



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 324 271**

② Número de solicitud: 200800253

⑤ Int. Cl.:
C07D 305/14 (2006.01)
C07C 233/87 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **31.01.2008**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2009**

Fecha de la concesión: **13.12.2010**

⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **23.12.2010**

⑥ Fecha de publicación del folleto de la patente:
23.12.2010

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

⑧ Inventor/es: **Aldegunde Rodríguez, María José;**
Granja Guillán, Juan Ramón y
Castedo Expósito, Luis

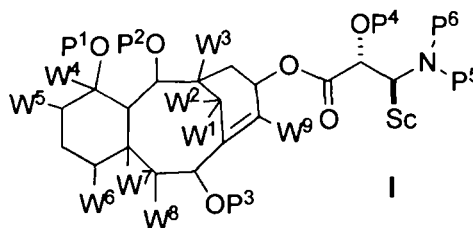
⑨ Agente: **No consta**

⑩ Título: **Taxanos, sus precursores y procedimiento para su obtención.**

⑪ Resumen:

Taxanos, sus precursores y procedimiento para su obtención.

La presente invención está relacionada con la preparación de unos análogos taxánicos y los intermedios preparados a partir de las ciclohexenonas que incorporan el anillo C al sistema policíclico, así como un novedoso método para acceder a dichos compuestos. Estos poseen el sistema biciclo[5.3.1]undecano (anillos A y B) fusionado a un anillo de seis miembros (C), y debido a sus características estructurales poseen propiedades farmacológicas de interés.



ES 2 324 271 B1

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

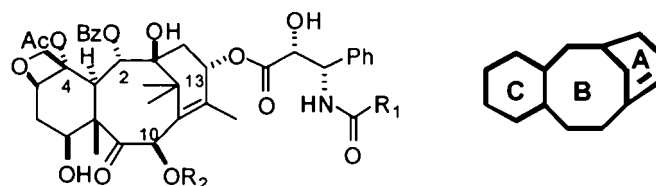
DESCRIPCIÓN

Taxanos, sus precursores y procedimiento para su obtención.

5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a una nueva clase de análogos taxánicos y a los procedimientos para su preparación. Debido a sus características estructurales poseen propiedades farmacológicas de interés, las cuales también son objeto de esta patente. La presente invención también se refiere a nuevos intermedios que pueden ser empleados en el procedimiento sintético.

Antecedentes de la invención



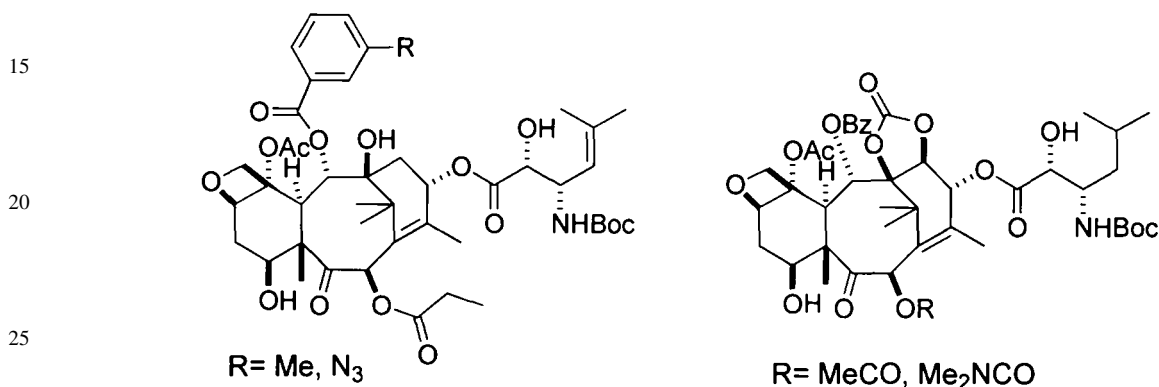
Taxol, $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{Ac}$
Taxotere, $R_1 = \text{Me}_3\text{CO}$, $R_2 = \text{H}$

25

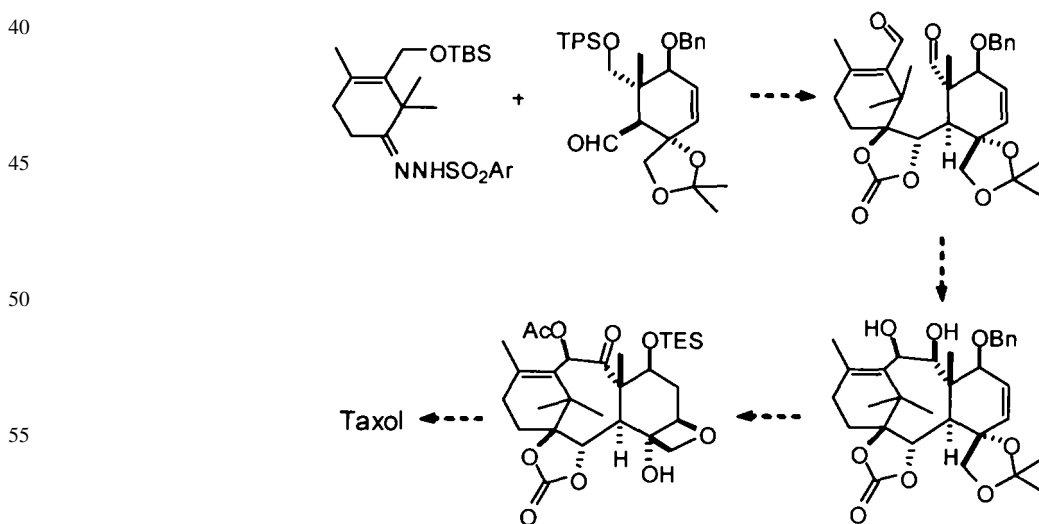
El Taxol (paclitaxel) es un derivado taxano-terpénico, que se aisló en 1971 de la corteza del *taxus brevifolia* y que desde 1992 se utiliza (aprobada por la FDA, *US Food and Drug Administration*) en el tratamiento de metástasis del cáncer de ovario y posteriormente para el tratamiento del cáncer de pecho (revisión sobre este tema véase *Taxol: Science and Applications*; Suffness, M., Ed.; CRC: Boca Raton, FL, 1995. *Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status*; Georg, G. I., Chen, T. T., Ojima, I., Vyaqs, D. M. Eds.; ACS Symposium Series 583; American Chemical Society: Washington, DC, 1995). El mecanismo de acción se cree que implica la formación y hiperestabilización de los microtúbulos, y de esta forma no se produce la disociación de los microtúbulos, etapa esencial para completar el ciclo de la división celular. También se ha publicado que el Taxol induce la expresión de citoxinas, y que afecta la actividad de las quinasas, bloqueando procesos esenciales de la metástasis mediante un mecanismo aún no determinado. Por todo ello, el taxol ha atraído la atención de los científicos, no solo por su inusual mecanismo de acción, sino también por su actividad contra todo tipo de cánceres que se ha probado, y porque es miembro de una familia de compuestos naturales, los taxanos. Los taxanos poseen en común los tres anillos básicos (ABC), diferenciándose en los diversos sustituyentes que poseen en las distintas posiciones del esqueleto carbocíclico. Los análogos más interesantes de todos ellos son el taxotere (docetaxel) que presenta una mayor solubilidad y actividad y IDN5109 que es el primero con una buena biodisponibilidad oral y potente actividad antitumoral (Nicoletti, M. I. y col. *Cancer Research*, **2000**, 60, 842). Actualmente, tanto el taxol (paclitaxel) como el taxotere (docetaxel) están considerados entre los fármacos antitumorales más importantes en tratamientos de quimioterapia, y de hecho ya empiezan a utilizarse genéricos. Sin embargo, el tratamiento con estas drogas a menudo ocasiona una serie de efectos secundarios indeseados, así como “resistencia a múltiples fármacos” (MDR, *multidrug resistance*), un problema frecuente que se da en la quimioterapia, y por el que las células tumorales se hacen resistentes a varios agentes citotóxicos debido generalmente a la sobreexpresión de la P-glicoproteína (Pgp), una proteína transmembrana (Galletti, E. y col. *ChemMedChem*, **2007**, 2, 920). La Pgp actúa como una bomba que expulsa las citotoxinas de la célula, manteniendo la concentración intracelular del fármaco a niveles inocuos (Verweij, J.; Clavel, M.; Chevalier, B. *Ann. Oncol.* **1994**, 5, 495. Casazza, A. M.; Fairchild, C. R. In *Drug Resistance Cancer Treatment and Research*; Freidreich, E. J., Series Ed.; Hait, W. N., Ed.; Kluwer Academic Publishers: New York, 1996; Chapter 6, pp 149. Horwitz, S. B. *Taxol: Mechanism of Action and Resistance*. In *Stony Brook Symposium on Taxol and Taxotere*; May 14, 1993; The State University of New York at Stony Brook: Stony Brook, NY, 1993; Abstracts 23. Gottsmann, M. M.; Pastan, I. *Annu. Rev. Biochem.* **1993**, 62, 385. Rose, W. C.; Clark, J. L.; Lee, F. Y.; Casazza, A. M. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1997**, 39, 446. Georg, G. I.; Boge, T. C.; Cheruvallath, Z. S.; Clowers, J. S.; Harriman, G. C. B.; Hepperle, M.; Park, H. In *Taxol: Science and Applications*; CRC Press: New York, 1995; p 317). Otro de los problemas que se encuentran a la hora de utilizar estos compuestos es el de su baja solubilidad en agua, lo cual dificulta su administración. Por todo ello, la investigación en el campo de la química de los taxanos ha ido derivando en los últimos años hacia la búsqueda de análogos del paclitaxel que sean más efectivos y menos tóxicos, mediante la modificación de su estructura básica, lo que ha resultado en la preparación de numerosos análogos que surgen de modificaciones de los anillos A, B, C, del anillo de oxetano y de la cadena lateral. Sin embargo, de los más de 200 taxoides que se han preparado a lo largo de los últimos años, principalmente mediante la modificación de taxanos naturales, muy pocos han dado lugar a análogos más potentes y selectivos, o solubles ni con mejor índice terapéutico. Alguno de estos análogos se encuentran en etapas avanzadas de estudios clínicos ya que además son activos con tumores que presentan MDR, tales como Milataxel, Simotaxel y TL-310 por Wyeth; IDN5109 por Bayer/Indexa; BMS-184476, BMS-188797 y BMS-275183 por Bristol-Myers Squibb; DJ-927 Daichi Pharmaceuticals y XRP9881, XRP6258 por Aventis. En general aquellos compuestos que presentan

ES 2 324 271 B1

una mayor actividad, tienen un espectro de acción tan amplio como el del propio taxol. Los diversos estudios de relación estructura-actividad (SAR) del taxol llevados a cabo (*The Chemistry and Pharmacology of Taxol and its Derivates*, Farina, V., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1995. Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 726. Kingston, D. G. I.; Yuan, H.; Jagtap, P. J.; Samala, L. *The Chemistry of Taxol and Related Compounds in Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Herz, W.; Kirby, G. W.; Moore, R. E.; Steglich, W.; Tamm, Ch. Eds.; Springer-Verlag: New York, 2002, Vol. 84) han permitido construir una imagen bastante buena de dicha relación. En general, podemos estimar que los grupos con orientación α (benzoato en C2, acetato en C4, cadena lateral) juegan un papel fundamental en su actividad, admitiendo pequeñas modificaciones que pueden mejorar su actividad, mientras que los grupos de orientación β difieren bastante entre ellos, siendo el acetato en C10 fundamental para su actividad. A pesar de todo, es complicado predecir el efecto que inducirá una determinada modificación en la estructura.

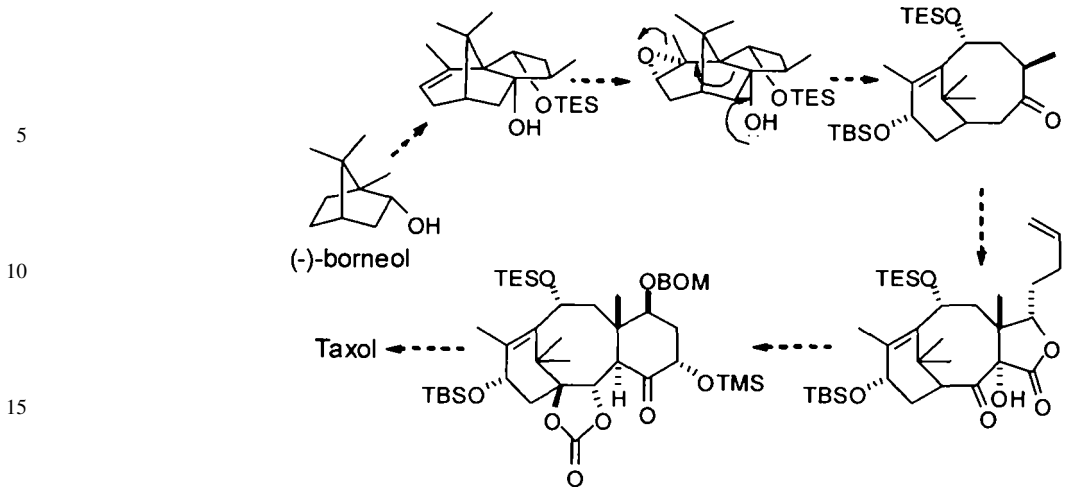


Durante estos últimos años diversos grupos de investigación han estudiado extensamente distintos métodos para la preparación tanto total como parcial del taxol y sus derivados así como de otros taxanos. Las primeras síntesis totales fueron descritas por Nicolaou (*Nature* **1994**, 367, 630) y Holton (*J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597 and 1599) de forma casi simultánea. La ruta de Nicolaou se basaba en una estrategia convergente en la que se construían por separado los anillos A y C, que posteriormente eran unidos por la parte inferior del esqueleto mediante una reacción de Shapiro. Posteriormente el anillo B se completaba mediante una reacción de McMurray, quedando las últimas etapas para la construcción del anillo D e introducción de la cadena aminoacídica.

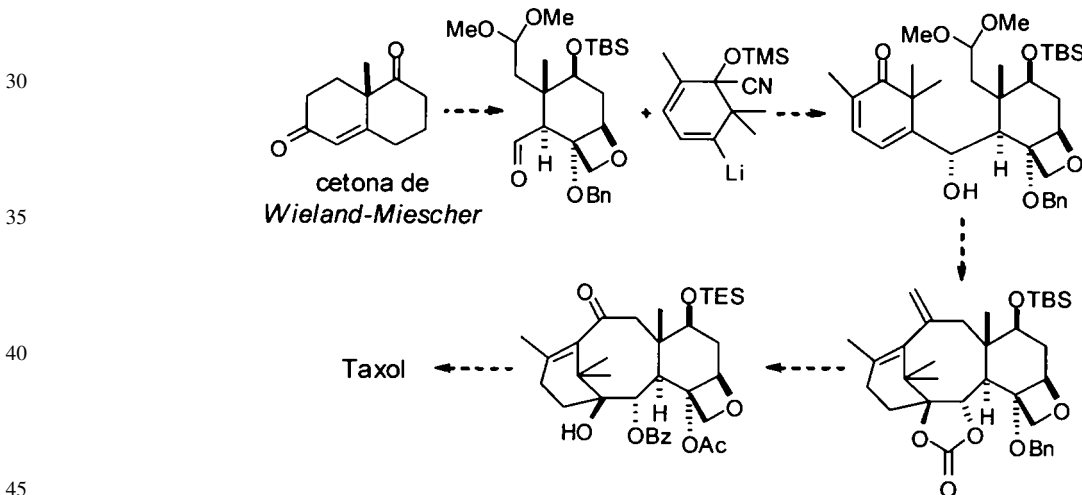


Holton empleó el producto natural (-)-borneol como material de partida para generar un alcohol protegido cuya posterior epoxidación y fragmentación condujeron a la formación del esqueleto AB del taxol, que finalmente se transformó en el sistema ABC. Las últimas etapas suponen la elaboración del anillo de oxetano.

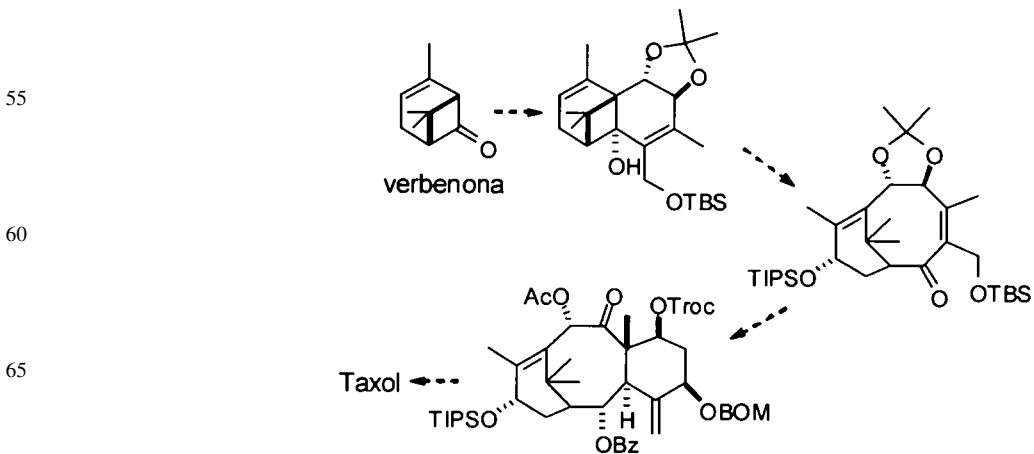
ES 2 324 271 B1



20 La síntesis de Danishefsky (*J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843) es la única hasta la fecha que comienza con el anillo D preformado. La clave para el éxito de esta aproximación fue la protección del grupo hidroxilo de C4 como un éter bencílico en lugar de con un grupo acetilo, evitando así complicaciones de *participación del grupo vecino* por su parte. El derivado que contiene el sistema bicíclico CD se preparó a partir de la cetona de Wieland-Miescher, y luego se acopló con el anillo A. El anillo central de ocho miembros se preparó mediante un acoplamiento de Fleck intramolecular, proporcionando el sistema tetracíclico ABCD, que finalmente se transformó en el taxol mediante la manipulación de grupos funcionales y una química de oxidación apropiada.

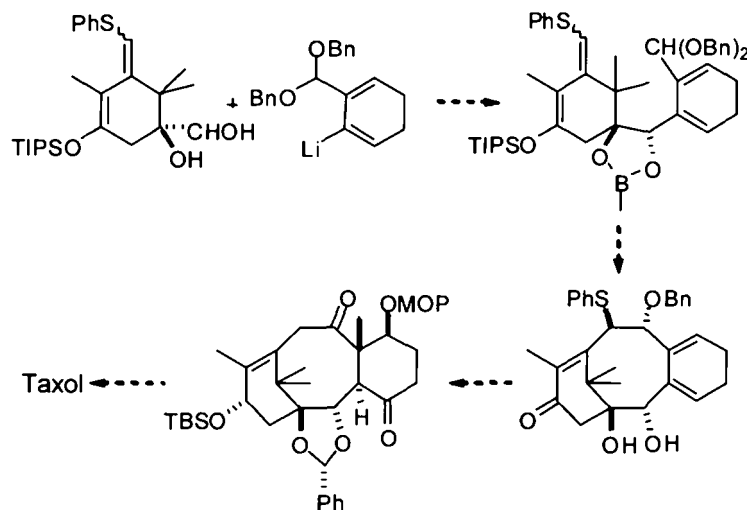


50 La síntesis de Wender (*J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(11), 2757), al igual que la de Holton, es lineal, siguiendo el esquema A→AB→ABC→ABCD, pero comienza con la verbenona, que proporciona 10 de los 20 carbonos del esqueleto. Globalmente, llega al taxol con un 4% de rendimiento y consta de 37 pasos desde la verbenona, siendo la más corta que se ha publicado hasta el momento.

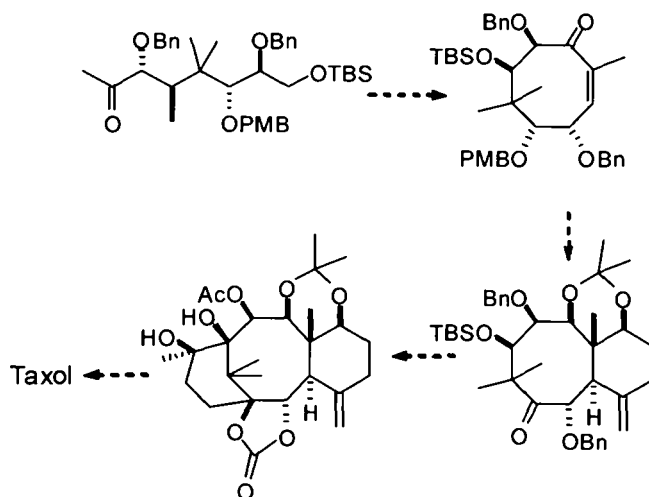


ES 2 324 271 B1

La síntesis de Kuwajima (*J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980 y *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811) sigue una aproximación del tipo A+C→A-C→ABC→ABCD. El síntón del anillo A se preparó en 16 pasos desde el alcohol propargílico, y se acopló con el anillo C para dar el aducto A-C. Lo más destacable de esta síntesis es precisamente el cierre del anillo B, que se lleva a cabo mediante una novedosa reacción donde un ácido de Lewis, el $\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2$, induce la ciclación favoreciendo la salida de uno de los grupos bencilo seguida del ataque del alqueno que contiene el tioéter para dar lugar, tras la eliminación del boronato, a un único estereoisómero. Las últimas etapas se centran en la incorporación del anillo de oxetano.



La síntesis total de Mukaiyama (*Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121) es la única que comienza con un precursor acíclico a partir de la cual se forma el anillo B, ya con parte de los sustituyentes y estereoquímica que presenta en el taxol. Los anillos C y A fueron construidos, en ese orden, sobre este anillo B, dando lugar a los intermedios BC y ABC en sólo 12 pasos. La formación del anillo D completa la síntesis.



Además de estas múltiples síntesis la forma más apropiada de acceder tanto al taxol como a los análogos de éste es a través de la síntesis parcial mediante la modificación de los derivados naturales más abundantes como baccatina III y 10-deacetilbaccatina III (véase ejemplos: *Journal of Organic Chemistry*: **1986**, *51*, 46; **1990**, *55*, 1957; **1991**, *56*, 1681; **1991**, *56*, 6939; **1992**, *57*, 4320; **1992**, *57*, 6387 y **1993**, *58*, 255). La 10-deacetilbaccatina III (10-DAB) es un taxano natural que se convierte en taxol mediante una esterificación. Se extrae principalmente de las acículas del tejo europeo, *Taxus Baccata*, y su obtención presenta varias ventajas respecto a la del taxol: por un lado se encuentra en concentraciones mucho más altas que el taxol en la corteza del tronco y, por otro, dado que las acículas se regeneran, a través de una recolección prudente, se pueden obtener cantidades elevadas de 10-DAB sin mermar la población del tejo. El rendimiento de 10-DAB obtenido a partir de esta fuente era aproximadamente de seis a diez veces mayor que el taxol a partir de la corteza del *Taxus brevifolia*. Además, el aislamiento del 10-DAB, un tetraol, es significativamente más simple y más económico que el aislamiento del taxol. La separación del taxol de un análogo estructural, la cephalomannine, era difícil y, mientras que el taxol debe aislarse en una forma completamente pura para su incorporación directa al fármaco, la 10-DAB sólo debe purificarse lo suficiente para utilizarse como material de partida en la semisíntesis.

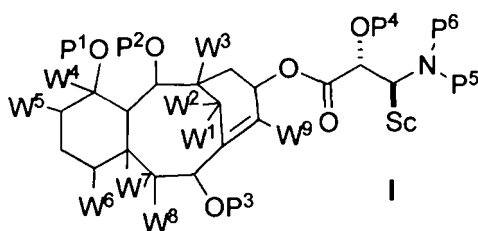
ES 2 324 271 B1

Otro método que se está estudiando para obtener eficazmente el taxol es el cultivo celular, cuya principal ventaja radica en el hecho de que el producto mayoritario de secreción de las células es precisamente el paclitaxel, lo que permite sustituir procesos complejos de extracción y purificación por una simple extracción con éter del medio de cultivo. Por otra parte, numerosos grupos de investigación trabajan actualmente en nuevos métodos para abordar la síntesis del esqueleto taxánico. El objetivo es conseguir un acceso sencillo y práctico a nuevos taxoides mejorados que pudieran utilizarse como fármacos. También se buscan caminos novedosos para la formación de distintas partes de la estructura de los taxoides, que puedan concluir en un futuro en nuevas síntesis del esqueleto policíclico completo.

Las síntesis totales descritas en la literatura requieren un elevado número de transformaciones sintéticas para la preparación de taxanos lo que las hace, de momento, altamente ineficientes para su desarrollo industrial. Es por ello que se requiere una solución con alternativas sintéticas, más eficientes con un menor número de etapas y mejores rendimientos, solución que aporta la presente invención. Los trabajos realizados en el grupo con híbridos esteroides/taxanos (taxoesteroides) ya han mostrado la viabilidad de las reacciones de metátesis de ciclación de dieninos Grubbs, R. H. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10801, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1073 y *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4291; Fürstner, A. y col. *Chem. Commun.* **1999**, 601; Granja, J. R. y col. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1483 y *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6587], en la que se muestra la viabilidad de formar el sistema taxánico [5.3.1] a partir de dieninos construidos sobre el sistema CD esteroideal que preorganizaba dicho sistema facilitando su ciclación [(a) Granja, J. R. y col. "Procedimiento de obtención de taxoesteroides y sus precursores" WO2005/002496; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 193; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8281; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5135]. La preorganización *cis* del sistema esteroideal dienínico era clave en este proceso. En esta patente la extendemos a sistemas de configuración *trans* más flexibles para preparar taxanos con potencial interés terapéutico.

Sumario de la invención

En un aspecto la invención se dirige a unos nuevos análogos taxánicos, que poseen el sistema biciclo[5.3.1]undecano (anillos A y B) fusionado a un anillo de seis miembros (C), con fórmula general (I)



cada uno de sus enantiómeros, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde,

W¹, W², W³, W⁴, W⁷ y W⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcocarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR), o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénfílico lineal o ramificado, alquínfílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo (=O), tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcocarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W¹ y W² juntos son seleccionados entre oxo (=O), o los grupos cicloalquilo, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados de cinco o más miembros (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcocarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 o 6 miembros;

W⁵, W⁶ y W⁸ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

ES 2 324 271 B1

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR),

5 o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénílico lineal o ramificado, alquinílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénílico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los halógenos, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

15 W⁴ y W⁵ juntos son seleccionados entre cicloalquilo, cicloalquénílico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

25 P¹, P², P³, P⁴, P⁵ y P⁶ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, radical alquílico lineal o ramificado, radical alquénílico lineal o ramificado, radical alquinílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénílico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR);

30 P⁴ y P⁶ juntos forman un sistema mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alquílico lineal o ramificado, alquénílico lineal o ramificado, alquinílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, bencilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

40 Sc puede ser seleccionado entre un mono o biciclo aromático, radical alquénílico, cicloalquílico, cicloalquénílico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, tio, alcoxi, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, carboxi o alcóxicarbonilo, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

45 R puede ser seleccionado entre los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénílico lineal o ramificado, alquinílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénílico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S); pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, carboxi o alcóxicarbonilo, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

excepto los compuestos en los que W¹ y W² son ambos grupos metilo.

55 En un modo particular, la invención se dirige a nuevos análogos taxánicos de fórmula (I), en donde

W¹, W² son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), o el radical cicloalquilo, o juntos son seleccionados entre oxo (O=), o los grupos cicloalquilo, cicloalquénílico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados de cinco o más miembros (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno o los radicales hidroxilo (-OH), oxo (O=), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros.

ES 2 324 271 B1

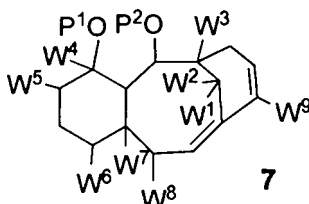
En un modo más particular, la invención se dirige a nuevos análogos taxánicos de fórmula (I), en donde

W^1 , W^2 son preferiblemente cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno o halógeno,

W^3 , W^4 , W^5 , W^6 , W^7 y W^8 son preferiblemente hidrógeno,

W^9 es preferiblemente un grupo metilo.

Otro aspecto de la invención se dirige hacia nuevos intermedios de fórmula (7),



cada uno de sus estereoisómeros, en donde

W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^7 y W^9 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcocarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR), o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquínflico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo (=O), tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, alcocarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W^1 y W^2 juntos son seleccionados entre oxo (=O), o los grupos cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquínflico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados de cinco o más miembros (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, alcocarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W^5 , W^6 y W^8 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (OH), oxo (=O), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcocarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR),

o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquínflico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los halógenos, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, alcocarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W^4 y W^5 juntos son seleccionados entre cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquínflico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (O=), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, alcocarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR o -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

P¹ y P² son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, radical alquílico lineal o ramificado, radical alquénfílico lineal o ramificado, radical alquínfílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénfílico, cicloalquínfílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), acilo (-COR), alcoxicarbonil (-COOR), carboxiamida mono (CONHR) o disustituida (-CONRR);

R puede ser seleccionado entre los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénfílico lineal o ramificado, alquínfílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénfílico, cicloalquínfílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S); pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquénfílico, fenilo, ciano, nitro, carboxi o alcoxicarbonilo, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

excepto los compuestos en los que W¹ y W² son ambos grupos metilo.

Dichos nuevos intermedios de fórmula (7) son compuestos clave en la síntesis de los nuevos análogos taxánicos de fórmula (I).

De un modo particular, la invención se dirige a nuevos intermedios de fórmula (7), en donde

W¹, W² son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), o el radical cicloalquilo, o juntos son seleccionados entre oxo (O=), o los grupos cicloalquilo, cicloalquénfílico, cicloalquínfílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados de cinco o más miembros (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno o los radicales hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénfílico, fenilo, ciano, nitro, alcoxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros.

De un modo más particular, la invención se dirige a nuevos intermedios de fórmula (7), en donde

W¹, W² son preferiblemente cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno o halógeno,

W³, W⁴, W⁵, W⁶, W⁷ y W⁸ son preferiblemente hidrógeno,

W⁹ es preferiblemente un grupo metilo.

Otro aspecto de la invención se dirige hacia un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (7) mediante una reacción de metátesis.

Otro aspecto de la invención se dirige hacia un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), cuya etapa principal es una reacción de metátesis mediante la que se obtienen en primer lugar los compuestos de fórmula (7), los cuales se pueden transformar mediante reacciones sencillas en los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos (I) son útiles en el tratamiento antitumoral, antifúngico, antimicrobiano, antivírico o inmonosupresor.

Los compuestos (7) son útiles en el tratamiento antitumoral, antifúngico, antimicrobiano, antivírico o inmonosupresor.

Descripción detallada de la invención

Como se comentó anteriormente, la presente invención proporciona nuevos análogos taxánicos de fórmula (I), y nuevos intermedios de fórmula (7) útiles en su preparación.

La invención proporciona también un procedimiento de síntesis novedoso para acceder a los compuestos (7), o cada uno de sus estereómeros, en donde

W¹, W², W³, W⁴, W⁷ y W⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcoxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR o -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR),

ES 2 324 271 B1

o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo (=O), tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W^1 y W^2 juntos son seleccionados entre oxo (=O), o los grupos cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados de cinco o más miembros (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno o los radicales hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W^5 , W^6 y W^8 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCONRR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR),

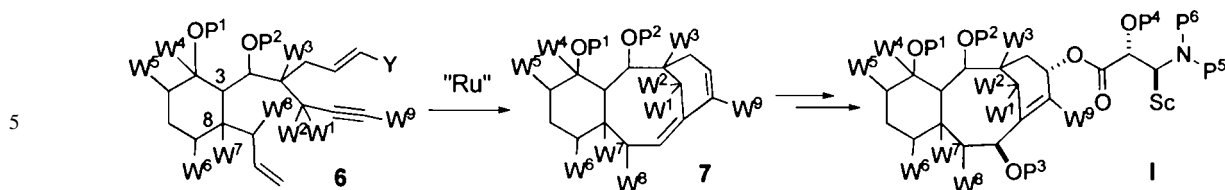
o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los halógenos, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W^4 y W^5 juntos son seleccionados entre cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno o los radicales hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

P^1 y P^2 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, radical alquílico lineal o ramificado, radical alquénflico lineal o ramificado, radical alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR);

R puede ser seleccionado entre los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S); pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, carboxi o alcóxicarbonilo, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros.

Este procedimiento sintético está basado en una reacción de ciclación de metátesis de dieninos (6), construidos a partir de distintas ciclohexenonas mediante transformaciones sencillas, y en el que ambos sustituyentes enílicos (C3) y alílicos (C8) se encuentran en disposición *trans*. Las etapas fundamentales de estas transformaciones consisten en la adición conjugada de un compuesto organometálico alílico sobre el carbonilo de la correspondiente ciclohexenona, seguida de la captura del enolato resultante con un eninal y la ciclación por metátesis del dienino resultante para dar lugar a derivado tricíclico (7), cuya posterior modificación de los grupos funcionales presentes en este derivado permitirían obtener el derivado taxánico I.

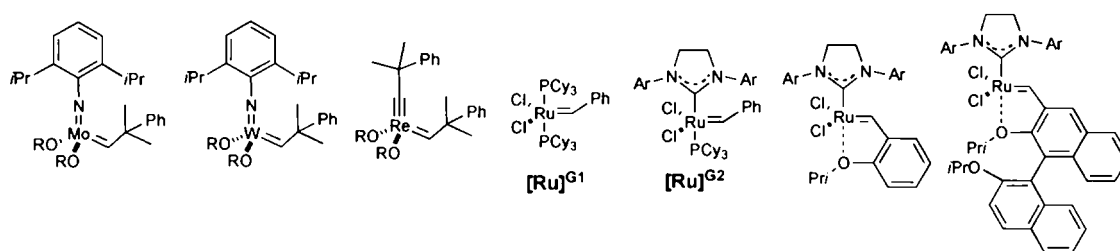


10 Esta ciclación para la obtención de biciclo[5.3.1]alquenos se basa en una reacción de ciclación de metátesis catalizada por catalizadores metalcarbénicos.

En un aspecto preferente de la invención, estos catalizadores metalcarbénicos se seleccionan entre los catalizadores de Grubbs [Ru]^{G1} y [Ru]^{G2} (*J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956).

15

20



25

En otro aspecto preferente de la invención, un disolvente adecuado para llevar a cabo la reacción de metátesis se selecciona entre diclorometano, tolueno, benceno, o tetracloroetano.

30

Esta transformación de metátesis se basa en una reacción inicial entre el catalizador y la olefina menos sustituida del dieno 6 generando el intermedio metalcarbénico II, que posteriormente reacciona con el alquino para formar el ciclo central de 8-miembros mediante una reacción de ciclación de eninos, generando un nuevo intermedio metalcarbénico (III). El intermedio resultante III, reacciona con la segunda olefina mediante otra ciclación de metátesis formándose el anillo A de los taxanos con la formación del compuesto 7.

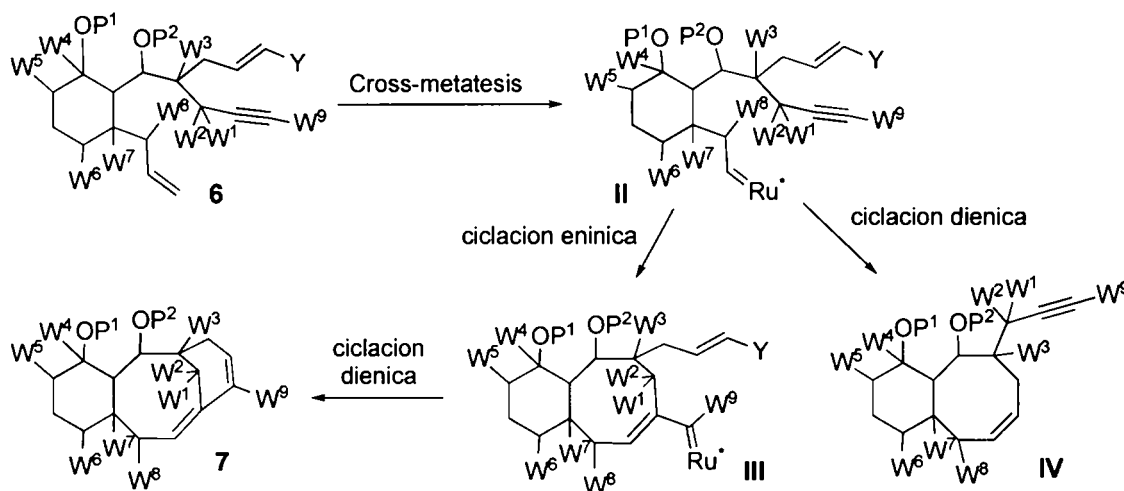
35

40

45

50

55



Las características estructurales del grupo Y permiten gobernar la regioselectividad del proceso, favoreciendo su comienzo por la olefina menos sustituida, que a su vez favorece la formación en primer lugar del anillo de ocho miembros. Asimismo, este grupo debe dirigir la ciclación enínica frente a la diénica que daría lugar al compuesto IV.

60

El grupo Y puede ser un grupo metilo, propilo, etilo, isopropilo o *tert*-butilo.

La invención también proporciona un procedimiento de síntesis para obtener los compuestos de fórmula (I), cada uno de sus enantiómeros, sus estereómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

65

W¹, W², W³, W⁴, W⁷ y W⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

ES 2 324 271 B1

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR), o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénfílico lineal o ramificado, alquínfílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo (=O), tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénfílico, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 o 6 miembros;

W¹ y W² juntos son seleccionados entre oxo (=O), o los grupos cicloalquilo, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados de cinco o más miembros (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénfílico, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W⁵, W⁶ y W⁸ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR),

o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénfílico lineal o ramificado, alquínfílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los halógenos, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénfílico, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W⁴ y W⁵ juntos son seleccionados entre cicloalquilo, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénfílico, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

P¹, P², P³, P⁴, P⁵ y P⁶ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, radical alquílico lineal o ramificado, radical alquénfílico lineal o ramificado, radical alquínfílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR);

P⁴ y P⁶ juntos forman un sistema mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alquílico lineal o ramificado, alquénfílico lineal o ramificado, alquínfílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénfílico, fenilo, bencilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

Sc puede ser seleccionado entre un mono o biciclo aromático, radical alquénfílico, cicloalquílico, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, tio, alcoxi, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquénfílico, fenilo, ciano, nitro, carboxi o alcóxicarbonilo, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

R puede ser seleccionado entre los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S); pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, carboxi o alcocicarbonylo, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

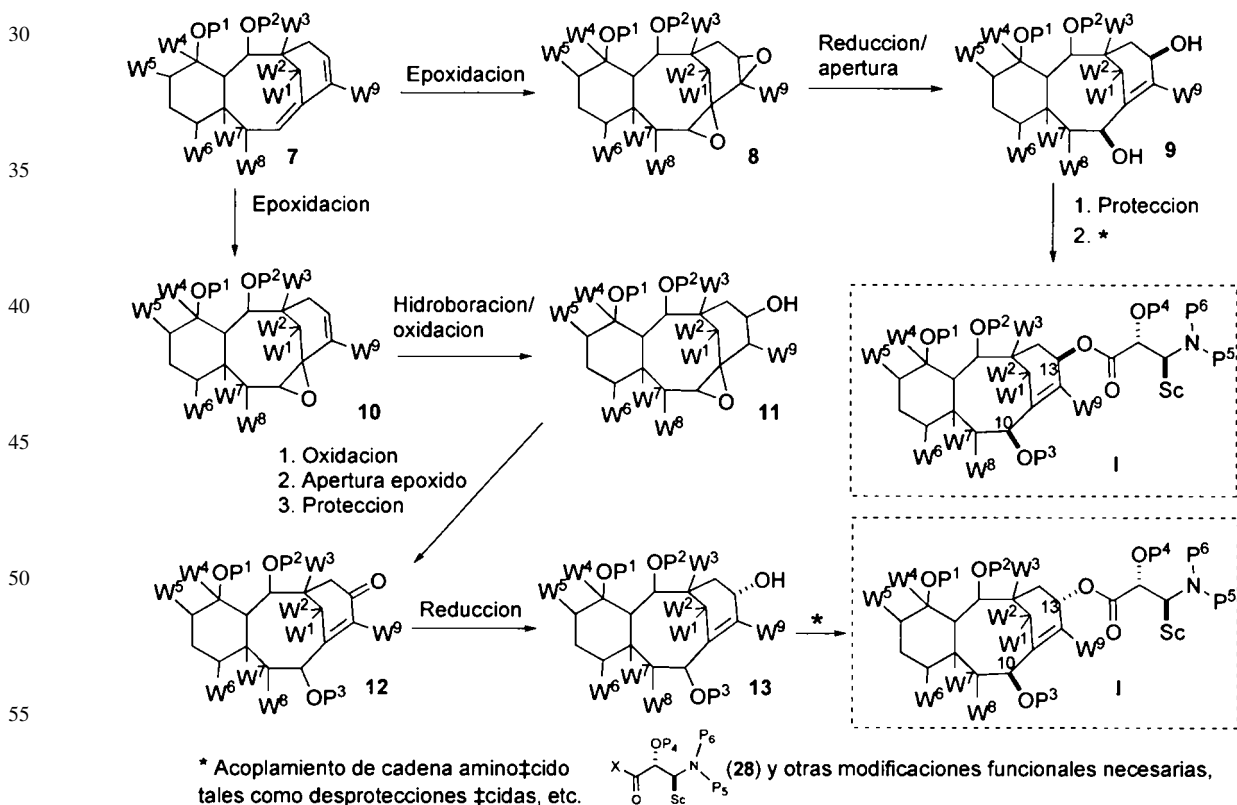
a partir de los compuestos de fórmula (6) mediante la siguiente secuencia de reacciones:

a) ciclación de metátesis del dienino de fórmula (6) catalizada por uno o varios catalizadores metalocarbénicos en un disolvente adecuado;

b) reacción de oxidación del compuesto de fórmula (7), mediante la epoxidación de dicho compuesto que da lugar al diepóxido de fórmula (8), que tras su tratamiento con $[Cp_2TiCl]_2$, da lugar a un diol de fórmula (9), en la que ambos grupos hidroxilos están orientados hacia el mismo lado (*cis*); y

c) acoplamiento, de los compuestos de fórmula (9) con el compuesto de fórmula 28, donde X puede ser hidroxilo o un buen grupo saliente, y posterior acilación, alquilación o cualquier otra modificación para introducir el grupo con las características estructurales ya indicadas anteriormente para P³, las últimas etapas de la síntesis son los correspondientes procesos de desprotección de aquellos grupos funcionales (W¹, W², W³, etc., P¹, P², etc.) que son necesarios de enmascara a lo largo de la síntesis.

De este modo, la doble epoxidación del compuesto (7) seguido del tratamiento con $[Cp_2TiCl]_2$ que mediante una novedosa apertura radicalaria de los anillos oxiránicos conduce a un diol de configuración *cis* que tras las posteriores modificaciones funcionales conducen a derivados en los que la cadena aminoacídica y el grupo OP³ están orientados hacia la misma cara de la molécula (*cis*-isómero) que la cadena aminoacídica en C-13.



Alternativamente, la invención proporciona un procedimiento de síntesis novedoso para obtener dichos compuestos de fórmula (I) con isomeria *trans* entre los grupos C10 y C13, a partir de los compuestos de fórmula (6) mediante la siguiente secuencia de reacciones:

a) ciclación de metátesis del dienino de fórmula (6) catalizada por uno o varios catalizadores metalocarbénicos en un disolvente adecuado;

b) reacción de oxidación del compuesto de fórmula (7) mediante la epoxidación de dicho compuesto que da lugar a un derivado monoepoxidado de fórmula (10), seguido de una reacción de hidrobromación/oxidación en la que se forma el alcohol de fórmula (11);

5 c) reacción de oxidación del compuesto de fórmula (11), y posterior modificación del grupo hidroxilo resultante (esterificación, alquilación, etc.) en medio básico para dar lugar a un compuesto de fórmula (12), cuya posterior reducción conduce al alcohol de fórmula (13);

10 d) acoplamiento, de los compuestos de fórmula (13) con el ácido de fórmula 28, donde X puede ser hidroxilo o un buen grupo saliente, para dar lugar al compuesto de fórmula (I) tras las transformaciones correspondientes del grupo en C10 (acilación, oxidación, alquilación, etc) según las propiedades ya indicadas del grupo P³ y las etapas de desprotección de aquellos grupos funcionales (W¹, W², W³, etc., P¹, P², etc.) que son necesarios enmascara a lo largo de la síntesis por incompatibilidad con las transformaciones propuestas.

15 Dicho procedimiento puede llevarse a cabo mediante una breve secuencia de reacciones con las que se obtiene un compuesto dihidroxilado protegido selectivamente en C10 (OP³), permitiendo posteriormente una cómoda introducción de la cadena aminoácida en C13.

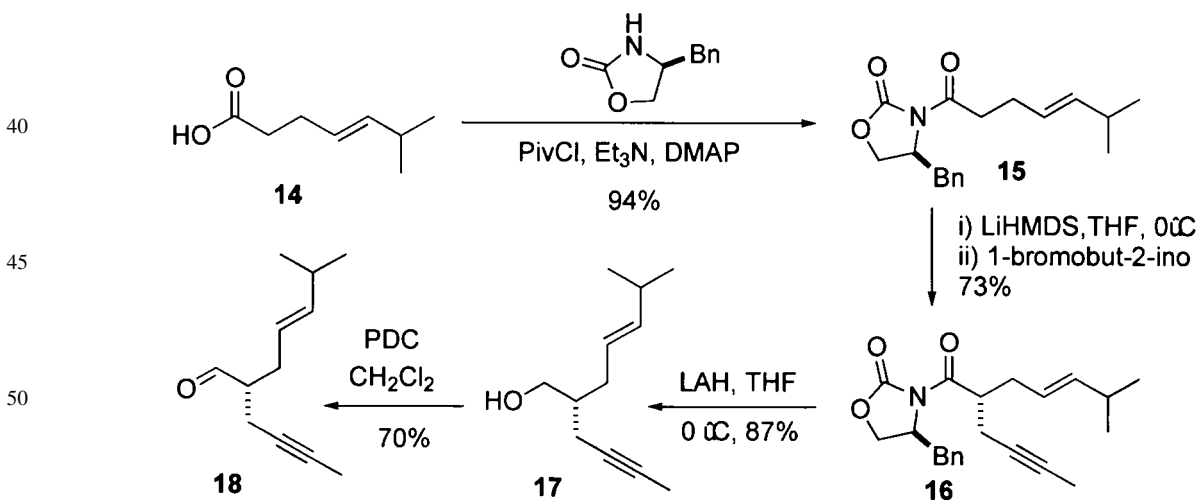
Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención y no deben considerarse limitantes de la misma.

20

Ejemplo 1

25 El análogo taxánico 29 se preparó siguiendo la mencionada estrategia sintética empleando como sustancias de partida la ciclohexenona y el correspondiente eníal 18. Dicho aldehído se prepara a partir del alcohol 17, obtenido por reducción de la oxazolidinona enantioméricamente pura resultante de la alquilación de 15, fácilmente accesible desde el ácido carboxílico 24 (Kaga, H. y otros *Tetrahedron* **1996**, 52, 8451). Así, la oxazolidinona 15 se preparó a través del anhídrido mixto, preparado *in situ* por tratamiento de 15 con cloruro de pivaloilo a 0°C, seguido de la adición de una disolución básica del auxiliar quiral (S)-4-benciloxazolidin-2-ona a ta. La alquilación de 15, generando el correspondiente enolato con LiHMDS en THF a -78°C, con 1-bromobut-2-ino, proporciona la oxazolidinona propargilada 16, con un exceso diastereomérico superior al 95%. La reducción del isómero mayoritario con hidruro de litio y aluminio en THF a 0°C, dio lugar al alcohol 17 que posteriormente se transformó en al aldehído 18 mediante su oxidación con PDC.

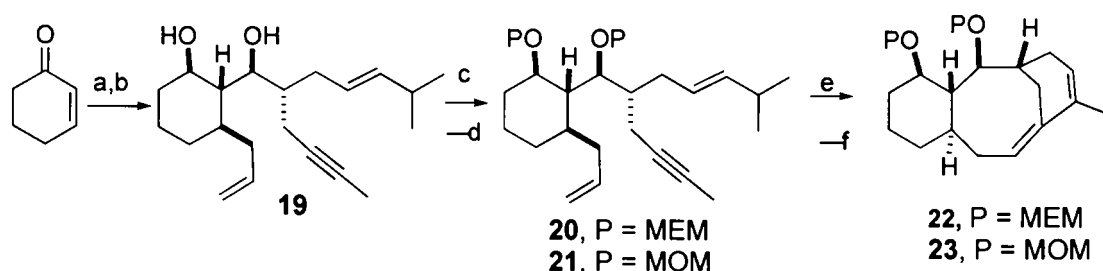
35



55

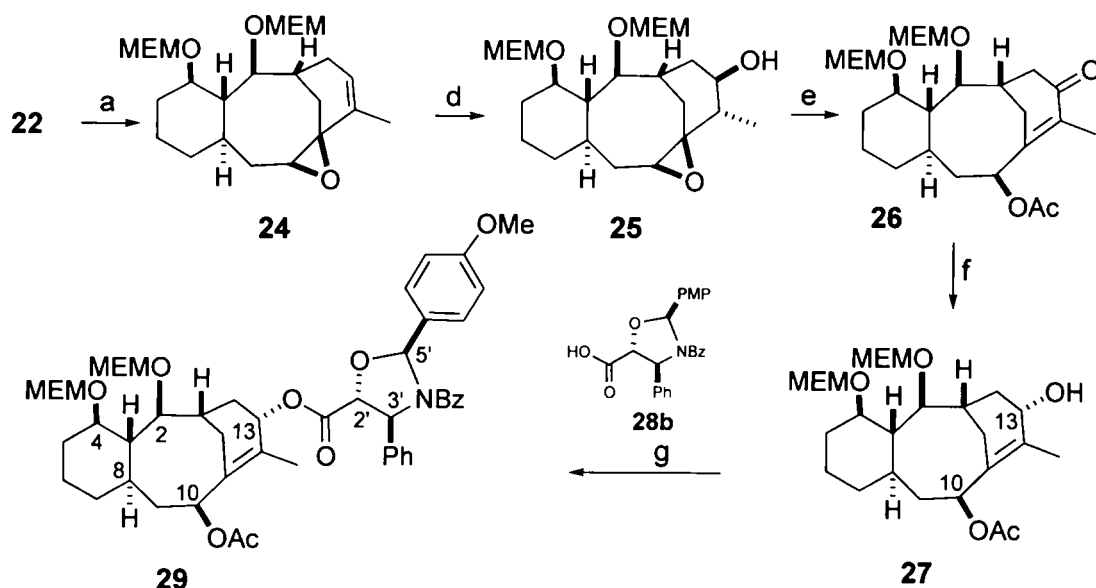
La obtención de los dieninos precursores (20 y 21) se llevó a cabo mediante la adición conjugada de un grupo alilo sobre el sistema conjugado de la ciclohexenona catalizado por cobre, seguida de la captura del enolato resultante con el aldehído 18, y la posterior reducción de la cetona. Así, sobre una disolución de alilcuprato, recién preparada y enfriada a -78°C, se añadió lentamente la ciclohexenona y, tras agitar durante 30 minutos, se añadió el aldehído 18 gota a gota y se agitó una hora y media a la misma temperatura. El tratamiento de la cetona resultante con una disolución de DIBAL a -78°C proporcionó el diol 19. Finalmente, la protección de los grupos hidroxilo se llevó a cabo mediante el tratamiento de 19 con C1MEM o C1MOM en presencia de DIEA, proporcionando los correspondientes dieninos 20 y 21 con un buen rendimiento. La exposición de dichos dieninos a un 10% del catalizador de Grubbs ([Ru]^{G2}) en benceno y calentamiento a 80°C dio lugar a los compuestos tricíclicos 22 y 23.

65



(a) i) AlMgBr , $\text{CuBr} \cdot \text{DMS}$, LiCl , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii) **18**, 50%; (b) DIBAL , DCM , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 47%; (c) MEMCl , DIEA , DCM , 90%; (d) MOMCl , DIEA , DCM , 96%; (e) 10% $[\text{Ru}]^{\text{G}2}$, C_6H_6 , 71%; (f) 10% $[\text{Ru}]^{\text{G}2}$, C_6H_6 , 84%.

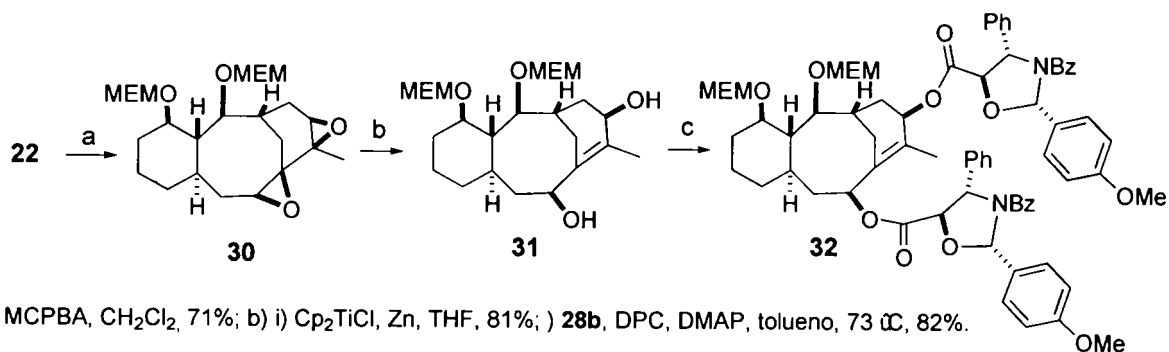
La adición de un equivalente del ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA) a 0°C sobre una disolución en diclorometano de **22** proporciona el oxirano **24** con un rendimiento del 93%. El tratamiento del mismo con una disolución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ dio lugar al borano anti-Markovnikov, que fue oxidado con el correspondiente alcohol utilizando una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno en medio básico. Como agente oxidante para transformar el hidroxilo del alcohol **25** en un grupo carbonilo se usó PDC , que una vez consumida toda la sustancia de partida, se retiró del medio el reactivo de cromo y se redisolvió el crudo resultante en diclorometano. La adición de una pequeña cantidad de alúmina ácida cataliza el ataque del enol al epóxido y la subsiguiente apertura por la posición C11. Tras asegurarnos por cromatografía en capa fina que había reaccionado todo el oxirano, sometimos al alcohol resultante a las condiciones de acetilación utilizando DIEA , DMAP y anhídrido acético para dar lugar a la cetona **26**. A continuación se llevó a cabo la reducción regio y estereoselectiva del carbonilo de C13 mediante el tratamiento a 0°C de una disolución de dicha cetona en metanol con borohidruro sódico y tricloruro de cerio, obteniéndose el compuesto **27**, que finalmente se acopló con la cadena lateral aminoacídica (**28b**) utilizando DPC como agente de acoplamiento en tolueno a 73°C , obteniéndose así el análogo taxánico **29**.



a) MCPBA , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 93%; b) i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$, ii) H_2O_2 , NaOH (aq), 96%; c) i) PDC , CH_2Cl_2 , ii) Al_2O_3 (cat), iii) DIEA , DMAP , Ac_2O , 88% (global); d) NaBH_4 , MeOH , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 75%; e) **28b**, DPC , DMAP , tolueno, $73\text{ }^\circ\text{C}$, 94%.

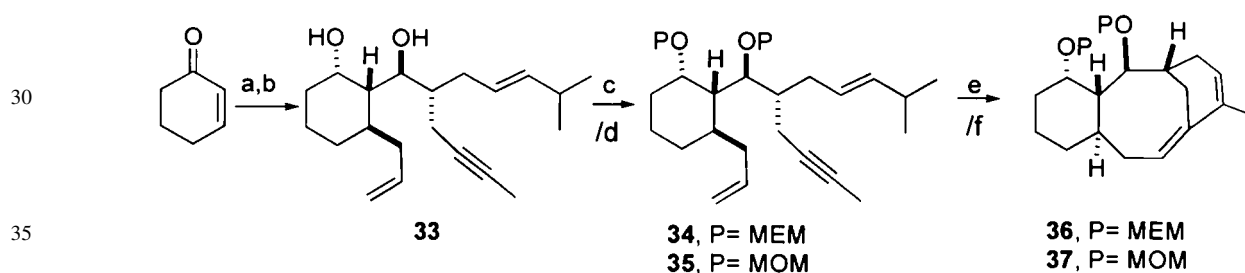
Ejemplo 2

Otra alternativa sintética, implica el tratamiento de una disolución en diclorometano de **22** con exceso de AMCPB a temperatura ambiente para dar lugar al diepóxido **30**. El tratamiento de dicho sustrato con $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ en THF condujo al diol **31**, cuyos grupos hidroxilos poseen, en contra de lo que ocurría en el ejemplo anterior, una configuración *cis*. El tratamiento de dicho diol con 6 equivalentes del aminoácido protegido de la cadena lateral **28b** conduce al análogo **32**.



15
Ejemplo 3

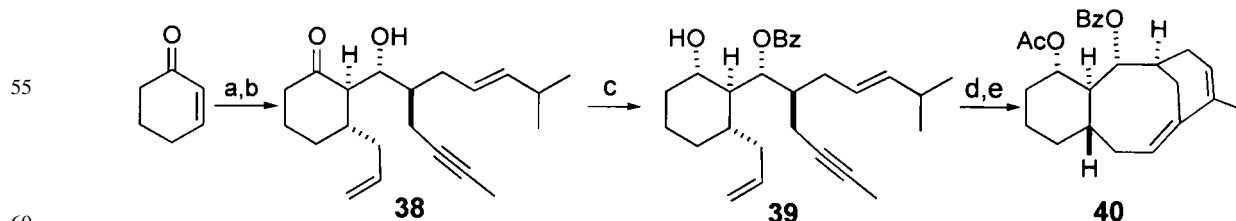
20 Otra alternativa para la obtención de diferentes estereoisómeros supone la adición conjugada de un grupo alilo sobre el carbonilo de la ciclohexenona, y captura del enolato resultante con el aldehído 18, como en los ejemplos anteriores, pero la posterior reducción de la cetona resultante se lleva a cabo con borohidruro, lo que proporciona el alcohol 33. El tratamiento del diol resultante con CIMEM o CIMOM en presencia de DIEA dió lugar a los compuestos 34 y 35 respectivamente. La ciclación de dichos dieninos bajo similares condiciones a las ya descritas anteriormente (cat. Grubbs [Ru]^{G2}, benceno a reflujo) condujo a los derivados tricíclicos 36 y 37 con un rendimiento de 71 y 84% respectivamente.



40 (a) i) AlIMgBr, CuBr.DMS, LiCl, -78 °C; ii) XI, 50%; (b) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 84%; (c) MEMCl, DIEA, DCM, 90%; (d) MOMCl, DIEA, DCM, 96%; (e) 10% [Ru]^{G2}, C₆H₆, 71%; (f) 10% [Ru]^{G2}, C₆H₆, 84%.

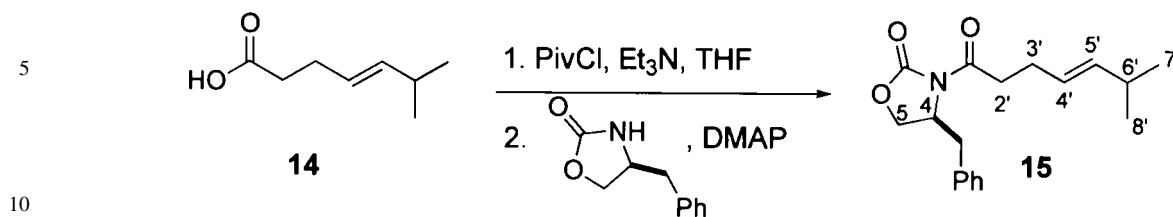
45
Ejemplo 4

Una nueva alternativa supone la reacción de adición conjugada del grupo alilo sobre la ciclohexanona, seguida de la captura del enolato resultante con trimetilsilietér. El enolato resultante se trató con metililitio y posteriormente se añadió el aldehído enantiómero de 18, generando la cetona 38. El tratamiento de dicha cetona con un equivalente de cloruro de benzoilo a 0°C, seguido de reducción con NaBH₄ del benzoato resultante proporcionó al alcohol 39. La exposición de este dienino a un 10% del catalizador de Grubbs ([Ru]^{G2}) y calentamiento a 80°C condujo al derivado tricíclico 40.



65 (a) i) AlIMgBr, CuBr.DMS, LiCl, -78 °C; ii) TMSCl, 98%; (b) i) MeLi, THF, -78 °C; ii) (S)-XI, 48%; (c) i) BzCl, Py, DCM; ii) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 80% (d) 10% [Ru]^{G2}, C₆H₆, 81%; (e) AcCl, Et₃N, DCM, 86%

Ejemplo 5

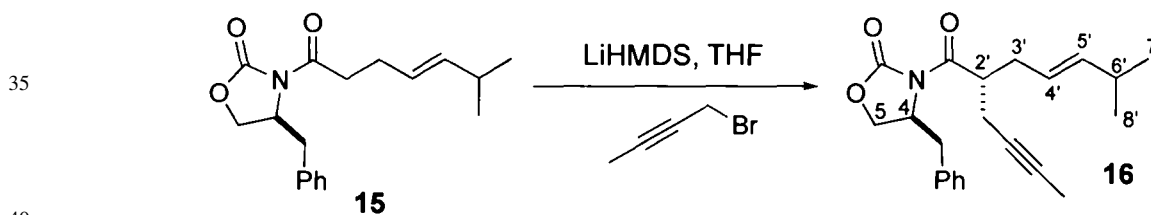


15

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, flameado y purgado bajo argón, se disolvió el ácido 6-metil-hept-4-enoico 14 (2.0 g, 14.08 mmol) en THF (4 mL), y se añadió Et₃N (2.1 mL, 14.98 mmol). La disolución se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota el cloruro de pivaloilo (1.9 mL, 15.44 mmol). Una vez terminada la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase 0°C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se enfrió de nuevo a -78°C y se le añadió *via canula* una disolución de (4S)-4-benciloxazolidinona (2.40 g, 13.54 mmol), DMAP (0.17 g, 1.39 mmol) y Et₃N (1.9 mL, 13.55 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. Tras concentrar a presión reducida, el sólido pastoso resultante se redisolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y se lavó con NaOH (10%, 1 x 10 mL), tras lo cual se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y concentraron. El residuo naranja resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano), obteniéndose la oxazolidinona 15 [4.02 g, 98%, R_f= 0.6 (30% AcOEt/hexano), aceite amarillo pálido]. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, δ): 7.35-7.19 (5H, m, Ph), 5.52-5.36 (2H, m, H-4', H-5'), 4.66 (1H, tdd, J= 10.3, 6.9, 3.5 Hz, H-4), 4.21-4.12 (2H, m, H5), 3.28 (1H, dd, J= 13.4, 3.1 Hz, -CH₂Ph), 3.11-2.89 (2H, m, H-2'), 2.76 (1H, dd, J= 13.3, 9.6 Hz, -CH₂Ph), 2.41-2.34 (2H, m, H-3'), 2.24 (dc, J= 13.1, 6.6 Hz, H-6'), 0.96 (6H, d, J= 6.8 Hz, H-7', H-8'). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz, δ): 172.6 (CO), 153.3 (CO), 138.9 (CH), 135.2 (C), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 127.2 (CH), 124.7 (CH), 66.0 (CH₂), 55.0 (CH), 37.8 (CH₂), 35.5 (CH₂), 30.8 (CH), 27.1 (CH₂), 22.4 (CH₃). EM-IQ⁺ (m/e, I): 302 (MH⁺, 61), 286 (MH⁺-CH₄, 6), 178 (MH⁺-COCH₂CH₂C=CC(Me)₂, 100). EMAR: calculado para C₁₈H₂₄NO₃ (MH⁺): 302.175619; encontrado: 302.175439.

25

30 Ejemplo 6



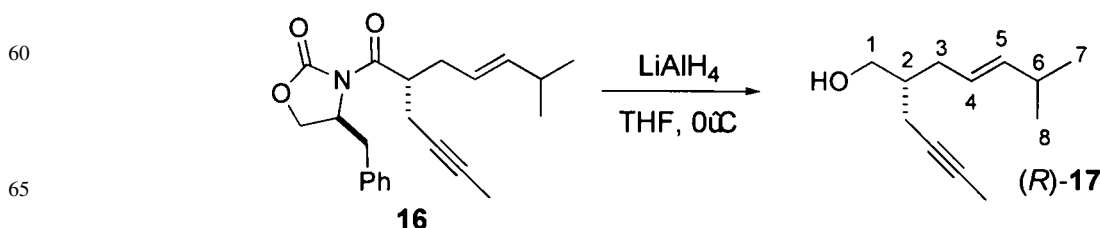
45

En un matraz de fondo redondo de 100 mL flameado bajo Ar, se prepara una disolución de la oxazolidinona 15 (1.51 g, 5.01 mmol) en THF (29 mL) y se enfría a -78°C. A continuación se añade una disolución de LiHMDS (5.5 mL 1M en THF, 5.50 mmol) gota a gota y se agita durante 30 minutos a esa temperatura. Transcurrido ese tiempo, se añade el 1-bromobut-2-ino (0.9 mL, 9.90 mmol) y se agita a 0°C durante 4 h. La disolución se lava con NH₄Cl acuoso (sat.) y la fase orgánica se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y concentran, proporcionando un crudo naranja que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3% AcOEt/hexano), obteniéndose el producto de la alquilación 16 [1.30 g, 73%, R_f= 0.5 (20% AcOEt/hexano), aceite amarillo pálido]. ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7.31 (5H, m, Ph), 5.47 (1H, dd, J= 15.4, 6.3, H-5'), 5.32 (1H, dt, J= 15.4, 6.6 Hz, H-4'), 4.70 (1H, m, H-4), 4.20 (2H, d, J= 5.2, H5), 4.00 (1H, q, J= 7.0 Hz, H-2'), 3.28 (1H, dd, J= 13.3, 3.2 Hz, CH₂Ph), 2.80 (1H, dd, J= 13.4, 9.2 Hz, CH₂Ph), 2.53-2.16 (5H, m, H-3', H-6', -CH₂-C≡C-Me), 1.76 (3H, t, J= 2.5, -C≡C-CH₃), 0.94 (6H, d, J= 6.7 Hz, H-6', H-7'). ¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz, δ): 174.6 (CO), 153.0 (CO), 141.0 (CH), 135.2 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 122.8 (CH), 77.2 (C), 76.1 (C), 65.9 (CH₂), 55.2 (CH), 42.8 (CH), 37.8 (CH₂), 34.5 (CH₂), 30.9 (CH), 26.3 (CH₃), 22.5 (CH₃), 20.8 (CH₂), 3.5 (CH₃). EM-IQ⁺ (m/e, I): 150 (MH⁺, 1), 91 (MH⁺-Bn, 100). EMAR: calculado para C₂₁H₂₈NO₃: 354.206919; encontrado: 354.2070449.

50

55

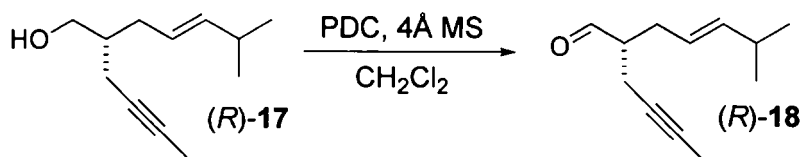
Ejemplo 7



ES 2 324 271 B1

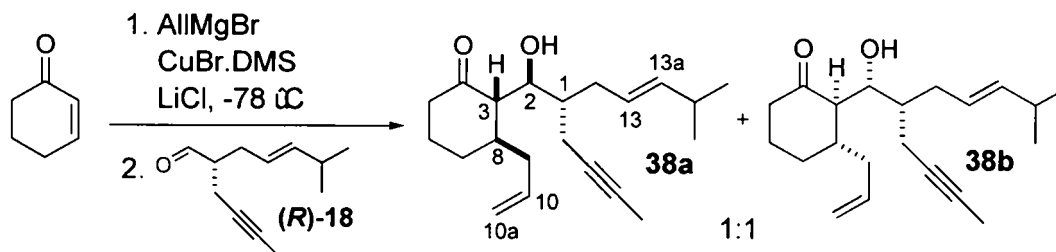
En un matraz de fondo redondo de 100 mL flameado bajo argón, se preparó una disolución de la oxazolidinona 16 (1.00 g, 2.43 mmol) en THF seco (55 mL), se enfrió a 0°C y se añadió lentamente LiAlH₄ (276 mg, 7.29 mmol). Tras agitar la disolución resultante a esta temperatura durante 2 h, la mezcla de reacción se acidificó con H₂SO₄ (5%) hasta que cesó el burbujeo y se extrajo con Et₂O (4 veces). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano), obteniéndose 381 mg del alcohol (R)-17 [87%, R_f= 0.4 (20% AcOEt/hexano), aceite amarillo pálido]. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ): 5.46 (1H, dd, J= 15.3, 6.5 Hz, H-5), 5.34 (1H, dt, J= 15.3, 6.8 Hz, H-4), 3.64 (2H, t, J= 5.5 Hz, H-1), 2.30-2.10 (4H, m, H-3, H-6), 2.05 (2H, t, J= 7.0 Hz, -CH₂-C≡C-), 1.78 (3H, t, J= 2.6 Hz, -C≡C-CH₃), 1.72 (1H, td, J= 19.2, 6.4 Hz, H-2), 1.63 (1H, s, -OH), 0.96 (6H, d, J= 6.8 Hz, H-7, H-8). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ): 140.1 (CH), 124.3 (CH), 77.1, 65.5 (CH₂), 40.4 (CH), 33.9 (CH₂), 31.0 (CH), 22.6 (CH₃), 20.5 (CH₂), 3.5 (CH₃). EM-IQ⁺ (m/e, I): 181 (MH⁺, 51), 163 (MH⁺-H₂O, 63). EMAR: calculado para C₁₂H₂₁O: 181.159240; encontrado: 181.159899. [α]_D²⁰: -8.01 (c= 0.02 en CHCl₃).

Ejemplo 8



Sobre una disolución del alcohol (R)-17 (1.0 g, 5.56 mmol) en CH₂Cl₂ (55 mL) se añaden PDC (3.1 g, 8.3 mmol) y tamices moleculares (4 Å, 0.5 g). La suspensión se agita a ta durante 6 h y se filtra sobre celita, lavando el residuo repetidas veces con Et₂O. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (1% AcOEt/hexano), dando lugar a un aceite amarillo que, tras destilación a vacío (95°C, 0.2 mbar), da lugar al aldehído (R)-18 [692 mg, 70%, R_f= 0.8 (20% AcOEt/hexano), aceite incoloro]. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, δ): 9.70 (1H, d, J= 1.1 Hz, H-1), 5.49 (1H, dd, J= 15.3, 6.6 Hz, H-5), 5.29 (1H, m, H-4), 2.45-2.24 (6H, m, H-2, H-3, H-6, -CH₂-C≡C-), 1.79 (3H, t, J= 2.6 Hz, -C≡C-CH₃), 0.97 (6H, d, J= 7.0 Hz, H-7, H-8). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz, δ): 203.5 (CO), 141.1 (CH), 122.2 (CH), 77.7 (C), 75.5 (C), 50.7 (CH), 31.2 (CH₂), 30.4 (CH), 22.5 (CH₃), 17.9 (CH₂), 3.6 (CH₃). EM-IQ⁺ (m/e, I): 179 (MH⁺, 6), 163 (MH⁺-CH₃, 12), 161 (MH⁺-H₂O, 5), 149 (MH⁺-CH₂O, 100), 125 (MH⁺-CH₃-C≡C-CH₃, 10). EMAR: calculado para C₁₂H₁₉O (MH⁺): 179.142962; encontrado: 179.143590. [α]_D²⁰: -7.9 (c= 0.02 en CHCl₃).

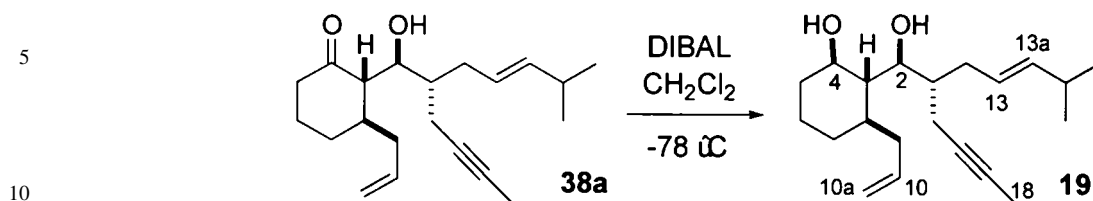
Ejemplo 9



En un matraz de fondo redondo de 50 mL, flameado y purgado bajo argón, se preparó una suspensión de CuBr.DMS (886 mg, 4.3 mmol) y LiCl (182 mg, 4.3 mmol) en THF (12 mL) y se agitó a ta durante 10 min hasta que se observó la formación de una disolución amarilla. A continuación la mezcla se enfrió a -78°C, se añadió el AlMgBr (1 M en Et₂O, 3.7 mL, 3.7 mmol) gota a gota y, tras agitar la disolución resultante durante 15 min, se añadió la ciclohexenona (0.18 mL, 1.87 mmol). Transcurrida otra media hora, se agregó una disolución del aldehído (R)-18 (400 mg, 2.24 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla final se agitó durante 1.5 h a la misma temperatura. La reacción se detuvo por adición de NH₄Cl (sat) a -78°C y se dejó que alcanzase ta, se extrajo la fase acuosa con Et₂O y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6% AcOEt/hexano) para dar lugar a los aldoles 38a [295 mg, 50%, R_f= 0.42 (20% AcOEt/hexano), aceite incoloro] y 38b [293 mg, 50%, R_f= 0.38 (20% AcOEt/hexano), aceite incoloro]. Datos espectroscópicos de 38a: ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 5.83 (1H, m, H-10), 5.45 (1H, dd, J= 15.6, 6.2 Hz, H-13a), 5.29 (1H, m, H-13), 5.06 (2H, m, H-10a), 3.64 (1H, ddd, J= 10.8, 6.3, 3.0 Hz, H-11), 2.79 (1H, d, J= 11.0 Hz, -OH), 1.74 (3H, t, J= 2.5 Hz, H-18), 0.95 (6H, d, J= 6.7 Hz, -CH(CH₃)₂). ¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz, δ): 215.9 (CO), 140.0 (CH), 135.1 (CH), 124.2 (CH), 117.6 (CH₂), 77.1 (C), 76.9 (C), 71.3 (CH), 55.9 (CH), 42.6 (CH₂), 41.3 (CH), 41.0 (CH), 37.4 (CH₂), 33.4 (CH₂), 31.0 (CH), 29.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 22.5 (CH₃), 19.4 (CH₂), 3.5 (CH₃). EM-IQ⁺ (m/e, I): 317 (MH⁺, 16), 299 (MH⁺-H₂O, 29), 139 (MH⁺-CH₂OHCH(CH₂C≡CCH₃)CH₂CH=CH⁺Pr, 100). EMAR: calculado para C₂₁H₃₁O₂: 317.248056; encontrado: 317.247537.

ES 2 324 271 B1

Ejemplo 10

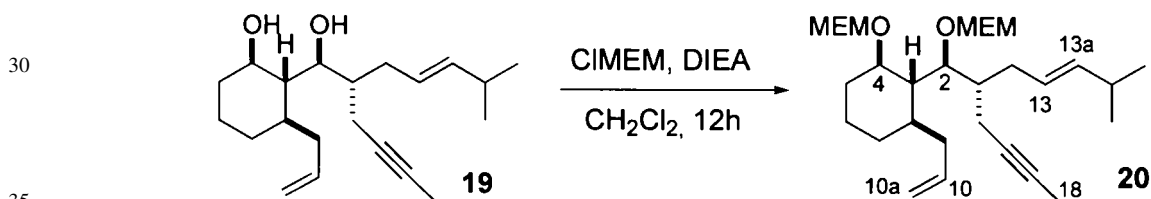


15 Sobre una disolución de la cetona 38a (215 mg, 0.68 mmol) en CH_2Cl_2 (17 mL) a -78°C , se añadió lentamente DIBAL (1 M, 1.5 mL, 1.5 mmol). Tras agitar durante 4 h a esta temperatura, se añadió NH_4Cl (sat, 10 mL), se dejó que la mezcla alcanzase ta y se adicionó HCl (1 M, 3 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) y Et_2O (2 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl (sat), se secaron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8-12% AcOEt /hexano), proporcionando el diol 19 [112 mg, 52%, $R_f=0.3$ (20% AcOEt /hexano), aceite incoloro]. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 5.80 (1H, m, H-10), 5.46 (1H, dd, $J=15.5, 6.1$ Hz, H-13a), 5.30 (1H, m, H-13), 4.99 (2H, m, H-10a), 4.07 (1H, brs, H-2), 3.71 (1H, m, H-4), 2.96 (1H, s, -OH), 2.71 (1H, s, -OH), 1.78 (3H, t, $J=2.5$ Hz, H-18), 0.96 (6H, d, $J=6.7$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 140.3 (CH), 137.0 (CH), 124.9 (CH), 116.1 (CH_2), 78.3 (C), 77.5 (C), 75.9 (CH), 71.8 (CH), 51.0 (CH), 44.7 (CH), 40.2 (CH), 38.2 (CH_2), 35.3 (CH_2), 31.1 (CH), 30.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.5 (CH_3), 18.1 (CH_2), 3.5 (CH_3). **EM-ESI** (m/e, I): 341 (M+ Na^+ , 100), 301 (MH $^+$ - H_2O , 42), 283 (MH $^+$ - H_2O x 2, 15). **EMAR**: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NaO}_2$: 341.2451, encontrado: 341.2452.

20

25

Ejemplo 11

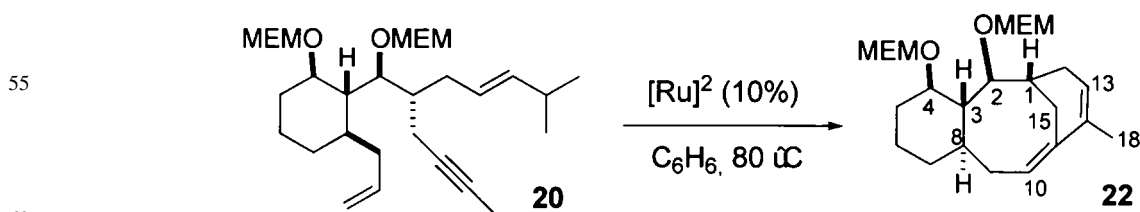


40 Sobre una disolución del diol 19 (115 mg, 0.36 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadieron sucesivamente DIEA (1.1 mL, 6.48 mmol) y CIMEM (0.49 mL, 4.32 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. Transcurrido ese tiempo, se vertió sobre NH_4Cl (sat) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 veces). Los extractos orgánicos se secaron, filtraron y concentraron a presión reducida, dando lugar a un aceite anaranjado que, tras una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (7% AcOEt /hexano), proporcionó 172 mg del compuesto diprottegido 20 [96%, R_f 0.4 (20% AcOEt /hexano), aceite amarillo]. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 5.76 (1H, m, H-10), 5.41 (1H, dd, $J=15.7, 6.1$ Hz, H-13a), 5.25 (1H, m, H-13), 4.98 (2H, m, H-10a), 5.01-4.68 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{O}-$ x 2), 3.84-3.51 (10H, m, H-2, H-4, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ x 2), 3.37 (6H, s, $-\text{OMe}$ x 2), 1.76 (3H, t, $J=2.4$ Hz, H-18), 0.94 (6H, d, $J=8.9$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz, δ): 139.6 (CH), 137.1 (CH), 124.6 (8CH), 115.9 (CH_2), 97.7 (CH_2), 94.9 (CH_2), 80.7 (CH), 77.5 (CH), 76.8 (C), 77.2 (C), 71.8 (CH_2), 71.7 (CH_2), 67.6 (CH_2), 66.8 (CH_2), 58.9 (CH_3), 47.7 (CH), 42.02 (CH), 38.8 (CH_2), 37.2 (CH), 32.8 (CH_2), 31.1 (CH_2), 31.0 (CH), 22.6 (CH_2), 22.5 (CH_3), 18.8 (CH_2), 3.4 (CH_3). **EM-ESI** (m/e, I): 517 (M+ Na^+ , 100). **EMAR**: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_6$: 517.3500; encontrado: 517.3494.

45

50

Ejemplo 12

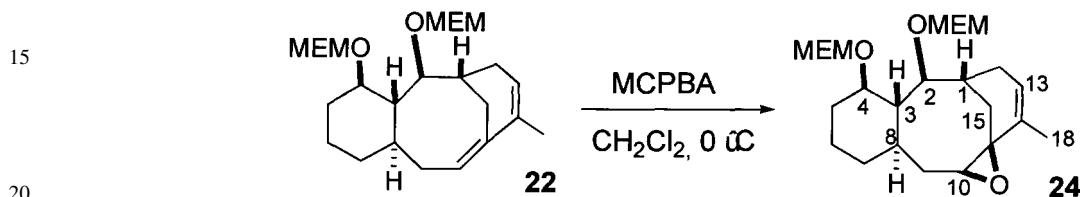


65 Sobre una disolución del dienino 20 (20 mg, 0.040 mmol) en benceno (8 mL) se añadió el catalizador de Grubbs de segunda generación (4 mg, 4×10^{-3} mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80°C . Transcurrida 1.5 h, se dejó que la reacción alcanzase ta y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de alúmina (1% AcOEt /hexano) para dar lugar al compuesto 22 [12 mg, 71%, $R_f=0.2$ (25% AcOEt /hexano), sólido blanco]. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 5.58 (1H, t, $J=8.1$ Hz, H-10), 5.17 (1H, s, H-13), 4.91 (1H, d, $J=7.1$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.71 (1H, d, $J=7.1$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.67 (1H, d, $J=6.6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.61 (1H, d, $J=6.6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$),

ES 2 324 271 B1

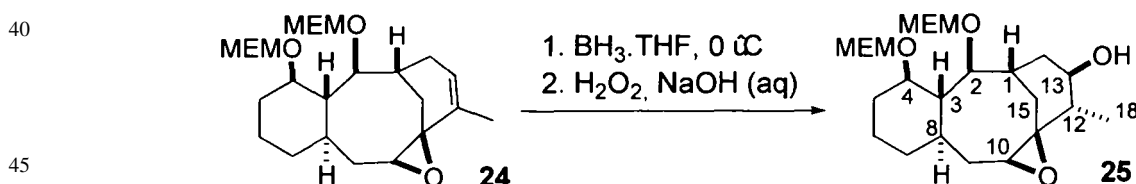
3.85 (1H, ddd, $J = 9.8, 4.8, 3.3$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.71 (2H, dtd, $J = 15.6, 11.0, 4.6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.65 (1H, dd, $J = 10.5, 3.7$ Hz, H-2), 3.55 (5H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.48 (1H, dd, $J = 11.7, 4.8$ Hz, H-4), 3.38 (3H, s, -OMe), 3.37 (3H, s, -OMe), 2.98 (1H, dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, H-15_a), 2.14 (2H, s, H-14), 1.96 (1H, dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, H-1), 1.76 (3H, d, $J = 1.6$ Hz, H-18), 1.70 (1H, ddd, $J = 13.9, 10.2, 3.7$ Hz, H-3), 1.46 (1H, m, H-8). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz, δ): 140.9 (C), 136.7 (C), 121.6 (CH), 121.2 (CH), 98.2 (CH₂), 96.1 (CH₂), 84.1 (CH), 78.9 (CH), 71.9 (CH₂), 68.2 (CH₂), 66.9 (CH₂), 59.0 (CH₃), 52.5 (CH), 44.2 (CH), 40.4 (CH), 36.9 (CH₂), 34.6 (CH₂), 33.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 28.4 (CH₂), 22.7 (CH₂), 18.6 (CH₃). **EM-ESI** (m/e, I): 463 (M+K⁺, 17), 447 (M+Na⁺, 100). **EMAR**: calculado para C₂₄H₄₀NaO₆: 447.2717, encontrado: 447.2716.

Ejemplo 13



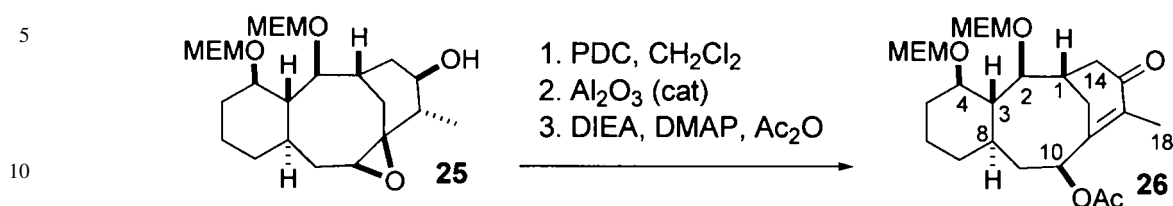
Sobre una disolución de 22 (20 mg, 0.047 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL), enfriada a 0°C, se añadió MCPBA (9 mg, 0.052 mmol) y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de NaOH (10%), la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (2% AcOEt/hexano) para dar lugar al epóxido 24 [19 mg, 93%, Rf= 0.5 (50% AcOEt/hexano)]. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz, δ): 5.49 (1H, s, H-13), 4.91 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.71 (2H, dd, $J = 6.9, 5.5$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, H-2), 4.63 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 3.90-3.72 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.68 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, H-2), 3.65-3.49 (6H, m, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, H-4), 3.38 (3H, s, -OMe), 3.37 (3H, s, -OMe), 2.81 (1H, dd, $J = 9.5, 5.1$ Hz, H-10), 2.10 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-1), 2.01 (1H, dd, $J = 12.9, 1.5$ Hz, H-15_a), 1.78 (1H, dd, $J = 12.9, 2.6$ Hz, H-15_b), 1.60 (1H, m, H-8), 1.47 (3H, d, $J = 1.3$ Hz, H-18), 1.38 (1H, dt, $J = 10.1, 3.0$ Hz, H-3). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz, δ): 135.7 (C), 124.9 (CH), 97.8 (CH₂), 95.9 (CH₂), 82.6 (CH), 78.5 (CH), 71.9 (CH₂), 68.3 (CH₂), 66.9 (CH₂), 61.0 (C), 59.1 (CH₃), 58.0 (CH), 51.8 (CH), 40.7 (CH), 39.8 (CH₂), 39.0 (CH), 34.5 (CH₂), 33.5 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.2 (CH₂), 22.8 (CH₂), 15.9 (CH₃). **EM-IO⁺** (m/e, I): 441 (MH⁺, 2), 423 (MH⁺-H₂O, 10), 335 (MH⁺-HOMEM, 14).

Ejemplo 14



Sobre una disolución de 24 (16 mg, 0.036 mmol) en THF (1.5 mL), enfriada a 0°C, se añadió una disolución del borano (1 M en THF, 72 μ L, 0.072 mmol). Transcurrida 1.5 h se añadió NaOH (3 M, 0.3 mL) y H₂O₂ (30%, 0.15 mL) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h antes de dejar que alcanzase lentamente la ta. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O, se vertió sobre NaOH (3 M) y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos se secaron y concentraron a presión reducida, dando lugar a un residuo cuya purificación por cromatografía en columna (90% AcOEt/hexano) proporcionó el compuesto deseado 25 [16 mg, 96%, Rf= 0.2 (100% AcOEt), sólido blanco]. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz, δ): 4.82 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.75 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.71 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.69 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.10 (1H, ddd, $J = 10.7, 7.4, 2.2$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.89 (1H, dt, $J = 10.8, 4.8$ Hz, H-13), 3.79 (1H, td, $J = 10.7, 4.2$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.65 (1H, dd, $J = 5.9, 2.6$ Hz, H-2), 3.63-3.55 (3H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.52 (2H, t, $J = 4.6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.42 (1H, ddd, $J = 11.0, 4.1, 2.3$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.38 (3H, s, -OMe), 3.36 (3H, s, -OMe), 3.31 (1H, m, H-4), 3.15 (1H, brs, -OH), 2.88 (1H, dd, $J = 9.1, 5.5$ Hz, H-10), 2.32 (1H, m, H-14_a), 2.04 (1H, m, H-1), 1.92 (1H, cd, $J = 13.3, 6.6$ Hz, H-12), 1.81 (2H, m, H-15), 1.46 (1H, m, H-8), 1.42 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H-3), 0.85 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-18). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz, δ): 97.4 (CH₂), 95.8 (CH₂), 83.6 (CH), 78.4 (CH), 72.4 (CH₂), 71.8 (CH₂), 70.6 (CH), 68.7 (CH₂), 67.0 (CH₂), 61.8 (C), 59.1 (CH₃), 59.0 (CH₃), 54.7 (CH), 51.0 (CH), 44.4 (CH), 41.3 (CH), 40.7 (CH₂), 39.6 (CH), 37.1 (CH₂), 34.6 (CH₂), 33.4 (CH₂), 32.6 (CH₂), 22.8 (CH₂), 9.9 (CH₃). **EM-ESI** (m/e, I): 497 (M+K⁺, 11), 481 (M+Na⁺, 100). **EMAR**: calculado para C₂₄H₄₂NaO₈: 481.2772; encontrado: 481.2759.

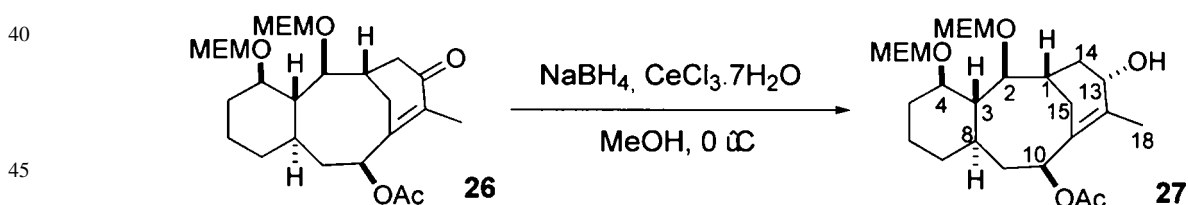
Ejemplo 15



15 Sobre una disolución del epoxialcohol 25 (25 mg, 0.055 mmol) en CH₂Cl₂ (1.9 mL) se añadió PDC (41 mg, 0.11 mmol) y tamices moleculares (4 Å, 5 mg). La suspensión resultante se agitó a ta durante 4 h y se filtró a través de celita, lavando los sólidos con Et₂O. La fase etérea se concentró a presión reducida y el residuo resultante se redisolvió en CH₂Cl₂ (1.4 mL) y posteriormente se trató con alúmina ácida (1 mg). Transcurrida 1 h se añadieron sucesivamente DIEA (19 μL, 0.11 mmol), DMAP (1 mg, 0.011 mmol) y Ac₂O (10 μL, 0.11 mmol) y se agitó durante 12 h a ta.

20 La mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO₃ (sat) y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ (sat) y se secaron, filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (90% AcOEt/hexano), proporcionando 24 mg del producto deseado 26 [88%, Rf= 0.4 (100% AcOEt), sólido blanco]. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz, δ): 5.75 (1H, dd, J= 8.2, 3.6 Hz, H-10), 4.81 (1H, d, J= 7.1 Hz, -OCH₂O-), 4.73 (1H, d, J= 7.1 Hz, -OCH₂O-), 4.69 (1H, d, J= 6.9 Hz, -OCH₂O-), 4.62 (1H, d, J= 6.9 Hz, -OCH₂O-), 3.80 (1H, td, J= 10.7, 4.4 Hz, -OCH₂CH₂OMe), 3.73 (1H, m, -OCH₂CH₂OMe), 3.68 (1H, m, H-2), 3.63 (2H, ddd, J= 10.6, 7.6, 4.3 Hz, -OCH₂CH₂OMe), 3.55 (2H, t, J= 4.7 Hz, -OCH₂CH₂OMe), 3.50 (2H, m, -OCH₂CH₂OMe), 3.43 (1H, m, H-4), 3.39 (3H, s, -OMe), 3.36 (3H, s, -OMe), 2.88 (1H, td, J= 14.1, 3.4 Hz, H-15_a), 2.59 (1H, dd, J= 18.0, 2.7 Hz, H-14_a), 2.51 (1H, d, J= 5.3 Hz, H-1), 2.46 (1H, m, H-14_b), 2.10 (3H, s, -COCH₃), 1.99 (1H, m, H-8), 1.94 (1H, m, H-3), 1.82 (3H, d, J= 1.8 Hz, H-18). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz, δ): 199.3 (CO), 170.0 (CO), 153.7 (C), 132.1 (C), 96.8 (CH₂), 95.6 (CH₂), 80.9 (CH), 78.2 (CH), 72.6 (CH), 71.8 (CH₂), 71.7 (CH₂), 67.8 (CH₂), 67.2 (CH₂), 59.0 (CH₃), 50.0 (CH), 41.7 (CH₂), 40.1 (CH), 39.3 (CH), 35.3 (CH₂), 32.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 23.4 (CH₂), 21.1 (CH₃), 11.7 (CH₃). EM-ESI (m/e, I): 521 (M+Na⁺, 34), 499 (MH⁺, 100). EMAR: calculado para C₂₆H₄₃O₉: 499.2907; encontrado: 499.2893.

Ejemplo 16

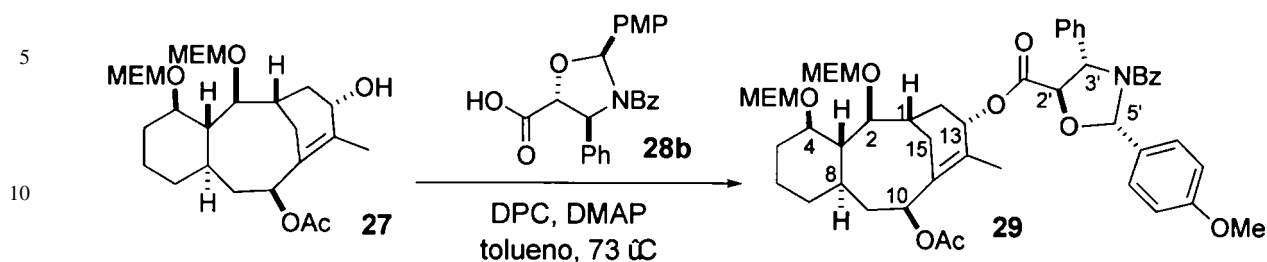


50 Sobre una disolución de la cetona 26 (12 mg, 0.024 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió CeCl₃·7H₂O (10 mg, 0.026 mmol), se enfrió a 0°C y se adicionó NaBH₄ (1 mg, 0.026 mmol). Tras agitar durante 30 min a esa temperatura la reacción se detuvo por adición de NH₄Cl (sat) y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron, filtraron y concentraron a presión reducida para dar lugar a un crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (90% AcOEt/hexano), proporcionando el alcohol alílico 27 [9 mg, 75%, Rf= 0.3 (100% AcOEt), sólido blanco]. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz, δ): 5.49 (1H, dd, J= 11.3, 5.8 Hz, H-10), 4.77 (1H, d, J= 7.2 Hz, -OCH₂O-), 4.73 (1H, d, J= 7.0 Hz, -OCH₂O-), 4.64 (1H, d, J= 6.8 Hz, -OCH₂O-), 4.61 (1H, d, J= 7.2 Hz, -OCH₂O-), 4.28 (1H, d, J= 6.4 Hz, H-2), 4.22 (1H, dd, J= 10.7, 5.0 Hz, H-13), 3.73 (1H, cd, J= 9.5, 4.6, 4.4 Hz, -OCH₂CH₂OMe), 3.68 (2H, m, -OCH₂CH₂OMe), 3.61 (1H, ddd, J= 10.8, 5.4, 3.9 Hz, OCH₂CH₂OMe), 3.55-3.46 (4H, m, -OCH₂CH₂OMe), 3.35 (3H, s, -OMe), 3.34 (3H, s, OMe), 3.18 (1H, ddd, J= 14.9, 8.4, 3.2 Hz, H-4), 2.68 (1H, d, J= 14.6 Hz, H-15_a), 2.54 (1H, m, H-1), 2.16 (1H, m, H-9_a), 2.05 (1H, m, H-14_a), 1.98 (3H, s, COCH₃), 1.85 (3H, s, H-18), 1.51 (1H, m, H-3), 1.47 (1H, m, H-15_b), 1.43 (1H, m, H-8). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz, δ): 170.7 (CO), 139.9 (C), 129.2 (C), 94.4 (CH₂), 94.0 (CH₂), 78.9 (CH), 75.5 (CH), 72.5 (CH), 71.9 (CH₂), 71.8 (CH₂), 70.0 (CH), 67.4 (CH₂), 66.9 (CH₂), 59.1 (CH₃), 59.0 (CH₃), 55.3 (CH), 36.5 (CH₂), 35.8 (CH), 35.7 (CH₂), 34.6 (CH), 33.6 (CH₂), 33.1 (CH₂), 24.3 (CH₂), 21.9 (CH₂), 21.4 (CH₃), 11.5 (CH₃). EM-ESI (m/e, I): 523 (M+Na⁺, 100), 481 (M+Na⁺-Ac, 20), 463 (M+Na⁺-AcOH, 6). EMAR: calculado para C₂₆H₄₄NaO₉: 523.2878, encontrado: 523.2867.

65

ES 2 324 271 B1

Ejemplo 17



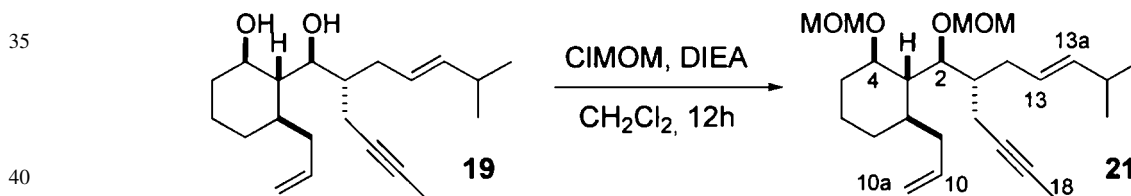
15 Sobre una disolución del alcohol 27 (11 mg, 0.022 mmol), de la oxazolina 28b (44 mg, 0.11 mmol) y DMAP (5 mg, 0.044 mmol) en tolueno (1.5 mL) se añadió DPC (29 mg, 0.13 mmol) y se calentó a 73°C durante 1 h. La mezcla, una vez enfriada, se concentró a presión reducida, y el aceite marrón resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% AcOEt/hexano) para dar lugar al compuesto 29 [18 mg, 94%, Rf= 0.7 (100% AcOEt), sólido blanco]. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz, δ): 7.43-7.20 (12H, m, aromáticos), 6.86 (3H, m, H-o-PMP, H-5'), 5.52 (1H, dd, J= 11.3, 5.9 Hz, H-10), 5.45 (1H, m, H-3'), 5.39 (1H, dd, J= 11.4, 5.0 Hz, H-13), 4.91 (1H, s, H-2'), 4.79 (2H, d, J= 7.1 Hz, -OCH₂O-), 4.67 (1H, d, J= 6.9 Hz, -OCH₂O-), 4.63 (1H, d, J= 7.2 Hz, -OCH₂O-), 4.32 (1H, d, J= 6.2 Hz, H-2), 3.82 (3H, s, Ph-OMe), 3.78-3.61 (4H, m, -OCH₂CH₂OMe), 3.52 (4H, m, -OCH₂CH₂OMe), 3.38 (3H, s, -OMe), 3.33 (3H, s, -OMe), 3.13 (1H, dt, J= 9.5, 4.6 Hz, H-4), 2.82 (1H, d, J= 14.7 Hz, H-15_a), 2.63 (1H, m, H-1), 2.19 (1H, ddd, J= 13.6, 11.4, 3.5 Hz, H-9_a), 2.09 (1H, m, H-14_a), 2.02 (3H, s, COCH₃), 1.77 (3H, s, H-18), 1.58 (1H, dd, J= 7.9, 1.6 Hz, H-3), 1.53 (2H, m, H-8, H-15b), 0.76 (1H, t, J= 10.3 Hz, H-14_b). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz, δ): 170.6 (CO), 169.5 (CO), 160.0 (CO), 135.6 (C), 131.0 (C), 130.5 (CH), 129.8 (C), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 113.6 (CH), 94.7 (CH₂), 93.9 (CH₂), 91.3 (CH), 82.2 (CH), 79.2 (CH), 75.1 (CH), 73.7 (CH), 71.8 (CH), 71.8 (CH₂), 67.4 (CH₂), 66.9 (CH₂), 64.7 (CH), 59.0 (CH₃), 55.4 (CH₃), 55.3 (CH₃), 36.4 (CH₂), 35.6 (CH₂), 35.4 (CH), 34.1 (CH), 33.3 (CH₂), 29.9 (CH₂), 24.2 (CH₂), 21.9 (CH₂), 21.3 (CH₃), 12.0 (CH₃). EM-ESI (m/e, I): 908 (M+Na⁺, 100). EMAR: calculado para C₅₀H₆₃NO₁₃Na: 908.4192; encontrado: 908.4195.

20

25

30

Ejemplo 18

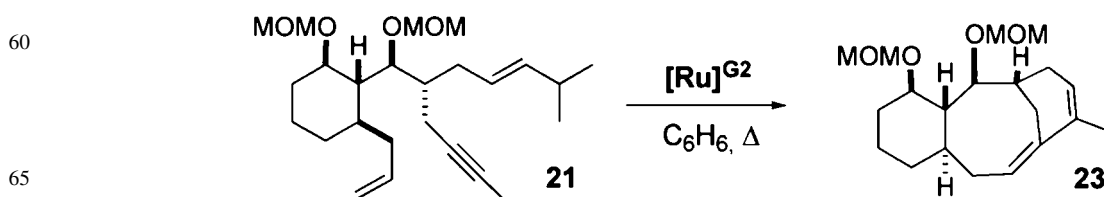


45 Sobre una disolución del diol 19 (130 mg, 0.41 mmol) en CH₂Cl₂ (16 mL) se añadieron sucesivamente DIEA (1.3 mL, 7.36 mmol) y CIMOM (0.37 mL, 4.91 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. Transcurrido ese tiempo, se vertió sobre NH₄Cl (sat) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron, filtraron y concentraron a presión reducida, dando lugar a un aceite naranja que, tras una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (2% AcOEt/hexano), proporcionó 150 mg del compuesto diprotectado 21 [90%, Rf= 0.7 (20% AcOEt/hexano), aceite amarillo]. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, δ): 5.78 (1H, m, H-10), 5.48 (1H, dd, J= 14.1, 7.6 Hz, H-13a), 5.30 (1H, m, H-13), 5.00 (2H, m, H-10a), 4.81-4.58 (4H, m, -OCH₂OMe x 2), 3.78 (1H, d, J= 7.2 Hz, H-2), 3.69 (1H, m, H-4), 3.41 (3H, s, -OMe), 3.38 (3H, s, -OMe), 1.79 (3H, t, J= 2.5 Hz, H-18), 0.98 (6H, d, J= 6.7 Hz, -CH(CH₃)₂). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz, δ): 139.8 (CH), 137.2 (CH), 124.7 (CH), 116.0 (CH₂), 98.9 (CH₂), 96.2 (CH₂), 80.6 (CH), 77.5 (CH), 56.1 (CH₃), 55.5 (CH₃), 47.8 (CH), 42.0 (CH), 38.9 (CH₂), 37.3 (CH), 33.0 (CH₂), 31.1 (CH₂), 30.8 (CH), 29.7 (CH₂), 22.7 (CH₃), 22.6 (CH₂), 18.9 (CH₂), 3.5 (CH₃). EM-IQ⁺ (m/e, I): 407 (MH⁺, 12), 392 (MH⁺-CH₃, 13), 282 (MH⁺-HOMOM x 2, 54). EMAR: calculado para C₂₅H₄₃O₄: 407.317909; encontrado: 407.316135.

50

55

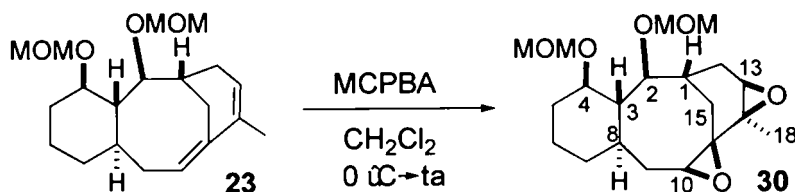
Ejemplo 19



ES 2 324 271 B1

Sobre una disolución del dienino 21 (16 mg, 0.039 mmol) en benceno (8 mL) se añadió el catalizador de Grubbs de segunda generación (5 mg, 6×10^{-3} mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80°C. Transcurrida 1.5 h, se dejó que la reacción alcanzase su punto de equilibrio y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de alúmina (1% AcOEt/hexano) para dar lugar al compuesto 23 [10 mg, 75%, Rf= 0.4 (15% AcOEt/hexano), sólido blanco]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz, δ): 5.57 (1H, t, J= 8.1 Hz, H-10), 5.18 (1H, s, H-13), 4.85 (1H, d, J= 6.9 Hz, -OCH₂OMe), 4.58 (2H, d, J= 7.4 Hz, -OCH₂OMe), 4.49 (1H, d, J= 6.2 Hz, OCH₂OMe), 3.58 (1H, dd, J= 10.4, 3.8 Hz, H-2), 3.49 (1H, m, H-4), 3.38 (3H, s, -OMe), 3.35 (3H, s, -OMe), 2.98 (1H, dd, J= 11.9, 3.9 Hz, H-15_a), 2.02 (1H, d, J= 12.9 Hz, H-15_b), 1.96 (1H, m, H-1), 1.76 (3H, d, J= 1.8 Hz, H-18), 1.69 (1H, ddd, J= 14.0, 10.0, 3.8 Hz, H-3), 1.42 (1H, dddd, J= 16.9, 10.9, 4.2, 2.4 Hz, H-8). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 100 MHz, δ): 141.0 (C), 136.7 (C), 121.6 (CH), 121.2 (CH), 99.6 (CH₂), 97.1 (CH₂), 84.5 (CH), 78.7 (CH), 56.7 (CH₃), 55.5 (CH₃), 52.6 (CH), 44.3 (CH), 40.4 (CH), 36.9 (CH₂), 34.7 (CH₂), 34.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 28.4 (CH₂), 22.7 (CH₂), 18.6 (CH₃). **[α]_D²⁰**: 32.28 (c= 0.02 en CHCl₃). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 336 (M+, 2), 275 (M+-OMOM, 15), 214 (M+-OMOM x 2, 100). **EMAR**: calculado para C₂₀H₃₂O₄: 336.230060; encontrado: 336.230300.

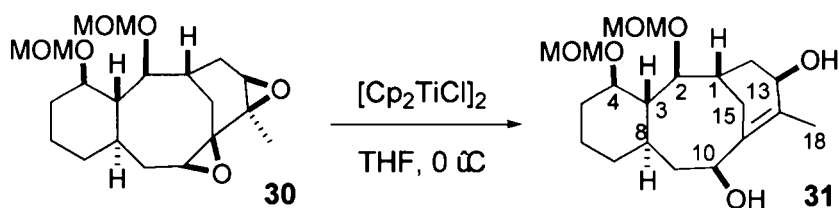
15 Ejemplo 20



25

Sobre una disolución de 23 (39 mg, 0.116 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL), enfriada a 0°C, se añadió MCPBA (44 mg, 0.25 mmol) y se dejó que la disolución fuera alcanzando lentamente su punto de equilibrio durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de NaOH (10%) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida, dando lugar a un residuo que, tras purificarse mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15-20% AcOEt/hexano), proporcionó 29 mg del epóxido 30 [68%, Rf= 0.2 (30% AcOEt/hexano), sólido blanco]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 500 MHz, δ): 4.79 (1H, d, J= 6.9 Hz, -OCH₂OMe), 4.67 (1H, d, J= 6.5 Hz, -OCH₂OMe), 4.57 (1H, d, J= 5.5 Hz, -OCH₂OMe), 4.56 (1H, d, J= 5.8 Hz, -OCH₂OMe), 3.53 (1H, dd, J= 10.8, 3.1 Hz, H-2), 3.48 (1H, m, H-4), 3.44 (3H, s, -OMe), 3.34 (3H, s, -OMe), 3.01 (1H, dd, J= 5.1, 1.1 Hz, H-13), 2.97 (1H, ddd, J= 9.6, 5.3, 1.2 Hz, H-10), 2.30 (1H, ddd, J= 14.5, 5.1, 2.2 Hz, H-15_a), 1.86 (2H, m, H-15_b, H-1), 1.56 (1H, m, H-8), 1.37 (1H, m, H-3), 1.16 (3H, s, H-18). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 125 MHz, δ): 99.0 (CH₂), 96.8 (CH₂), 83.0 (CH), 78.2 (CH), 61.2 (C), 59.0 (CH), 56.7 (CH₃), 55.5 (CH), 51.5 (CH), 40.1 (CH), 39.7 (CH₂), 39.3 (CH), 34.5 (CH₂), 33.5 (CH₂), 25.7 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.8 (CH₂), 15.3 (CH₃). **EM-ESI** (m/e, I): 391 (M+Na⁺, 100). **EMAR**: calculado para C₂₀H₃₂NaO₆: 391.2091; encontrado: 391.2086.

40 Ejemplo 21

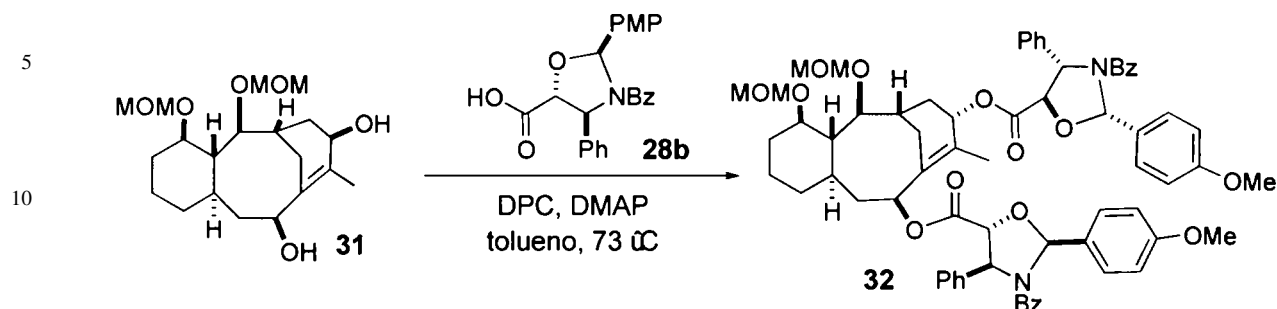


50

Sobre una disolución de Cp₂TiCl (249.5 mg, 1 mmol) en THF seco (2.5 mL) se añadió Zn (196 mg, 3 mmol) y se agitó vigorosamente durante 1 h bajo atmósfera de argón. La disolución de [Cp₂TiCl]₂ así preparada (*J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561) (0.2 M en THF, 1.1 mL, 0.23 mmol) se añadió lentamente sobre una disolución del diepóxido 30 (28 mg, 0.076 mmol) en THF (4.6 mL) enfriada a 0°C, y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se añadió agua a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron a presión reducida, dando lugar a un residuo naranja que, tras su purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (80% AcOEt/hexano), proporcionó el diol 31 [26 mg, 92%, Rf= 0.2 (100% AcOEt), sólido blanco]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz, δ): 4.72 (2H, m, OCH₂OMe), 4.56 (3H, m, OCH₂OMe, H-2), 4.24 (2H, m, H-10, H-13), 3.38 (3H, s, OMe), 3.36 (3H, s, OMe), 3.12 (1H, dt, J= 10.2, 4.3 Hz, H-4), 2.69 (2H, m, H-14_a, H-1), 2.23 (1H, dd, J= 13.9, 7.8 Hz, H-14_b), 2.12 (1H, m, H-15_a), 1.79 (3H, d, J= 1.2 Hz, H-18), 1.54 (1H, m, H-3), 0.60 (1H, ddd, J= 14.7, 7.9, 3.3 Hz, H-8). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 100 MHz, δ): 138.9 (C), 133.7 (C), 95.2 (CH₂), 95.1 (CH₂), 78.9 (CH), 75.7 (CH), 72.6 (CH), 69.8 (CH), 55.9 (CH₃), 55.5 (CH), 55.4 (CH₃), 39.0 (CH₂), 36.7 (CH₂), 36.1 (CH), 34.9 (CH), 33.0 (CH₂), 31.1 (CH₂), 24.3 (CH₂), 19.9 (CH₂), 17.5 (CH₃). **EM-ESI** (m/e, I): 409 (M+K⁺, 100), 393 (M+Na⁺, 12), 391 (M+K⁺-H₂O, 14), 375 (M+Na⁺-H₂O, 4). **EMAR**: calculado para C₂₀H₃₄NaO₆: 393.2248; encontrado: 393.2242.

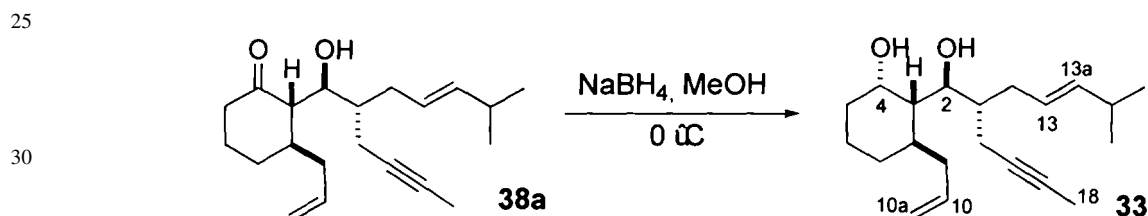
65

Ejemplo 22



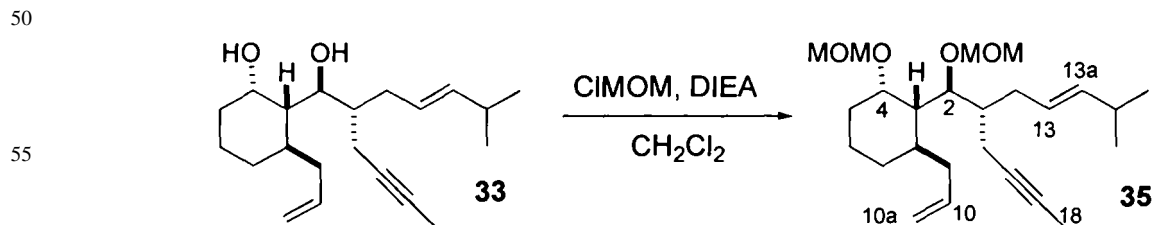
Sobre una disolución del alcohol 31 (2 mg, 0.005 mmol), de la oxazolona 28b (13 mg, 0.03 mmol) y DMAP (1 mg, 0.011 mmol) en tolueno (0.5 mL) se añadió DPC (7 mg, 0.03 mmol) y se calentó a 73°C durante 1 h. La mezcla, una vez enfriada, se concentró a presión reducida, y el aceite marrón resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% AcOEt/hexano) para dar lugar al compuesto 32 [4.5 mg, 80%, Rf= 0.8 (100% AcOEt), sólido blanco]. **EM-ESI** (m/e, I): 1163 (M+Na⁺, 100).

Ejemplo 23



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, flameado y purgado bajo atmósfera de Ar, se preparó una disolución de la cetona 38a (150 mg, 0.47 mmol) en metanol (11 mL) y, una vez enfriada a 0°C, se añadió el borohidruro sódico (44 mg, 1.17 mmol). Tras agitar a esta temperatura durante 3 h, la reacción se detuvo por adición de NH₄Cl (sat, 6 mL) y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 6 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron, proporcionando un crudo que tras una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice dio lugar al diol 33 [111 mg, 74%, Rf= 0.4 (20% AcOEt/hexano), sólido blanco]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz, δ): 5.84 (1H, m, H-10), 5.51 (1H, dd, J= 15.4, 6.5 Hz, H-13 a), 5.37 (1H, m, H-13), 5.01 (2H, m, H-10a), 4.31 (1 H, brs, H-2), 3.91 (1H, m, H-4), 3.06 (2H, s, -OH), 2.51 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 1.77 (3H, t, J= 2.5 Hz, H-18), 0.97 (6H, d, J= 6.8 Hz, -CH(CH₃)₂). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 100 MHz, δ): 140.2 (CH), 136.8 (CH), 125.1 (CH), 116.1 (CH₂), 77.1 (C), 76.3 (C), 73.4 (CH), 68.1 (CH), 44.5 (CH), 40.2 (CH), 37.2 (CH₂), 33.4 (CH₂), 31.7 (CH), 31.6 (CH₂), 31.1 (CH), 29.7 (CH₂), 22.5 (CH₃), 19.8 (CH₂), 19.2 (CH₂), 3.4 (CH₃). **EM-ESI** (m/e, I): 341 (M+Na⁺, 100), 301 (MH⁺-H₂O, 44), 283 (MH⁺-H₂O x 2, 37). **EMAR**: calculado para C₂₁H₃₄NaO₂: 341.2451, encontrado: 341.2454.

Ejemplo 24

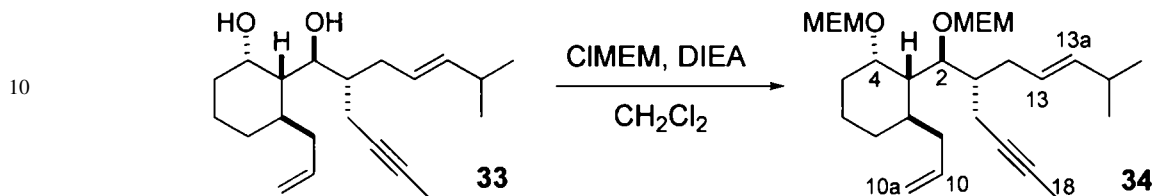


Sobre una disolución del diol 33 (130 mg, 0.41 mmol) en CH₂Cl₂ (16 mL) se añadieron sucesivamente DIEA (1.3 mL, 7.36 mmol) y CIMOM (0.37 mL, 4.91 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 36 h. Transcurrido ese tiempo, se vertió sobre NH₄Cl (sat) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron, filtraron y concentraron a presión reducida, dando lugar a un aceite naranja que, tras una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (2% AcOEt/hexano), proporcionó 142 mg del compuesto diprotectado 35 [85%, Rf= 0.7 (20% AcOEt/hexano), aceite amarillo]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz, δ): 5.79 (1H, m, H-10), 5.44 (1H, dd, J= 15.5, 6.0 Hz, H-13a), 5.27 (1H, m, H-13), 4.99 (2H, m, H-10a), 4.74-4.57 (4H, m, -OCH₂OMe x 2), 3.98 (1H, brs, H-2), 3.85 (1H, m, H-4), 3.39 (6H, s, -OMe x 2), 1.77 (3H, t, J= 2.4 Hz, H-18), 0.97 (6H, d, J= 6.7 Hz, -CH(CH₃)₂). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz, δ): 139.8 (CH), 137.4 (CH), 125.3 (CH), 115.9 (CH₂), 98.8 (CH₂), 96.4 (CH₂), 80.4 (CH),

ES 2 324 271 B1

76.8 (C), 74.0 (CH), 55.9 (CH₃), 55.6 (CH₃), 47.5 (CH), 41.9 (CH), 37.9 (CH₂), 34.5 (CH), 32.4 (CH₂), 31.6 (CH₂), 31.0 (CH), 29.7 (CH₂), 22.6 (CH₃), 20.1 (CH₂), 19.9 (CH₂), 3.5 (CH₃). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 407 (MH⁺, 12), 392 (MH⁺-CH₃, 13), 282 (MH⁺-HOMOM x 2, 54). **EMAR:** calculado para C₂₅H₄₃O₄: 407.317909; encontrado: 407.316135.

5 Ejemplo 25

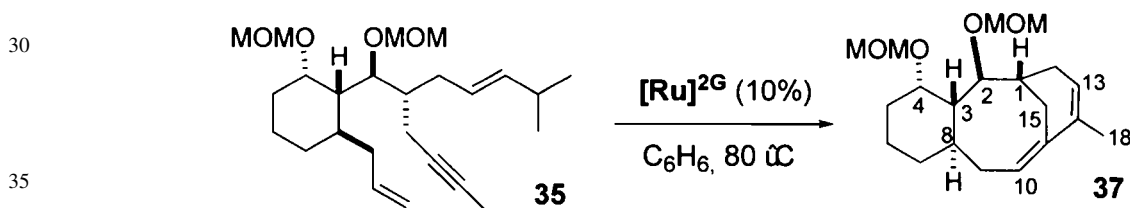


Sobre una disolución del diol 33 (115 mg, 0.36 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añadieron sucesivamente DIEA (1.1 mL, 6.48 mmol) y CIMEM (0.49 mL, 4.32 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. Transcurrido ese tiempo, se vertió sobre NH₄Cl (sat) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces). Los extractos orgánicos se secaron, filtraron y concentraron a presión reducida, dando lugar a un aceite anaranjado que, tras una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (7% AcOEt/hexano), proporcionó 152 mg del compuesto diprotegido 34 [85%, Rf= 0.4 (20% AcOEt/hexano), aceite amarillo]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 250 MHz, δ): 5.84 (1 H, m), 5.43 (1H, dd, J= 15.3, 6.3 Hz, H-13a), 5.27 (1H, m, H-13), 5.00 (2H, m, H-10a), 4.91-4.58 (4H, m, -OCH₂O- x 2), 4.01 (1H, d, J= 3.9 Hz, H-2), 3.86 (1H, dd, J= 5.5, 3.3 Hz, H-4), 3.67 (8H, m, -OCH₂CH₂OMe x 2), 3.39 (6H, s, -OMe x 2), 1.76 (3H, t, J= 2.2 Hz, H-18), 0.96 (6H, d, J= 6.8 Hz, -CH(CH₃)₂). **EM-ESI** (m/e, I): 517 (M+Na⁺, 100). **EMAR:** calculado para C₂₉H₅₀O₆: 517.3500; encontrado: 517.3494.

20

25

Ejemplo 26



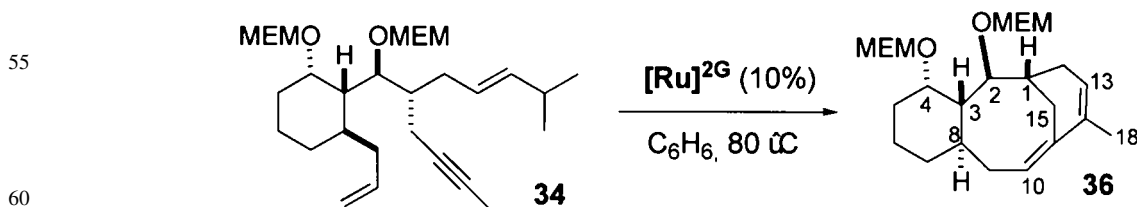
Sobre una disolución del dienino 35 (16 mg, 0.039 mmol) en benceno (8 mL) se añadió el catalizador de Grubbs de segunda generación (5 mg, 6 x 10⁻³ mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80°C. Transcurrida 1.5 h, se dejó que la reacción alcanzase ta y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de alúmina (1% AcOEt/hexano) para dar lugar al compuesto 37 [10 mg, 73%, Rf= 0.4 (15% AcOEt/hexano), sólido blanco]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 500 MHz, δ): 5.58 (1H, t, J= 7.7 Hz, H-10), 5.26 (1H, s, H-13), 4.66 (1H, d, J= 6.4 Hz, -OCH₂OMe), 4.58 (1H, d, J= 6.4 Hz, -OCH₂OMe), 4.55 (2H, s, -OCH₂OMe), 4.11 (1H, s, H-4), 3.47 (1H, dd, J= 9.1, 7.2 Hz, H-2), 3.39 (3H, s, -OMe), 3.37 (3H, s, -OMe), 2.90 (1H, dd, J= 11.7, 3.1 Hz, H-15a), 2.43 (1H, m, H-5a), 2.19 (1H, m, H-5b), 1.93 (1H, m, H-8), 1.89 (1H, m, H-1), 1.76 (3H, d, J= 1.6 Hz, H-18), 1.53 (1H, ddd, J= 10.5, 6.8, 2.1 Hz, H-3). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 125 MHz, δ): 140.9 (C), 135.6 (C), 121.9 (CH), 120.8 (CH), 100.4 (CH₂), 97.7 (CH₂), 82.0 (CH), 76.8 (CH), 56.4 (CH₃), 56.2 (CH₃), 53.3 (CH), 42.1 (CH), 39.2 (CH), 36.3 (CH₂), 36.1 (CH₂), 31.0 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.5 (CH₂), 20.2 (CH₂), 18.5 (CH₃). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 337 (MH⁺, 3), 276 (MH⁺-OMOM, 5), 215 (MH⁺-OMOM x 2, 62). **EMAR:** calculado para C₂₀H₃₂O₄: 336.230060; encontrado: 336.230315.

40

45

50

Ejemplo 27



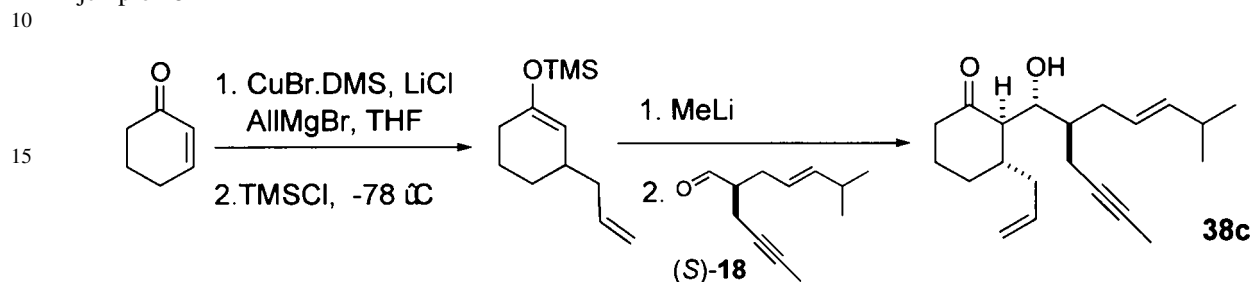
Sobre una disolución del dienino 34 (15 mg, 0.030 mmol) en benceno (6 mL) se añadió el catalizador de Grubbs de segunda generación (2.5 mg, 3 x 10⁻³ mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80°C. Transcurrida 1.5 h, se dejó que la reacción alcanzase ta y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de alúmina (1% AcOEt/hexano) para dar lugar al compuesto 36 [9 mg, 70%, Rf= 0.4 (15% AcOEt/hexano), sólido blanco]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 500 MHz, δ): 5.61 (1H, t, J= 7.8 Hz, H-10), 5.21 (1H, s, H-10), 4.94 (1H, d, J= 6.0 Hz, -OCH₂O-), 4.80 (2H, c, J= 3.9 Hz, -OCH₂O-), 4.58 (1H, d, J= 6.1 Hz, -OCH₂O-), 4.26 (1H, s, H-4), 3.79

65

ES 2 324 271 B1

(1H, ddd, $J = 11.1, 5.1, 3.6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.73 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.65 (1H, ddd, $J = 11.1, 6.4, 3.9$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.58 (1H, dd, $J = 9.7, 6.8$ Hz, H-2), 3.53 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.36 (3H, s, $-\text{OMe}$), 3.35 (3H, s, $-\text{OMe}$), 2.94 (1H, ddd, $J = 11.9, 4.2, 1.5$ Hz, H-15_a), 1.97 (1H, m, H-1), 1.88 (1H, m, H-8), 1.76 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 1.53 (1H, ddd, $J = 10.5, 6.6, 1.8$ Hz, H-3). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz, δ): 140.3 (C), 136.8 (C), 121.9 (CH), 120.3 (CH), 100.1 (CH₂), 94.2 (CH₂), 84.9 (CH), 71.8 (CH₂), 68.7 (CH₂), 68.3 (CH₂), 65.4 (CH), 59.0 (CH₃), 53.0 (CH), 42.8 (CH), 38.4 (CH), 36.1 (CH₂), 35.9 (CH₂), 32.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.8 (CH₂), 19.9 (CH₂), 18.4 (CH₃). **EM-ESI** (m/e, I): 447 (M+Na⁺, 100). **EMAR**: calculado para C₂₄H₄₀NaO₆: 447.2717, encontrado: 447.2716.

Ejemplo 28



25

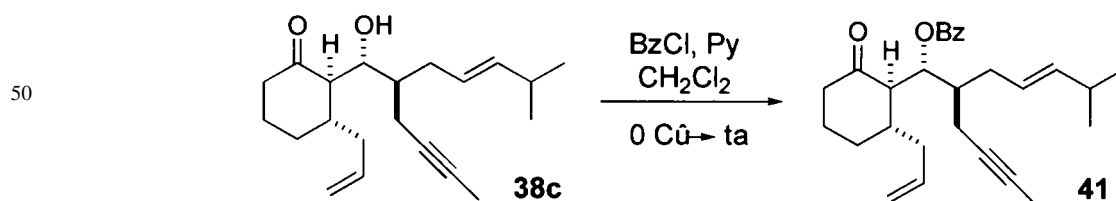
30

35

40

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, flameado y purgado bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de CuBr.DMS (979 mg, 4.8 mmol) y LiCl (202 mg, 4.8 mmol) en THF (7.5 mL) y se agitó a ta durante 10 min. A continuación, se enfrió a -78°C y se añadió lentamente la disolución de AlMgBr (1 M, 4 mL, 4 mmol). Tras agitar durante 15 min a esta temperatura se añadieron el TMSCl (0.60 mL, 4.8 mmol) y la ciclohexenona (0.20 mL, 2.1 mmol) y se siguió agitando durante 40 min. Transcurrido ese tiempo, se añadió una disolución acuosa 1:9 de NH₄OH/NH₄Cl (sat, 6 mL) y se extrajo con Et₂O (4 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron, filtraron y concentraron, y el crudo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de alúmina neutra (2% AcOEt/hexano) proporcionando el 3-alil-1-trimetilsililoxiciclohex-1-eno [311 mg, 72%, aceite amarillo] que se utilizó en la siguiente etapa de la reacción. A continuación, se preparó una disolución del sililenol éter recién preparado (191 mg, 0.91 mmol) en THF (5 mL) y sobre ella se añadió lentamente MeLi (1.6 M en hexanos, 0.6 mL, 1.0 mmol) a -30°C . Tras agitar a esta temperatura durante 45 min, la disolución se enfrió a -78°C y se añadió el aldehído (S)-18 (324 mg, 1.82 mmol) disuelto en THF (3 mL). Después de 2 h de agitación a esta temperatura, se añadió agua y se dejó que la mezcla alcanzase ta. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 veces) y los extractos orgánicos se secaron y concentraron a presión reducida. El aceite naranja obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2% AcOEt/hexano), proporcionando 140 mg del aldol 38c [49%, R_f = 0.4 (20% AcOEt/hexano), aceite incoloro]. ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 5.83 (1H, m, H-10), 5.45 (1H, dd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, H-13a), 5.29 (1H, m, H-13), 5.06 (2H, m, H-10a), 3.64 (1H, ddd, $J = 10.8, 6.3, 3.0$ Hz, H-2), 2.79 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, $-\text{OH}$), 1.74 (3H, t, $J = 2.5$ Hz, H-18), 0.95 (6H, d, $J = 6.7$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz, δ): 215.9 (CO), 140.0 (CH), 135.1 (CH), 124.2 (CH), 117.6 (CH₂), 77.1 (C), 76.9 (C), 71.3 (CH), 55.9 (CH), 42.6 (CH₂), 41.3 (CH), 41.0 (CH), 37.4 (CH₂), 33.4 (CH₂), 31.0 (CH), 29.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 22.5 (CH₃), 19.4 (CH₂), 3.5 (CH₃). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 317 (MH⁺, 16), 299 (MH⁺-H₂O, 29), 139 (MH⁺-CH₂OHCH(CH₂C≡CCH₃)CH₂CH=CH⁺Pr, 100). **EMAR**: calculado para C₂₁H₃₁O₂: 317.248056; encontrado: 317.247537.

Ejemplo 29

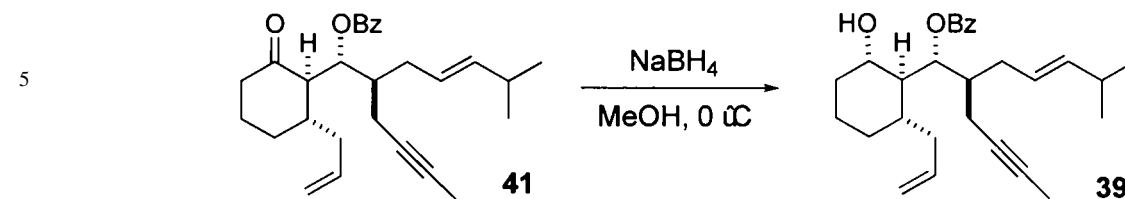


60

Sobre una disolución del alcohol 38c (44 mg, 0.14 mmol) en diclorometano (3.5 mL) enfriada a 0°C , se añadió piridina (362 μL , 4.2 mmol) y cloruro de benzoilo (175 μL , 1.4 mmol). La disolución resultante se agitó a 0°C y se dejó que alcanzase lentamente ta durante 24 horas. La reacción se detuvo por adición de NaHCO₃ (sat, 2 mL) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 3 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ (sat, 5 mL), Cu₂SO₄ (sat, 3 x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron, proporcionando un aceite que se utilizó sin mayor purificación en la siguiente reacción. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 421 (MH⁺, 72).

65

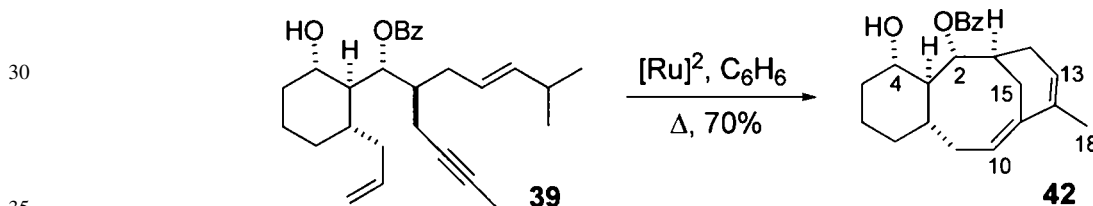
Ejemplo 30



15 En un matraz de fondo redondo de 25 mL, flameado y purgado bajo atmósfera de Ar, se disolvió el crudo de la benzoxicetona 41 (150 mg, 0.36 mmol) en metanol (8 mL) y, a 0°C, se añadió el borohidruro sódico (34 mg, 0.9 mmol). Tras agitar a esta temperatura durante 2 h, la reacción se detuvo por adición de NH₄Cl (sat, 6 mL) y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (4 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron, proporcionando un crudo que tras una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (1% AcOEt/hexano) dio lugar al alcohol 39 [109 mg, 72% (2 etapas), R_f= 0.6 (20% AcOEt/hexano), sólido blanco]. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz, δ): 8.01 (2H, dd, J= 8.2, 1.1 Hz, o-Ph), 7.55 (1H, t, J= 7.4 Hz, p-Ph), 7.44 (2H, m, m-Ph), 5.77 (1H, m, H-10), 5.72 (1H, dd, J= 8.2, 4.0 Hz, H-2), 5.51 (1H, dd, J= 15.4, 6.6 Hz, H-13a), 5.38 (1H, td, J= 14.2, 7.1 Hz, H-13), 5.08 (2H, m, H-10a), 2.73 (1H, dd, J= 8.0, 2.8 Hz, H-4), 1.74 (3H, t, J= 2.4 Hz, H-16), 1.00 (3H, d, J= 2.9 Hz, -CH(CH₃)₂), 0.99 (3H, d, J= 2.9 Hz, -CH(CH₃)₂). ¹³C-RMN (CDCl₃, 126 MHz, δ): 211.4 (CO), 165.8 (C), 141.1 6(CH), 135.4 (CH), 133.1 (CH), 129.8 (CH), 128.4 (CH), 123.7 (CH), 117.6 (CH₂), 77.3 (C), 76.9 (C), 73.5 (CH), 56.4 (CH), 40.2 (CH), 40.0 (CH₂), 38.6 (CH), 38.3 (CH), 37.0 (CH₂), 33.8 (CH₂), 31.1 (CH), 25.4 (CH₂), 22.6 (CH₃), 22.3 (CH₂), 18.5 (CH₂), 3.5 (CH₃). **EM-IO⁺** (m/e, I): 423 (MH⁺, 87), 405 (MH-H₂O, 70), 302 (MH-OBz, 70), 283 (MH-H₂O-HOBz, 100). **EMAR:** calculado para C₂₈H₃₉O₃: 423.289920, encontrado: 423.289872.

25

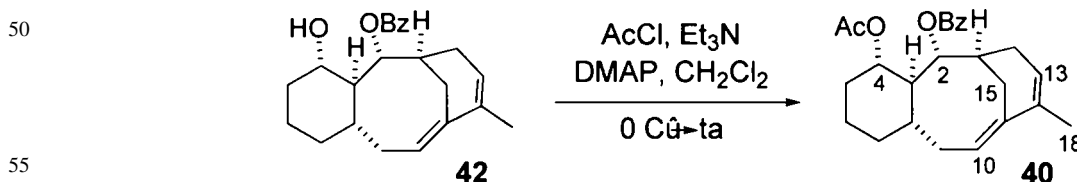
Ejemplo 31



40 Sobre una disolución del dienino 39 (16 mg, 0.038 mmol) en benceno (8 mL) se añadió el catalizador de Grubbs de segunda generación (5 mg, 6 x 10⁻³ mmol) y se calentó a 80°C. Transcurrida 1.5 h, se dejó que la reacción alcanzase ta y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de alúmina (4% AcOEt/hexano) para dar lugar a 10 mg del tricyclo 42 [81%, R_f= 0.3 (20% AcOEt/hexano), sólido blanco]. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 8.03 (2H, dd, J= 8.3, 1.3 Hz, o-Ph), 7.55 (1H, J= 7.4 Hz, p-Ph), 7.44 (2H, t, J= 7.7 Hz, m-Ph), 5.71(1H, s, H-2), 5.63 (1H, t, J= 7.8 Hz, H-10), 5.21 (1H, s, H-13), 3.67 (1H, t, J= 7.6 Hz, H-4), 2.99 (1H, dd, J= 11.8, 3.8 Hz, H-15_a), 1.78 (3H, d, J= 1.8 Hz, H-18). ¹³C-RMN (CDCl₃, 126 MHz, δ): 165.9 (CO), 140.9 (C), 135.8 (C), 132.8 (CH), 130.9 (C), 129.5 (CH), 128.4 (CH), 121.6 (CH), 120.6 (CH), 73.0 (CH), 72.8 (CH), 51.4 (CH), 43.2 (CH), 40.0 (CH), 35.9 (CH₂), 35.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 28.3 (CH₂), 26.7 (CH₂), 20.5 (CH₂), 18.5 (CH₃). **EM-ESI** (m/e, I): 375 (M+Na⁺, 4), 353 (MH⁺, 8). **EMAR:** calculado para C₂₃H₂₈NaO₃: 375.1931, encontrado: 375.1945.

45

Ejemplo 32

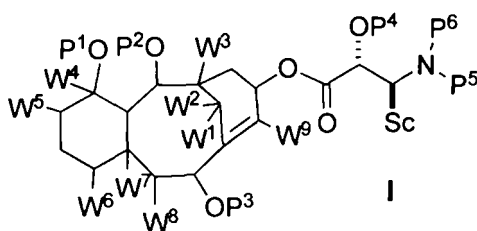


60 Sobre una disolución del alcohol 42 (7 mg, 0.020 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió Et₃N (14 μL, 0.10 mmol) y DMAP (0.2 mg, 0.002 mmol). La disolución resultante se enfrió a 0°C antes de añadir el cloruro de acetilo (7 μL, 0.10 mmol) y se continuó agitando a la misma temperatura, dejando que la disolución alcanzase lentamente ta durante 3 h. La reacción se detuvo por adición de agua (1 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 2 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl (sat, 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron, proporcionando, tras una purificación por cromatografía en gel de sílice (5% AcOEt/hexano), el tricyclo 40 [6 mg, 75%, R_f= 0.4 (20% AcOEt/hexano), sólido blanco]. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7.94 (2H, dd, J= 8.2, 1.2 Hz, o-Bz), 7.51 (1H, t, J= 7.3 Hz, p-Bz), 7.40 (2H, t, J= 7.3 Hz, m-Bz), 5.72 (1H, t, J= 7.6 Hz, H-10), 5.42 (1H, s, H-4), 5.24 (1H, dd, J= 9.5, 7.2 Hz, H-2), 5.13 (1H, s, H-13), 3.00 (1H, dd, J= 12.1, 3.7 Hz, H-15_a), 1.83 (3H, s, Ac), 1.80 (3H, d, J= 0.8 Hz, H-18). **EM-ESI** (m/e, I): 417 (M+Na⁺, 54).

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



15 cada uno de sus enantiómeros, sus estereómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde,

20 W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^7 y W^9 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

25 hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR),

30 o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo (=O), tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

35 W^1 y W^2 juntos son seleccionados entre oxo (=O), o los grupos cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados de cinco o más miembros (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

45 W^5 , W^6 y W^8 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

50 hidrógeno, halógeno, hidroxilo (OH), oxo (=O), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR),

55 o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los halógenos, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

60 W^4 y W^5 juntos son seleccionados entre cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

ES 2 324 271 B1

P¹, P², P³, P⁴, P⁵ y P⁶ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, radical alquilico lineal o ramificado, radical alquénflico lineal o ramificado, radical alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), acilo (-COR), alcocixarbonil (-COOR), carboxiamida mono (CONHR) o disustituida (-CONRR);

P⁴ y P⁶ juntos forman un sistema mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alquilico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, bencilo, ciano, nitro, alcocixarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterociclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

Sc puede ser seleccionado entre un mono o biciclo aromático, radical alquénflico, cicloalquílico, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, tio, alcoxi, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, carboxi o alcocixarbonilo, heterociclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

R puede ser seleccionado entre los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S); pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, carboxi o alcocixarbonilo, heterociclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

excepto los compuestos en los que W¹ y W² son ambos grupos metilo.

2. Compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1, en donde

W¹, W² son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), o el radical cicloalquilo,

o juntos son seleccionados entre oxo (O=), o los grupos cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados de cinco o más miembros (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno o los radicales hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, alcocixarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterociclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros.

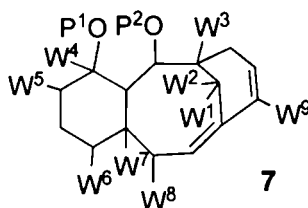
3. Compuestos de fórmula I, según la reivindicación 2, en donde

W¹, W² son preferiblemente cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno o halógeno,

W³, W⁴, W⁵, W⁶, W⁷ y W⁸ son preferiblemente hidrógeno,

W⁹ es preferiblemente un grupo metilo.

4. Compuestos de fórmula 7



ES 2 324 271 B1

o cada uno de sus estereoisómeros, en donde,

W¹, W², W³, W⁴, W⁷ y W⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR),

o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénfílico lineal o ramificado, alquínfílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo (=O), tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W¹ y W² juntos son seleccionados entre oxo (=O), o los grupos cicloalquilo, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados de cinco o más miembros (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W⁵, W⁶ y W⁸ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (OH), oxo (=O), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR),

o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénfílico lineal o ramificado, alquínfílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los halógenos, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W⁴ y W⁵ juntos son seleccionados entre cicloalquilo, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

P¹ y P² son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, radical alquílico lineal o ramificado, radical alquénfílico lineal o ramificado, radical alquínfílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carboxiamida mono (CONHR) o disustituida (-CONRR);

R puede ser seleccionado entre los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénfílico lineal o ramificado, alquínfílico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénfílico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S); pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, carboxi o alcóxicarbonilo, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

ES 2 324 271 B1

excepto los compuestos en los que W^1 y W^2 son ambos grupos metilo.

5. Compuestos de fórmula 7, según la reivindicación 4, en donde

5 W^1 , W^2 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), o el radical cicloalquilo,

o juntos son seleccionados entre oxo (O=), o los grupos cicloalquilo, cicloalquénico, bicicloalquénico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados de cinco o más miembros (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno o los radicales hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénico, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros.

6. Compuestos de fórmula 7, según la reivindicación 5, en donde

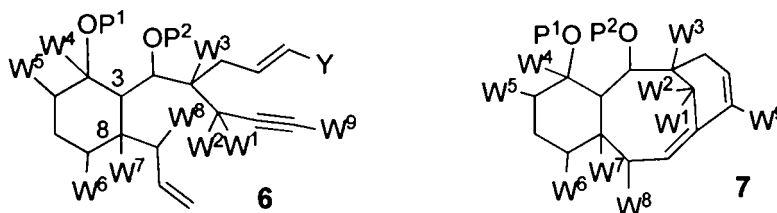
20 W^1 , W^2 son preferiblemente cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno o halógeno,

W^3 , W^4 , W^5 , W^6 , W^7 y W^8 son preferiblemente hidrógeno,

25 W^9 es preferiblemente un grupo metilo.

7. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula 7, o cada uno de sus estereómeros,

que comprende una ciclación de metátesis del dienino de fórmula general (6) en el que los grupos alílico y enírico de las posiciones C3 y C8 están en disposición *trans*,



catalizada por uno o varios catalizadores metalocarbénicos en un disolvente adecuado, en donde

45 W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^7 y W^9 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR), o los radicales alquénico lineal o ramificado, alquénico lineal o ramificado, alquínico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénico, bicicloalquénico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo (=O), tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénico, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

50 W^1 y W^2 juntos son seleccionados entre oxo (=O), o los grupos cicloalquilo, cicloalquénico, bicicloalquénico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados de cinco o más miembros (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno o los radicales hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénico, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

ES 2 324 271 B1

W^5 , W^6 y W^8 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

5 hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcoxycarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR),

10 o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los halógenos, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, alcoxycarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

15 W^4 y W^5 juntos son seleccionados entre cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno o los radicales hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, alcoxycarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 o 6 miembros;

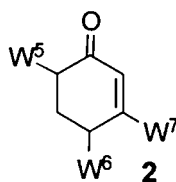
20 P^1 y P^2 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, radical alquílico lineal o ramificado, radical alquénflico lineal o ramificado, radical alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), acilo (-COR), alcoxycarbonil (-COOR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR);

25 R puede ser seleccionado entre los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S); pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquénflico, fenilo, ciano, nitro, carboxi o alcoxycarbonilo, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 o 6 miembros;

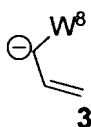
30 e, Y puede ser un grupo metilo, propilo, etilo, isopropilo o *tert*-butilo.

35 8. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula 6, según la reivindicación 7, que comprende las siguientes etapas:

40 a) adición 1,4 a ciclohexenonas de fórmula (2),



50 de nucleófilos de fórmula (3) catalizado por metales, preferentemente Cu, Zn, Zr,



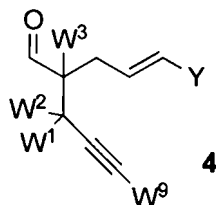
60

65

ES 2 324 271 B1

seguido de reacción del enolato resultante con un aldehído de fórmula (4),

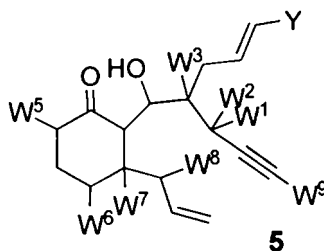
5



10

obteniendo como producto de reacción un compuesto de fórmula (5):

15

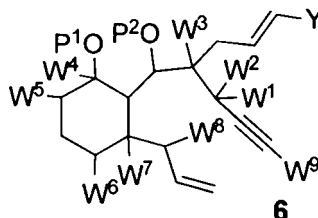


20

25

b) modificaciones de grupos funcionales, tales como reducciones, oxidaciones, esterificaciones, alquilaciones, isomerizaciones, para dar lugar al compuesto de fórmula (6) en el que los sustituyentes, enínico (C3) y alílico (C8) se encuentran en disposición *trans*.,

35



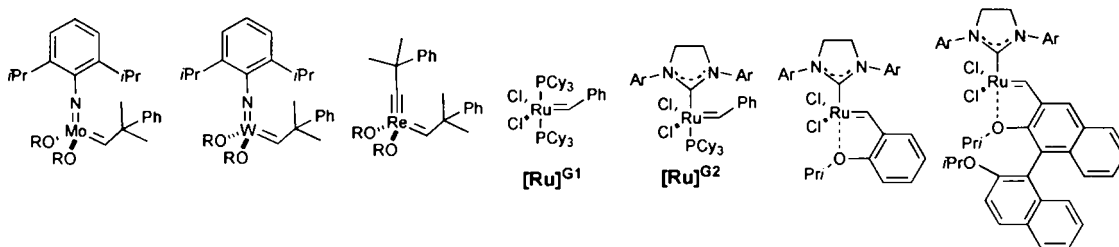
40

45

en donde los grupos P¹ P², W¹, W², W³, W⁴, W⁵, W⁶, W⁷, W⁸ y W⁹ tienen el significado dado anteriormente en la reivindicación 7 y el grupo Y puede ser un grupo metilo, propilo, etilo, isopropilo o *tert*-butilo.

9. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula 7, según la reivindicación 7, **caracterizado** porque los catalizadores metalocarbénicos son preferiblemente alguno de los abajo indicados

50



55

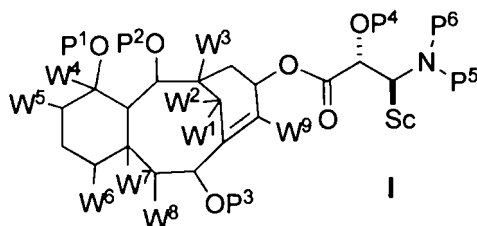
60

y el disolvente se selecciona preferentemente entre diclorometano, tolueno, benceno, o tetracloroetano.

65

ES 2 324 271 B1

10. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I)



cada uno de sus enantiómeros, sus estereómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde,

W¹, W², W³, W⁴, W⁷ y W⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR),

o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo (=O), tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W¹ y W² juntos son seleccionados entre oxo (=O), o los grupos cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados de cinco o más miembros (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W⁵, W⁶ y W⁸ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (OH), oxo (=O), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR),

o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los halógenos, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W⁴ y W⁵ juntos son seleccionados entre cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

ES 2 324 271 B1

P¹, P², P³, P⁴, P⁵ y P⁶ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, radical alquílico lineal o ramificado, radical alquénico lineal o ramificado, radical alquínico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carboxiamida mono (CONHR) o disustituida (-CONRR);

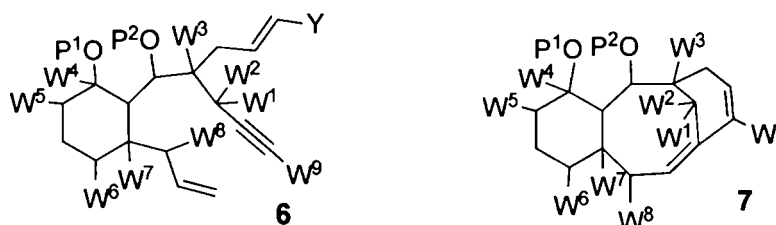
P⁴ y P⁶ juntos forman un sistema mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alquílico lineal o ramificado, alquénico lineal o ramificado, alquínico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénico, fenilo, bencilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR) ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

Se puede ser seleccionado entre un mono o biciclo aromático, radical alquénico, cicloalquílico, cicloalquénico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, tio, alcoxi, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquénico, fenilo, ciano, nitro, carboxi o alcóxicarbonilo, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

R puede ser seleccionado entre los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénico lineal o ramificado, alquínico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S); pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquénico, fenilo, ciano, nitro, carboxi o alcóxicarbonilo, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

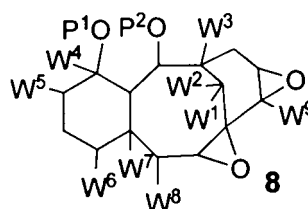
que comprende, las siguientes etapas:

a) ciclación de metátesis del dienino de fórmula (6) catalizada por uno o varios catalizadores metalocarbénicos en un disolvente adecuado, para obtener los compuestos de fórmula (7),



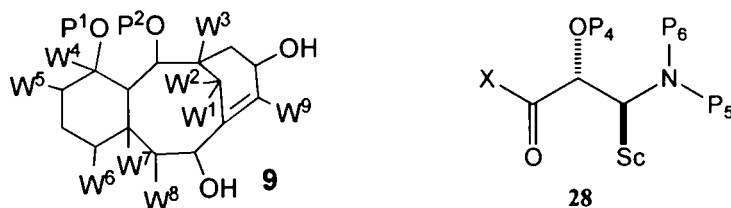
en donde, Y puede ser un grupo metilo, propilo, etilo, isopropilo o *tert*-butilo;

b) reacción de oxidación del compuesto de fórmula (7), mediante epoxidación, que da lugar al diepóxido de fórmula (8):



ES 2 324 271 B1

que tras su tratamiento con $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]_2$, da lugar a un diol de fórmula (9),



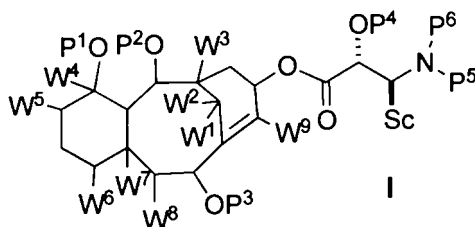
5

10

15 en la que ambos grupos hidroxilos están orientados hacia el mismo lado (*cis*),

c) acoplamiento de los compuestos de fórmula (9) con un compuesto de fórmula 28, en donde X puede ser hidroxilo o un buen grupo saliente, para dar lugar al compuesto de fórmula (I).

20 11. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I)



25

30

cada uno de sus enantiómeros, sus estereómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde,

35

W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^7 y W^9 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

40

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR o -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), aminocarbamoilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercaptano (-SR),

45

o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquénflico lineal o ramificado, alquínflico lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo (=O), tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituida, carboxiamida mono o disustituida, urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

50

55

W^1 y W^2 juntos son seleccionados entre oxo (=O), o los grupos cicloalquilo, cicloalquénflico, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados de cinco o más miembros (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxilo (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), cicloalquilo, cicloalquénilo, fenilo, ciano, nitro, alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustituida (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

60

65

W^5 , W^6 y W^8 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre los siguientes grupos funcionales

hidrógeno, halógeno, hidroxilo (OH), oxo (=O), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alcóxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituida (-NRR), carboxiamida mono (CONHR) o disustituida (-CONRR), urea mono (-NHCONHR), di (-NRCONHR

ES 2 324 271 B1

ó -NHCONRR) o trisustituída (-NRCONRR), aminocarbamóilo (-NRCOOR), ciano (-CN), tio (-SH), mercap-
tano (-SR),

o los radicales alquílico lineal o ramificado, alquéníco lineal o ramificado, alquíníco lineal o ramificado,
cicloalquilo, cicloalquéníco, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no
saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera
de dichos radicales eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos
entre los halógenos, hidroxí, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquéníco, fenilo, ciano, nitro,
alcoxicarbonil, carbonato, carbamato, amina, amina mono o disustituída, carboxiamida mono o disustituída,
urea, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

W⁴ y W⁵ juntos son seleccionados entre cicloalquilo, cicloalquéníco, bicicloalquílico, mono o biciclo heteroci-
clos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo
estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferen-
tes, elegidos entre halógeno, hidroxí (-OH), oxo (=O), tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR),
cicloalquilo, cicloalquéníco, fenilo, ciano, nitro, alcoxicarbonil (-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato
(-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NUR) o disustituída (-NRR), carboxiamida mono
(-CONHR) o disustituída (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR ó -NHCONRR) o trisustitui-
da (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

P¹ P², P³, P⁴, P⁵ y P⁶ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, radical
alquílico lineal o ramificado, radical alquéníco lineal o ramificado, radical alquíníco lineal o ramificado,
cicloalquilo, cicloalquéníco, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo heterociclos saturados o no
saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), acilo (-COR), alcoxicarbonil
(-COOR), carboxiamida mono (CONHR) o disustituída (-CONRR);

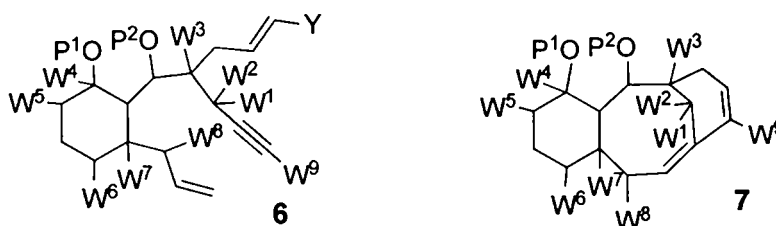
P⁴ y P⁶ juntos forman un sistema mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de
5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sus-
tituido por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxí (-OH), oxo (=O),
tio (-SH), alcoxi (-OR), aciloxi (-OCOR), acilo (-COR), alquílico lineal o ramificado, alquéníco lineal o rami-
ficado, alquíníco lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquéníco, fenilo, bencilo, ciano, nitro, alcoxicarbonil
(-COOR), carbonato (-OCOOR), carbamato (-OCONR₂), amina (-NH₂), amina mono (-NHR) o disustituída
(-NRR), carboxiamida mono (-CONHR) o disustituída (-CONRR), urea mono (-NHCONHR) di (-NRCONHR
ó -NHCONRR) o trisustituída (-NRCONRR), heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado
que contiene 5 o 6 miembros;

Sc puede ser seleccionado entre un mono o biciclo aromático, radical alquéníco, cicloalquílico, cicloalque-
níco, bicicloalquílico, mono o biciclo heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 hete-
roátomos seleccionados entre N, O y S), pudiendo estar cualquiera de dichos grupos eventualmente sustituido
por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxí, tio, alcoxi, aciloxi, ci-
cloalquilo, cicloalquéníco, fenilo, ciano, nitro, carboxi o alcoxicarbonilo, heterocíclico nitrogenado u oxigenado
saturado o no saturado que contiene 5 ó 6 miembros;

R puede ser seleccionado entre los radicales alquílico lineal o ramificado, alquéníco lineal o ramificado, alqui-
níco lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquéníco, bicicloalquílico, mono o bicicloarilo, mono o biciclo
heterociclos saturados o no saturados (teniendo un máximo de 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S);
pudiendo estar cualquiera de dichos radicales eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes, idénticos
o diferentes, elegidos entre halógeno, hidroxí, oxo, tio, alcoxi, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquéníco, fenilo, cia-
no, nitro, carboxi o alcoxicarbonilo, heterocíclico nitrogenado u oxigenado saturado o no saturado que contiene
5 ó 6 miembros;

que comprende las siguientes etapas:

a) ciclación de metátesis del dienino de fórmula (6) catalizada por uno o varios catalizadores metalocarbénicos en
un disolvente adecuado,

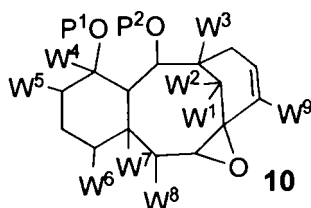


en donde Y puede ser un grupo metilo, propilo, etilo, isopropilo o *tert*-butilo;

ES 2 324 271 B1

b) reacción de oxidación del compuesto de fórmula (7) mediante la epoxidación de dicho compuesto que da lugar a un derivado monoepoxidado de fórmula (10)

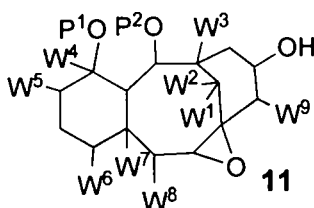
5



10

seguido de una reacción de hidroboração/oxidación en la que se forma el alcohol de fórmula (11),

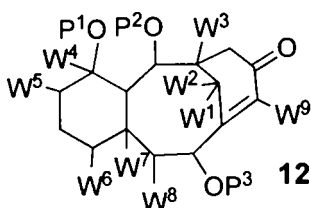
15



20

c) reacción de oxidación del compuesto de fórmula (11), y posterior modificación del grupo hidroxilo resultante (esterificación, alquilación, etc.) en medio básico para dar lugar a un compuesto de fórmula (12):

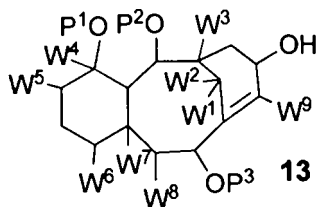
25



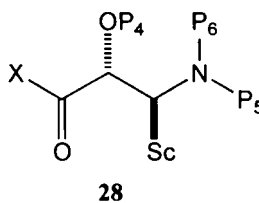
30

cuya posterior reducción conduce al alcohol de fórmula (13),

35



40



45

con isomería *trans* entre los grupos C10 y C13,

d) acoplamiento de los compuestos de fórmula (13) con un compuesto de fórmula 28, en donde X puede ser hidroxilo o un buen grupo saliente, para dar lugar al compuesto de fórmula (I).

50

12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en asociación con uno o varios productos farmacéuticamente aceptables.

55

13. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para preparar un medicamento destinado a un tratamiento antitumoral.

14. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para preparar un medicamento destinado a un tratamiento antifúngico.

60

15. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para preparar un medicamento destinado a un tratamiento antimicrobiano.

16. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para preparar un medicamento destinado a un tratamiento antivírico.

65

17. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para preparar un medicamento destinado a un tratamiento inmunosupresor.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 324 271

② Nº de solicitud: 200800253

③ Fecha de presentación de la solicitud: 31.01.2008

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	R GARCÍA-FANDIÑO et al., ORGANIC LETTERS 2004, vol. 6, nº 2, páginas 193-196. "Tandem RCM of dienynes for the construction of Taxol-type carbocyclic systems", todo el documento.	1-17
A	WO 2005002496 A2 (UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA) 13.01.2005, resumen.	1-17
A	R GARCÍA-FANDIÑO et al., DALTON TRANSACTIONS 2007, páginas 2925-2934. "Feasibility of associative mechanism in enyne metathesis catalyzed by Grubbs complexes", resumen.	7-9

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

14.04.2009

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 305/14 (2006.01)

C07C 233/87 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, C07C, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI,CAS,REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.04.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-17	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-17	SÍ
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Organic Letters 2004, vol. 6,nº2, págs. 193-196	2004
D02	WO 2005/002496 A2	13-01-2005

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a los compuestos de fórmula I (reivindicación 1), a los compuestos de fórmula 7 (reivindicación 4) y a los procedimientos de preparación de los compuestos de fórmulas I (reivindicación 1), de los intermedios 7 (reivindicación 4) y 6 (reivindicación 8). También se reivindica la composición farmacéutica que los comprende y su uso farmacológico.

El documento D1 divulga la síntesis de taxoesteroides, compuestos que contienen el esqueleto carbocíclico de los taxanos fusionado al biciclo C-D de los esteroides, utilizando una ciclación de metátesis de dieninos para la construcción del sistema carbocíclico [5.3.1] del taxol.

El documento D2 divulga de forma similar la síntesis de taxoesteroides así como su aplicación farmacológica. Los documentos D1 y D2 se consideran los más representativos del estado de la técnica, ninguno de ellos divulga los compuestos de fórmula I (reivindicación 1) ni los compuestos de fórmula 7 (reivindicación 4), tampoco el procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula 6 (reivindicación 8), fórmula 7 y fórmula I, por lo que se considera que las reivindicaciones 1-17 de la solicitud cumplen los requisitos de novedad y actividad inventiva, según los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.