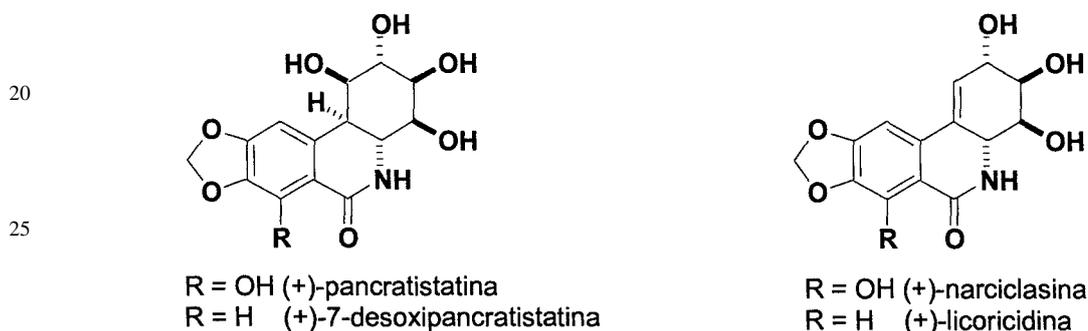
2°. Algunos compuestos que bloquean los canales de sodio dependientes del voltaje (y por lo tanto bloquean el impulso nervioso y la sensación de dolor) tales como la tetrodotoxina y sus análogos

	R'	R
Tetrodotoxina (TTX)	OH	CH <sub>2</sub> OH
11-desoxi-TTX	OH	CH <sub>3</sub>
6-epi-TTX	CH <sub>2</sub> OH	OH
11-oxo-TTX	OH	CHO
11-nor-TTX-6-(R)-ol	H	OH
11-nor-TTX-6(S)-ol	OH	H
Chiriquitoxina	OH	CH(OH)CH(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H
		(R) (S)





15 y 3°. Algunos compuestos de demostrada eficacia antitumoral y antivírica como la pancratistatina y sus análogos.



30

A pesar de la importancia de los citados sistemas nitrogenados polioxigenados derivada de su presencia como subunidades estructurales en compuestos de enorme interés, como queda ilustrado más arriba, el acceso eficiente a dichos sistemas no está resuelto en la actualidad. Baste a modo de ejemplo el hecho de que:

35

1°. La síntesis del aminociclohexano polihidroxilado del antibiótico higromicina A descrita recientemente por Trost (Trost, B. M.; Dudash, J., Jr.; Hembre, E. *J. Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1619-1629), a pesar de que supone una mejora importante en comparación con la única síntesis previamente descrita (Chida, N.; Ohtsuka, M.; Nakazawa, K.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2976-2983), requiere todavía de un total de 13 etapas.

40

2°. La síntesis total de la tetrodotoxina en forma enantioméricamente pura acaba de ser conseguida por dos grupos (Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511, Ohyabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805) y requiere en ambos casos un número sensiblemente elevado de etapas, más de 30 en el primero y más de 70 en el segundo.

45

3°. Aunque en la actualidad se han descrito hasta ocho síntesis totales de la pancratistatina ninguna de ellas ha resuelto el problema de suministro de este compuesto, un problema que ha determinado la paralización de los estudios preclínicos que se estaban realizando en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) estadounidense (véanse la última síntesis total descrita por S. Kim y colab.: Ko, H.; Kim, E.; Park, J. E.; Kim, D.; Kim, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 112-121, así como también los estudios sintéticos de Kornienko y colab.: Nadein, O. N.; Kornienko, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 831-834 y las referencias allí citadas).

50

De lo anteriormente expuesto resulta obvia la necesidad de inventar nuevas estrategias generales de síntesis que permitan el acceso a sistemas nitrogenados polioxigenados, en particular los ciclohexánicos, en un número de etapas pequeño.

55

En esta patente se presenta una solución que permite el acceso expeditivo a sistemas nitrogenados polioxigenados partiendo de compuestos sencillos y fácilmente asequibles, de modo convergente y en un número de etapas muy reducido.

60

## Descripción de la invención

En la presente invención se describe la formación de sistemas nitrogenados polioxigenados mediante la reacción de las enaminas de fórmula II con nitroolefinas de fórmula III.

65

Las enaminas II se pueden preparar por reacción de las cetonas I, que como es obvio admiten una sustitución extraordinariamente variada para los sustituyentes indicados R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>, con compuestos nitrogenados de fórmula R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NH, en los que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden asimismo tomar valores extraordinariamente diversos (esquema 1, ejemplo 1). La reacción

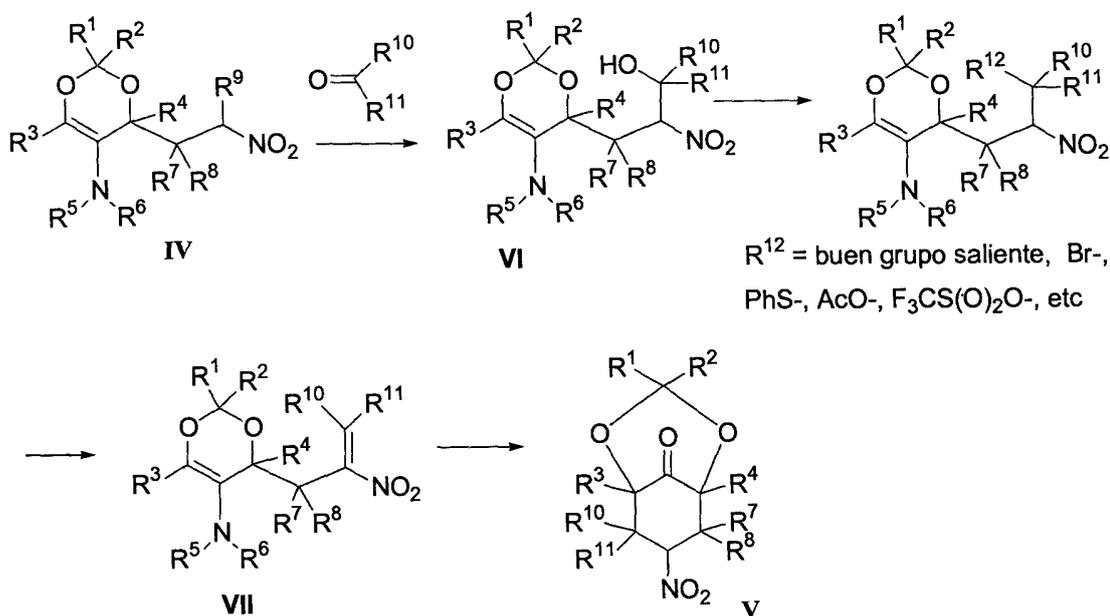


## ES 2 245 603 B2

Alternativamente, los biciclos V se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula IV mediante una secuencia que incluye: a) una adición de los compuestos IV a compuestos tales como  $R^{10}R^{11}C=O$ , lo que conduce a los compuestos de fórmula VI, b) la conversión de los compuestos de fórmula VI a los compuestos de fórmula VII por i) conversión del grupo hidroxilo de VI en un buen grupo saliente tal como un átomo de halógeno o un éster derivado de un ácido carboxílico o de un ácido sulfónico por reacción con agentes acilantes o sulfonilantes, seguida de ii) eliminación del grupo saliente, y c) la ciclación de VII mediante una adición tipo Michael intramolecular (esquema 3, ejemplo 6 + 7).

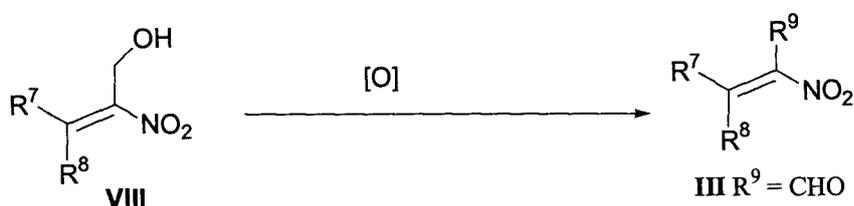
La conversión de los compuestos de fórmula IV en los compuestos de fórmula V puede llevarse a cabo en la práctica tanto procediendo al aislamiento de alguno o algunos de los intermedios obtenidos en cada etapa (ejemplos 6 + 7), como realizando todas las etapas de modo sucesivo, una tras otra, en el mismo reactor sin proceder al aislamiento de los productos intermedios (ejemplo 8).

Esquema 3



Debemos resaltar también el hecho la preparación novedosa y muy conveniente de las nitroolefinas III que poseen un grupo  $R^9 = \text{CHO}$  mediante la oxidación de sus correspondientes alcoholes precursores de fórmula VIII (Esquema 4, ejemplo 9).

Esquema 4



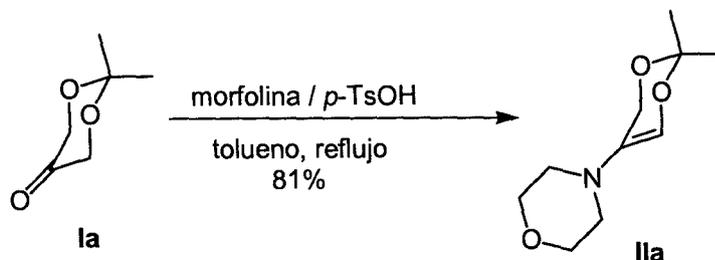
Resulta evidente de su examen estructural que tanto los compuestos de tipo IV como los de tipo V son precursores extraordinariamente versátiles de otros sistemas nitrogenados polioxigenados muy diversos en los que se pueden transformar mediante la combinación adecuada de reacciones sencillas. De hecho nosotros hemos explorado algunas de estas transformaciones de los sistemas IV y V, guiados por su utilización sintética como precursores de los sistemas nitrogenados polioxigenados a los que nos referíamos en la introducción: algunos antibióticos, la tetrodotoxina y sus análogos, y la pancratistatina y sus análogos, con éxito. Ello confiere en la práctica un extraordinario valor añadido a la metodología sintética aquí reivindicada como vía de acceso a dichos sistemas IV y V y por extensión a sus derivados.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen a continuación únicamente para contribuir a la mejor comprensión de la invención. Los ejemplos no limitan en modo alguno el campo de aplicación de la invención descrita.

## Ejemplo 1

## Preparación de la enamina IIa a partir de la cetona Ia



Una disolución de la cetona Ia (4.12 g, 31.64 mmol), morfolina (3.3 mL, 37.97 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (307 mg) en tolueno (250 mL, 1.9 M) se reflujo durante 5 h con eliminación azeotrópica de agua por medio de un Dean-Stark. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se redisolvió en Et<sub>2</sub>O, se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en el rotavapor. Tras una filtración rápida a través de alúmina neutra (actividad I) (AcOEt-hexano 20:80) se obtuvo la enamina IIa (5.08 g, 81%) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 5.99 (t,  $J$ = 1.3 Hz, 1H, CH), 4.20 (d,  $J$ = 1.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.74-3.70 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.70-2.66 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>).

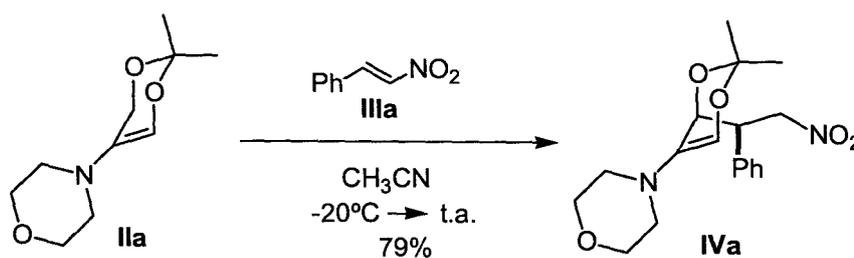
<sup>13</sup>C-RMN y DEPT (63 MHz)  $\delta$ : 125.8 (C), 125.5 (CH), 97.9 (C), 66.7 (2xCH<sub>2</sub>), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 50.0 (2xCH<sub>2</sub>), 24.0 (2xCH<sub>3</sub>).

EM (IE baja resolución)  $m/z$  (%): 239 (M<sup>+</sup>, 0.03), 141 (2), 58 (100).

EM (IQ<sup>+</sup> baja resolución)  $m/z$  (%): 201 (M<sup>+</sup>+2, 16), 200 (M<sup>+</sup>+1, 80), 199 (M<sup>+</sup>, 55), 170 (59), 143 (37), 142 (100), 141 (enal generado por reacción de retro-hetero-Diels-Alder del anillo de dioxenona, 91), 112 (42), 59 (73).

## Ejemplo 2

## Preparación de IVa a partir de la enamina IIa y de la nitroolefina IIIa



Sobre una disolución de la enamina IIa (583 mg, 2.90 mmol) en acetonitrilo seco (1.5 mL) bajo argón a -20°C se añadió la nitroolefina IIIa (441 mg, 2.90 mmol) disuelta en acetonitrilo. La reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina (AcOEt-hexano 20:80) y después de 12 h a temperatura ambiente (t.a.) se observó la desaparición de la sustancia de partida. La mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y la purificación del residuo obtenido mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano, 10:90) condujo al sistema nitrogenado polioxygenado IVa (796 mg, 79%).

Datos espectroscópicos de IVa en CDCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.39-7.35 (m, 2H, ArH), 7.25-7.22 (m, 3H, ArH), 5.76 (s, 1H, CH), 4.94 (dd,  $J$ = 13.5,  $J$ = 8.5, 1H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 4.67 (dd,  $J$ = 13.5,  $J$ = 6.9, 1H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 4.66 (d,  $J$ = 2.2, 1H, CH), 3.99 (ddd,  $J$ = 8.5,  $J$ = 6.9,  $J$ = 2.8, 1H, CHAr), 3.72-3.68 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.75-2.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.23-2.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN y DEPT (63 MHz)  $\delta$ : 135.8 (Ar), 129.6 (CH + ArH), 127.7 (ArH), 127.5 (ArH), 126.6 (C), 98.1 (C), 76.8

## ES 2 245 603 B2

(CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 67.7 (CH), 66.8 (2xCH<sub>2</sub>), 50.5 (2xCH<sub>2</sub>), 45.1 (CHAR), 27.7 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>).

EM (IE baja resolución) m/z (%): 348 (M<sup>+</sup>, 1), 290 (cetona α,β-insaturada generada por reacción de retro-hetero-Diels-Alder del anillo de dioxenona, 4), 244 (16), 230 (18), 156 (100), 126 (60), 115 (28), 91 (27), 77 (15).

5

*Datos espectroscópicos de IVa en CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>*

<sup>1</sup>H-RMN (CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 250 MHz, TMS) δ: 7.37-7.33 (m, 2H, ArH), 7.16-7.07 (m, 3H, ArH), 5.68 (s, 1H, CH), 4.92 (dd, J= 13.5, J= 6.6, 1H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 4.81 (dd, J= 13.2, J= 4.1, 1H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 4.73 (d, J= 2.8, 1H, CH), 3.95 (ddd, J= 9.1, J= 6.6, J= 2.8, 1H, CHAR), 3.58-3.55 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.74-2.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.10-2.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

10

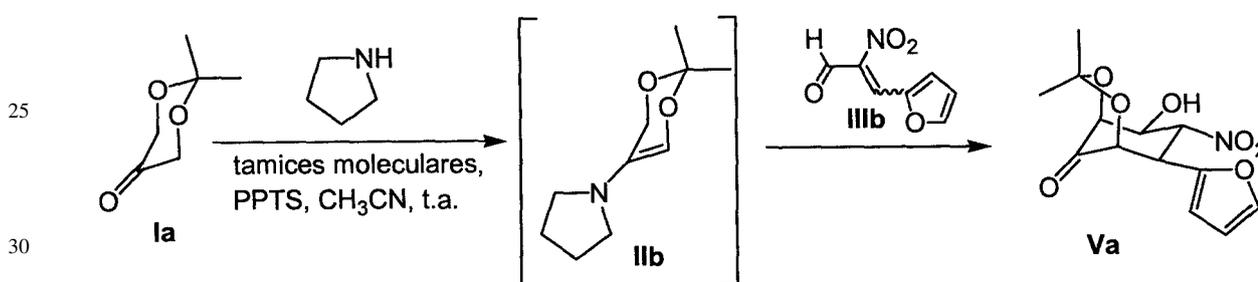
<sup>13</sup>C-RMN y DEPT (63 MHz) δ: 138.2 (C), 131.8 (CH), 130.9 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (C), 99.5 (C), 79.3 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 70.2 (CH), 68.2 (2xCH<sub>2</sub>), 52.4 (2xCH<sub>2</sub>), 47.1 (CHAR), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

15

### Ejemplo 3

*Preparación del compuesto nitrogenado polioxigenado bicíclico Va por reacción de la enamina IIb y la nitroolefina IIIb*

20



30

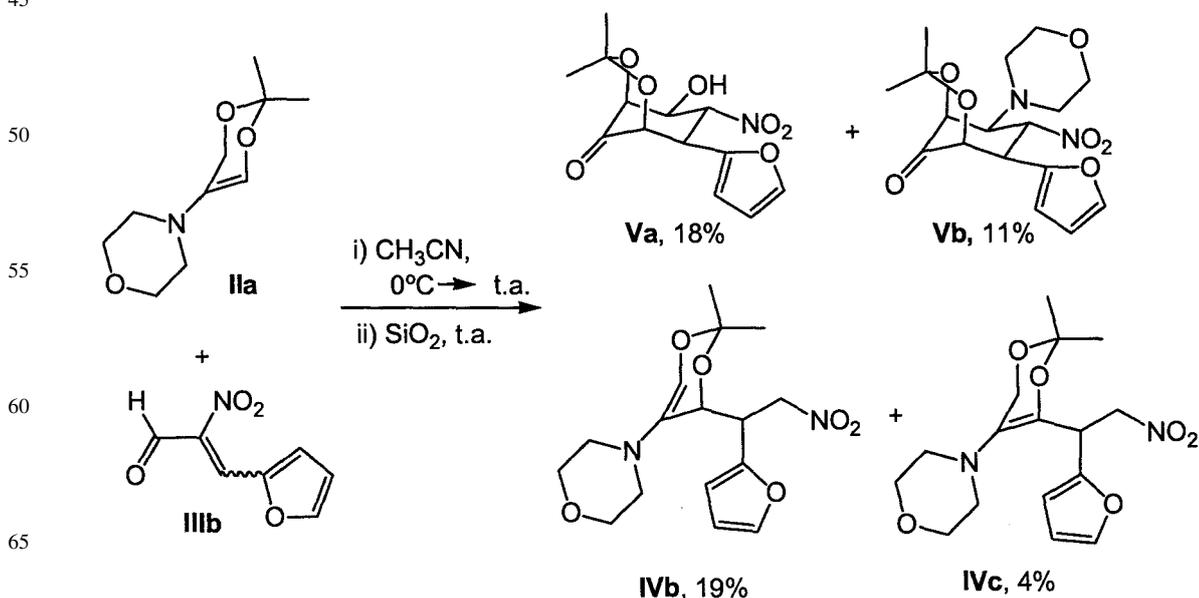
Una disolución de la cetona Ia (50 mg, 0.38 mmol), pirrolidina (39 μl, 0.46 mmol), tamices moleculares (100 mg) y PPTS (catalítico) en acetonitrilo seco (4 mL, 0.11 M) bajo argón se agitó durante 40 min a t.a. Sobre la mezcla de reacción a 0°C conteniendo la enamina así preparada IIb se añadió la nitroolefina IIIb (71 mg, 0.42 mmol) y después de 40 min a 0°C se añadió una mezcla de HCl 0.1 M/acetona (5:20). Tras 1 h a 0°C, la mezcla de reacción se lavó con una disolución de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró en el rotavapor y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 10:90) obteniéndose Va (51 mg, 45%).

35

### Ejemplo 4

*Preparación de los compuestos nitrogenados polioxigenados bicíclicos Va y Vb y de los sistemas nitrogenados IVb y IVc por reacción de la enamina IIa y la nitroolefina IIIb*

45



65

## ES 2 245 603 B2

Sobre una disolución de la enamina IIa (520 mg, 2.61 mmol) en acetonitrilo (13 mL, 0.2 M) y bajo argón a 0°C se añadió la nitroolefina IIIb (423 mg, 2.61 mmol). Después de agitar durante media hora a 0°C y 4 h a t.a. se añadió SiO<sub>2</sub> y se dejó agitando durante 2 días a t.a. Tras la evaporación del disolvente la cromatografía en columna (AcOEt-hexano 10:90) condujo a los bicíclidos Va (139 mg, 18%) y Vb (102 mg, 11%), a la enamina trisustituída IVb (172 mg, 19%) y a su enamina tetrasustituída isomérica IVc (39 mg, 4%).

### Datos espectroscópicos del bicíclido Va

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, TMS) δ: 7.38 (d, J= 1.9, 1H, CH), 6.39 (d, J= 3.4, 1H, CH), 6.35 (dd, J= 3.4, J= 1.9, 1H, CH), 5.33 (dd, J= 11.6, J= 9.4, 1H, CHNO<sub>2</sub>), 4.55 (m, 1H, CH), 4.51 (m, 1H, CH), 4.20 (dd, J= 9.4, J= 1.3, 1H, CHOH), 3.51 (dd, J= 11.6, J= 1.3, 1H, CH), 3.01 (d, J= 10.7, 1H, OH), 1.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN y DEPT (63 MHz) δ: 205.0 (CO), 147.1 (C), 143.0 (CH), 110.7 (CH), 108.9 (CH), 99.9 (C), 89.0 (CHNO<sub>2</sub>), 79.1 (CH), 77.0 (CH), 76.2 (CH), 44.4 (CH), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>).

EM (IE baja resolución) m/z (%): 282 (17), 250 (24), 193 (57), 163 (50), 123 (100), 81 (80), 59 (69).

IR (KBr): 1739 (media, estrecha, CO), 1555 (intensa, estrecha, NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

### Datos espectroscópicos del bicíclido Vb

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS) δ: 7.33 (s, 1H, CH), 6.36 (s, 1H, CH), 6.30 (s, 1H, CH), 5.60 (t, J= 11.0, 1H, CHNO<sub>2</sub>), 4.77 (s, 1H, CH), 4.44 (s, 1H, CH), 3.67-3.49 (m, 5H, CH+ 2xCH<sub>2</sub>), 3.13 (d, J= 11.0, 1H, CH), 3.00-2.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.60-2.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN y DEPT (100 MHz) δ: 206.2 (CO), 147.8 (C), 142.8 (CH), 110.6 (CH), 108.7 : (CH), 99.0 (C), 83.6 (CHNO<sub>2</sub>), 77.3 (CH), 76.3 (CH), 72.5 (CH), 67.2 (2xCH<sub>2</sub>), 50.2 (2xCH<sub>2</sub>), 45.6 (CH), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 24.7 (CH<sub>3</sub>).

EM (IE baja resolución) m/z (%): 366 (M<sup>+</sup>, 2), 262 (12), 237 (4), 192 (100), 158 (42), 121 (84), 83 (41).

### Datos espectroscópicos de la enamina trisustituída IVb

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS) δ: 7.28 (m, 1H, CH), 6.27 (m, 1H, CH), 6.21 (d, J= 3.6, 1H, CH), 5.90 (s, 1H, CH), 4.84-4.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 4.64 (m, 1H, CH), 4.19 (J= 11.0, J= 7.3, J= 3.6, 1H, CH), 3.62-3.58 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.67-2.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.35-2.26 (m, (1. 2H, CH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN y DEPT (63 MHz) δ: 149.9 (C), 141.4 (CH), 129.7 (CH), 126.5 (C), 110.4 (CH), 107.7 (CH), 98.3 (C), 74.3 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 67.0 (CH), 66.7 (2xCH<sub>2</sub>), 50.6 (2xCH<sub>2</sub>), 39.8 (CH), 27.7 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>).

EM (IE baja resolución) m/z (%): 338 (M<sup>+</sup>, 7), 280 (6), 234 (54), 220 (21), 156 (100), 128 (70), 94 (76), 65 (38).

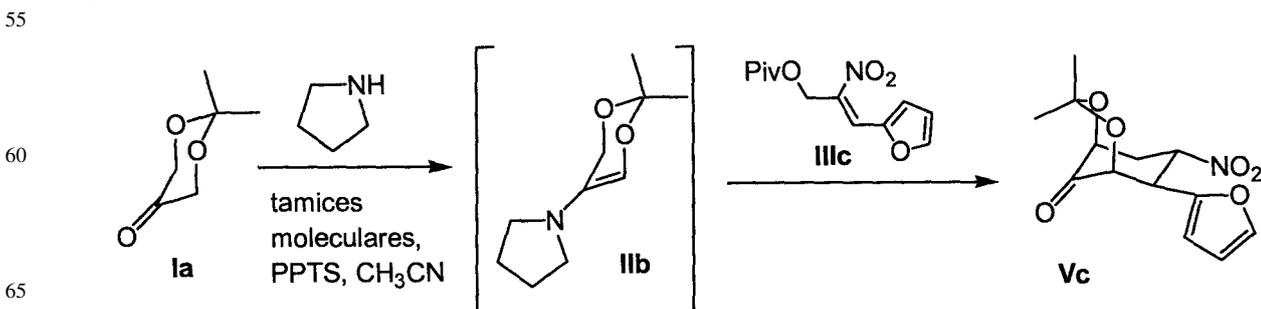
### Datos espectroscópicos de la enamina tetrasustituída IVc

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS) δ: 7.31 (s, 1H, CH), 6.29 (d, J= 3.6, 1H, CH), 6.14 (d, J= 3.6, 1H, CH), 5.49 (dd, J= 9.1, J= 5.5, 1H, CH), 4.81 (dd, J= 12.8, J= 9.1, 1H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 4.67 (dd, J= 12.8, J= 5.5, 1H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 4.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73-3.70 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.75-2.62 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.40 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN y DEPT (75 MHz) δ: 150.5 (C), 141.7 (CH), 129.7 (C), 121.6 (C), 110.4 (CH), 106.7 (CH), 99.0 (C), 74.5 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 67.4 (2xCH<sub>2</sub>), 56.0 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (2xCH<sub>2</sub>), 36.1 (CH), 24.7 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>).

### Ejemplo 5

Preparación del compuesto nitrogenado polioxigenado bicíclico Vc por reacción de la enamina IIb y la nitroolefina IIIc



## ES 2 245 603 B2

Sobre una disolución de la cetona Ia (27 mg, 0.21 mmol) en acetonitrilo (2 mL, 0.10 M), se añadió pirrolidina (21  $\mu$ L, 0.25 mmol), tamices moleculares (30 mg) y PPTS (catalítico) y la mezcla de reacción se agitó durante 3.5 h a t.a. A continuación se añadió la nitroolefina IIIc (53 mg, 0.21 mmol) a 0°C, se dejó agitando durante una hora a esa temperatura y toda la noche a t.a. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexano 40:60) obteniéndose el producto Vc (19 mg, 31%).  
 Datos de Vc:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.36 (s ancho, 1H, CH), 6.36 (d,  $J$ = 3.4, 1H, CH), 6.43 (dd,  $J$ = 3.4,  $J$ = 1.8, 1H, CH), 5.56 (ddd,  $J$ = 11.7,  $J$ = 11.4,  $J$ = 4.9, 1H, CHNO<sub>2</sub>), 4.49 (t,  $J$ = 2.1, 1H, CH), 4.47-4.45 (m, 1H, CH), 3.81 (dd,  $J$ = 11.4,  $J$ = 1.5, 1H, CH), 3.01 (dt,  $J$ = 13.2,  $J$ = 4.9, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (ddd,  $J$ = 13.2,  $J$ = 11.7,  $J$ = 1.8, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN y DEPT (63 MHz)  $\delta$ : 208.9 (CO), 149.0 (C), 142.7 (CH), 110.7 (CH), 108.3 (CH), 99.3 (C), 81.2 (CHNO<sub>2</sub>), 77.3 (CH), 74.6 (CH), 49.9 (CH), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>).

### Ejemplo 6

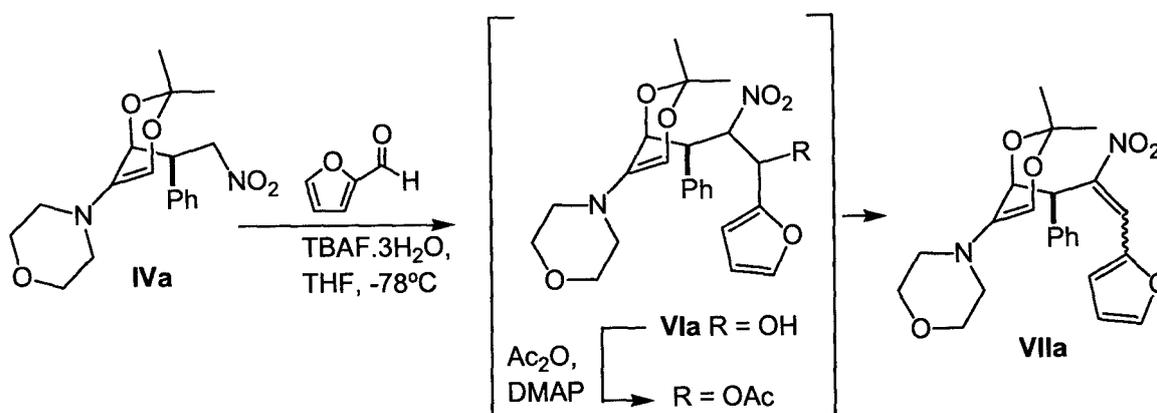
#### Preparación de la nitroolefina VIIa a partir de IVa a través de VIa

20

25

30

35



40

45

Sobre una disolución del nitrocompuesto IVa (646 mg, 1.90 mmol) en THF seco (3.5 mL, 0.5 M) bajo argón se añadió furfural (171  $\mu$ L, 2.10 mmol) y TBAF·3H<sub>2</sub>O (734 mg, 2.26 mmol) a -78°C. Tras 6 h de agitación se añadió Ac<sub>2</sub>O (218  $\mu$ L, 2.26 mmol) y DMAP (69 mg, 0.56 mmol). La mezcla se agitó durante 1.5 h a -78°C y 12 h a t.a. La mezcla de reacción resultante se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporó el disolvente en el rotavapor y el crudo resultante se purificó mediante columna cromatográfica (AcOEt-hexano 10:90) para obtener la nitroolefina VIIa como un sólido amarillo (88%).

#### Datos espectroscópicos de VIIa

50

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.77 (s, 1H, CH), 7.65 (d,  $J$ = 1.9, 1H, CH), 7.40-7.37 (m, 2H, ArH), 7.29-7.18 (m, 3H, ArH), 6.90 (d,  $J$ = 3.4, 1H, CH), 6.59 (dd,  $J$ = 3.4,  $J$ = 1.9, 1H, CH), 6.24 (s, 1H, CH), 5.52 (d,  $J$ = 8.7, 1H, CH), 5.23 (d,  $J$ = 8.7, 1H, CHAr), 3.51-3.47 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.85-2.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.30-2.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

55

<sup>13</sup>C-RMN y DEPT (100 MHz)  $\delta$ : 150.0 (C), 147.8 (C), 146.1 (CH), 138.4 (C), 133.9 (CH), 131.0 (C), 128.3 (ArH), 128.0 (ArH), 126.5 (ArH), 119.9 (CH), 119.3 (CH), 112.9 (CH), 99.2 (C), 67.4 (CH), 66.3 (2xCH<sub>2</sub>), 52.3 (2xCH<sub>2</sub>), 48.3 (CHAr), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

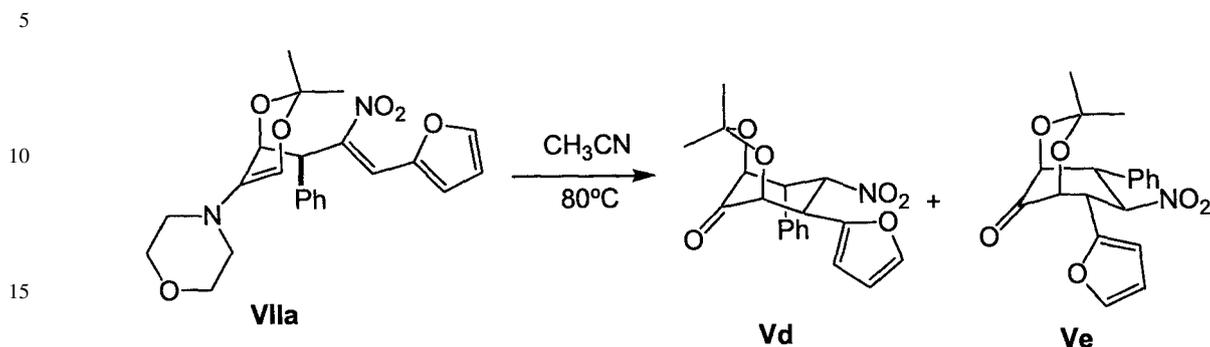
60

EM (IE baja resolución) m/z (%): 368 (cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada generada por reacción de retro-hetero-Diels-Alder del anillo de dioxenona, 3), 182 (77), 153 (32), 128 (30), 58 (100).

65

## Ejemplo 7

Preparación de los sistemas bicíclicos nitrogenados poliooxigenados Vd y Ve



20 Se calentó una disolución del alqueno VIIa (33 mg, 0.08 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL, 0.2 M) a 80°C durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró en el rotavapor y se purificó mediante columna cromatográfica (AcOEt 10:90) obteniéndose los biciclos Vd (6 mg, 22%) y Ve (3 mg, 10%).

Datos espectroscópicos del biciclo Ve

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz, TMS)  $\delta$ : 7.36 (dd,  $J = 1.9$ ,  $J = 0.9$ , 1H, CH), 7.32-7.27 (m, 3H, ArH), 7.18-7.14 (m, 2H, ArH), 6.28 (dd,  $J = 3.1$ ,  $J = 1.9$ , 1H, CH), 6.23-6.21 (d,  $J = 3.1$ , 1H, CH), 4.84 (dd,  $J = 10.7$ ,  $J = 10.4$ , 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 4.61 (dd,  $J = 10.4$ ,  $J = 2.5$ , CHAr), 4.48 (d,  $J = 2.5$ , 1H, CH), 4.47 (dd,  $J = 10.7$ ,  $J = 2.2$ , 1H, CH), 4.42-4.40 (m, 1H, CH), 1.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

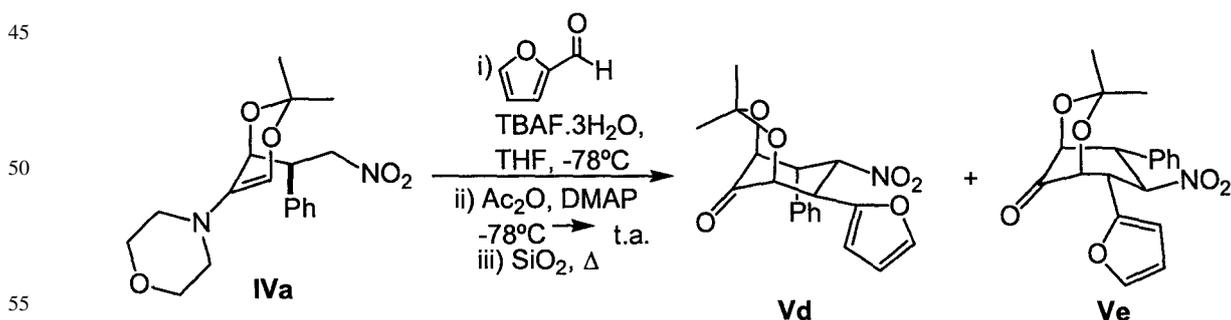
30  $^{13}\text{C-RMN}$  y DEPT (63 MHz)  $\delta$ : 207.8 (CO), 148.8 (C), 143.3 (CH), 136.8 (Ar), 129.2 (ArH), 128.4 (ArH), 127.5 (ArH), 110.5 (CH), 108.7 (CH), 101.9 (C), 87.5 ( $\text{CHNO}_2$ ), 78.6 (CH), 76.3 (CH), 54.6 (CHAr), 48.5 (CH), 29.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ).

35 EM ( $\text{IQ}^+$  baja resolución) m/z (%): 358 ( $\text{M}^+ + 1$ , 2), 252 (42), 223 (100).

IR (CsI): 1759 (intensa, estrecha, CO), 1561 (intensa, estrecha,  $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

## Ejemplo 8

Preparación de los biciclos Vd y Ve a partir de IVa



60 Sobre una disolución del nitrocompuesto IVa (44 mg, 0.13 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (0.3 mL, 0.4 M) bajo argón se añadió furfural (12  $\mu\text{L}$ , 0.14 mmol) y TBAF.3H<sub>2</sub>O (54 mg, 0.16 mmol) a -78°C. Tras 7 h en agitación se añadió Ac<sub>2</sub>O (15  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol) y DMAP (5 mg, 0.04 mmol). La mezcla se agitó durante 2.5 h a -78°C y 15 h a t.a. A continuación sobre la mezcla de reacción se añadió SiO<sub>2</sub> ( $\cong$  44 mg) y después de 6 h a reflujo el disolvente se evaporó a vacío. Tras purificación del crudo mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 10:90) se obtuvieron los biciclos Vd (6 mg, 14%), y Ve (2 mg, 4%). Se recuperó parcialmente el nitrocompuesto de partida IVa (13 mg, 30%).

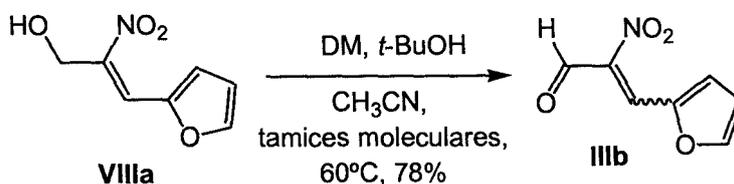
65

## Ejemplo 9

## Preparación de la nitroolefina IIIb

5

10



15

Sobre una disolución del alcohol VIIIa (672 mg, 3.98 mmol) en acetonitrilo seco (25 mL, 0.16 M) bajo argón a 60°C, se añadió el reactivo de Dess Martin (1.69 g, 3.98 mmol), *t*-butanol (562  $\mu$ L, 5.97 mmol) y tamices moleculares. Después de media hora, la mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó mediante una filtración rápida a través de gel de sílice (AcOEt-hexano 20:80) obteniéndose la nitroolefina IIIb como una mezcla E/Z (3:2) (1.58 g, 78%).

20

## Datos espectroscópicos de la mezcla E/Z IIIb

25

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, TMS)  $\delta$ : 10.38 (dd,  $J$ = 2.3, 1H, CH-E), 9.81 (s, 1H, CH-Z), 8.45 (d,  $J$ = 3.7, 1H, CH-E), 8.36 (d,  $J$ = 2.3, 1H, CH-E), 7.92 (d,  $J$ = 1.6, 1H, CH-E), 7.82 (d,  $J$ = 1.6, 1H, CH-Z), 7.70 (d,  $J$ = 3.7, 1H, CH-Z), 7.52 (s, 1H, CH-Z), 6.77 (dd,  $J$ = 3.7,  $J$ = 1.6, 1H, CH-E), 6.74 (dd,  $J$ = 3.7,  $J$ = 1.6, 1H, CH-Z).

30

<sup>13</sup>C-RMN y DEPT (63 MHz)  $\delta$ : 183.6 (CHO), 182.1 (CHO), 152.0 (CH), 150.6 (CH), 147.4 (C), 146.6 (C), 130.0 (CH), 128.3 (CH), 126.3 (CH), 125.3 (CH), 115.4 (CH), 114.9 (CH).

35

EM (IE baja resolución)  $m/z$  (%): 167 (M<sup>+</sup>, 100), 121 (M<sup>+</sup>-NO<sub>2</sub>, 2), 106 (21), 83 (24), 63 (22), 58 (100).

40

45

50

55

60

65

70



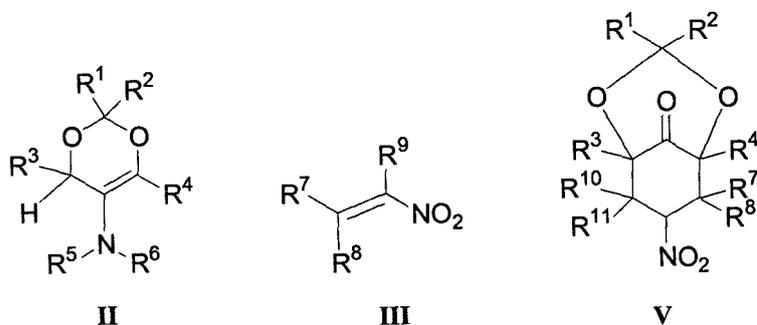
ES 2 245 603 B2

Cr, Mo o W, y X puede ser un átomo de O o de N unidos a uno o más átomos de hidrógeno o a grupos alquilo, arilo o acilo y donde los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> pueden tomar los mismos valores que los indicados para dichos grupos en las reivindicaciones 1 y 2.

5

10

15

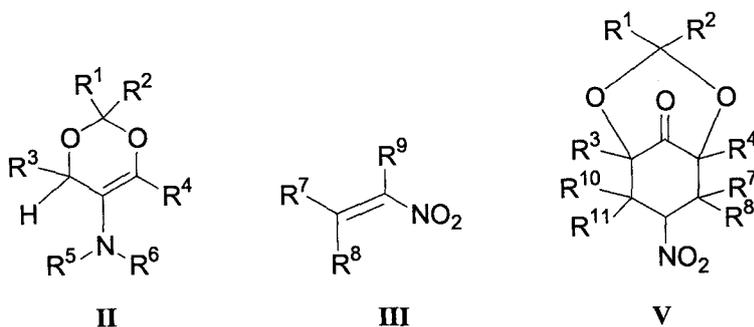


5. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula V, según la reivindicación 2, **caracterizado** por la reacción de una enamina II con una nitro olefina III en la que R<sup>9</sup> = CXYZ, donde X e Y pueden ser átomos de hidrógeno o halógeno o grupos alquilo o arilo que a su vez pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno, grupos alquilo, arilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino o arilamino, y X es cualquier grupo saliente tal como: a) un átomo de halógeno, o b) un grupo -OC(O)R<sup>b</sup>, o c) un grupo -OS(O)<sub>n</sub>R<sup>b</sup> donde n puede tomar los valores 1 o 2, y R<sup>b</sup> puede ser un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico o un grupo arilo, grupos que a su vez pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes, iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno, grupos alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino o alquilamino y donde los R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> pueden tomar los mismos valores que los indicados para dichos grupos en las reivindicaciones 1 y 2.

30

35

40

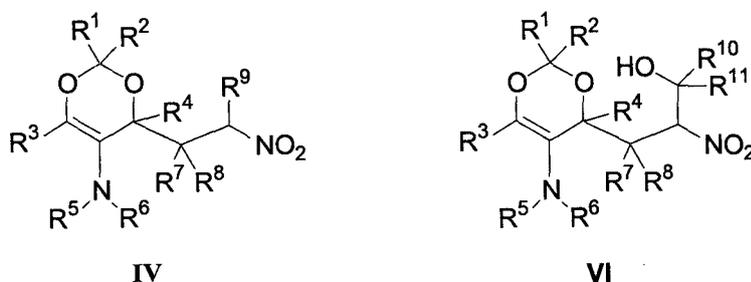


6. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula VI **caracterizado** por una reacción de adición de un compuesto de fórmula IV a un compuesto carbonílico R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>(C=O) donde los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> pueden tomar los mismos valores que los indicados para dichos grupos en las reivindicaciones 1 y 2.

50

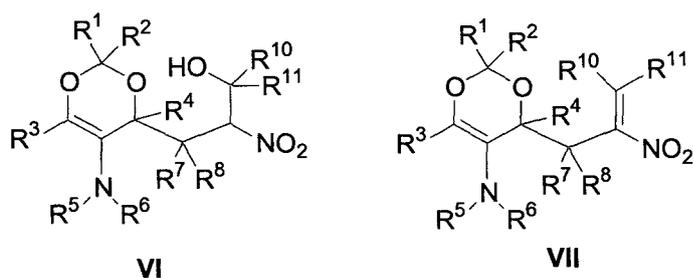
55

60

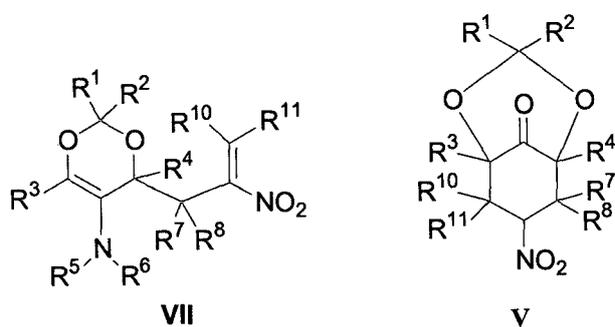


7. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula VII **caracterizado** por a) una reacción de conversión del grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula VI en un buen grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un grupo SR, -OC(O)R o -OS(O)<sub>n</sub>R, donde n puede tomar los valores 1 y 2 y R puede ser un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico o un grupo arilo, grupos que a su vez pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes, iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno, grupos alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino o arilamino, seguido de b) la eliminación de dicho grupo saliente y donde los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> pueden tomar los mismos valores que los indicados para dichos grupos en la reivindicación 6.

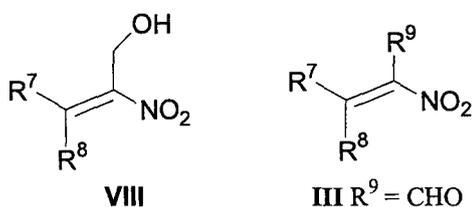
65



15 8. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula V **caracterizado** por la ciclación de un compuesto de fórmula VII, según la reivindicación 7, mediante una adición tipo Michael intramolecular, donde los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> pueden tomar los mismos valores que los indicados para dichos grupos en las reivindicaciones 1 y 2.

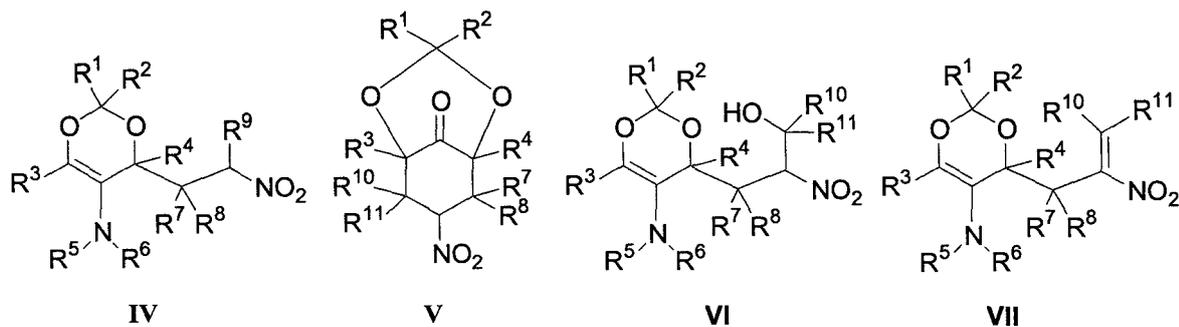


30 9. Un procedimiento para la preparación de las nitroolefinas de fórmula III en las que el grupo R<sup>9</sup> es un grupo formilo (CHO) y en los que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden tomar los mismos valores que los indicados para dichos grupos en la reivindicación 1, **caracterizado** por la oxidación de los correspondientes alcoholes precusores VIII.



45 10. Una composición farmacéutica **caracterizada** porque contiene como ingrediente activo un compuesto de fórmula IV, V, VI o VII, según las reivindicaciones anteriores, bien solo o bien formando parte de una mezcla con el vehículo o transportador adecuado.

50 11. Uso de los compuestos de fórmulas generales IV, V, VI o VII, según las reivindicaciones anteriores, en la fabricación de una composición farmacéutica antitumoral, antivírica, antimicrobiana, antifúngica o anestésica.





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 245 603

② Nº de solicitud: 200401547

③ Fecha de presentación de la solicitud: **25.06.2004**

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: C07D 319/06, 493/18, A61K 31/357

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	SEEBACH, D. et al. Synthesis of open-chain 2,3-disubstituted-4-nitroketones by diastereoselective Michael-addition of (E)-enamines to (E)-nitroolefins. Helvetica Chimica Acta, 1981, Vol. 64, fasc. 5, páginas 1413-1423.	1-8
A	MARCH, J. Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure. 4ª edición. John Wiley & Sons, (US), 1992. ISBN 0-471-60180-2. Página 1168.	9

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

30.09.2005

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1