



① Número de publicación: **2 328 214**

② Número de solicitud: 200801305

⑤ Int. Cl.:

C07D 307/33 (2006.01)

C07C 69/604 (2006.01)

C07D 303/48 (2006.01)

C07C 69/60 (2006.01)

C07C 391/00 (2006.01)

C07C 69/40 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **06.05.2008**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2009**

Fecha de la concesión: **09.07.2010**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **23.07.2010**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
23.07.2010

⑰ Titular/es:

**Consejo Superior de Investigaciones Científicas
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES**

⑱ Inventor/es: **Noheda Marín, Pedro;**

**Lozano Gordillo, Luis Miguel y
Maroto Quintana, Sergio**

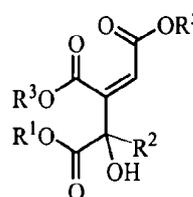
⑲ Agente: **Arias Sanz, Juan**

⑳ Título: **Procedimiento de obtención de las cinatrininas C₃ y C₁.**

㉑ Resumen:

Procedimiento de obtención de las cinatrininas C₃ y C₁.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de cinatrininas C₁ y C₃ y derivados de las mismas que comprende la hidroxilación de un compuesto de fórmula (III). La invención también se refiere a los intermedios de dicha síntesis y a su uso para la obtención de cinatrininas C₁ y C₃ y derivados de las mismas.



(III)

ES 2 328 214 B1

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de las cinatrinas C₃ y C₁.

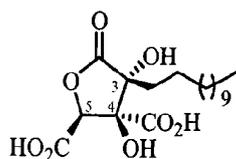
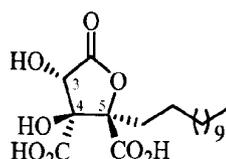
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procedimientos de síntesis de cinatrinas C₁ y C₃ y a intermedios de dicha síntesis. También se refiere al uso de dichos intermedios en la síntesis de las cinatrinas C₁ y C₃.

10 **Antecedentes de la invención**

Las cinatrinas C₃ ((3*S*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-3-dodecil-4,5-dicarboxitetrahydro-2-furanona) y C₁ ((3*S*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-dodecil-4,5-dicarboxitetrahydro-2-furanona) pertenecen a la familia de las Cinatrinas.

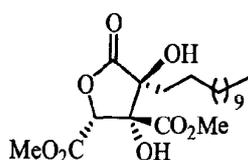
15

Cinatrina C₃Cinatrina C₁

20

Fueron aisladas en el año 1992 del hongo *Circinotrichum falcatisporum* Pirozynsky (RF-641), aislado de hojas vivas del árbol del caucho de la India (*Ficus elastica*). La elucidación estructural de las Cinatrinas C₃ y C₁ fue llevada a cabo por el grupo del Dr. Itazaki en 1992 [Itazaki, H.; Nagashima, K.; Kawamura, Y.; Matsumoto, K.; Nakai, H.; Terui, Y. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 38-49.]. También se sintetizaron los ésteres de dimetilo de las cinatrinas C₁ y C₃ a partir de los compuestos naturales extraídos del hongo. Sin embargo, La asignación de la configuración absoluta realizada por estos autores es incorrecta, y en el caso del derivado dimetilado de la cinatrina C₃ se propuso la siguiente configuración:

30

**Configuración propuesta por el Dr. Itazaki**

35

Dicha configuración fue revisada y corregida por el grupo del Prof. Evans en 1997 [Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Barrow, J. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8779-8794.], demostrándose que corresponde al enantiómero configuración propuesta por el Dr. Itazaki arriba mostrada.

45 Las cinatrinas C₁ y C₃ inhiben la acción de enzima Fosfolipasa A₂ (PLA₂), y tienen por lo tanto actividad antiinflamatoria (Farooqui, A. A.; Litski, M. L.; Farooqui, T.; Horrocks, L. *Brain Res. Bull.* **1999**, *49*, 139-153; Piñón, P.; Kaski, J. C. *Rev. Esp. Cardiol.* **2006**, *59*, 247-258).

Hasta la fecha se han descrito en la literatura dos síntesis enantioselectivas de las Cinatrinas C₃ y C₁. Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Barrow, J. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8779-8794 describe la primera síntesis de estos compuestos. La etapa clave en dicha síntesis consiste en la reacción aldólica estereoselectiva mediada por titanio de un sililketeno acetal derivado de tartrato, generado a partir del di-*tert*-butil éster del ácido (*R,R*)-tartárico, y un α-cetoéster aquiral, preparado a partir del éster de bencilo del ácido mirístico. Esta síntesis es convergente, comprende 5 etapas y proporciona un rendimiento global de 24% para la Cinatrina C₃ y 31% para la Cinatrina C₁. Sin embargo, los materiales utilizados resultan costosos y utilizan diversos tipos de grupos protectores.

55

Cuzzupe, A. N.; Di Florio, R.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3572-3577 describe la segunda síntesis descrita hasta la fecha para las Cinatrinas C₃ y C₁. La etapa clave comprende la adición controlada por quelación de un reactivo organometálico a una α-hidroxicetona en presencia de un éster, con lo que se genera el centro estereogénico cuaternario C4 de la Cinatrina C₃. A partir de la hidrólisis del dimetil éster de la Cinatrina C₁ con hidróxido sódico se obtiene una mezcla de las Cinatrinas C₃ y C₁ en proporción 1:1. La síntesis es lineal, comprende 18 etapas, y tiene un rendimiento global de 0.95%.

60

También en EP 0 405 864A2, US 5,120,647 y US 5,099,034 se describe la obtención de cinatrinas mediante aislamiento de cultivo de *Circinotrichum falcatisporum* RF-641, su posterior hidrólisis con hidróxido sódico para formar el seco-ácido y esterificación de las cinatrinas para formar sus dimetil ésteres mediante reacción con diazometano.

65

ES 2 328 214 B1

Por tanto, existe la necesidad de proporcionar una síntesis mejorada de las cinatrinas C_1 y C_3 en términos de eficiencia, rendimiento y coste.

5 Breve descripción de las figuras

Figura 1. Esquema retrosintético de la secuencia que conduce a los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib).

10 Compendio de la invención

Se ha encontrado ahora que siguiendo la secuencia sintética de la invención es posible obtener compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), que incluyen las cinatrinas C_1 y C_3 , en un número reducido de pasos y elevado rendimiento. Dicho procedimiento se ha hecho posible mediante la utilización de los compuestos nuevos de fórmula (II), (III), (V), (VI), (VII), (X), (XI) y (XIII).

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (II), intermedio en la síntesis de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), que incluyen las cinatrinas C_1 y C_3 , sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos, a partir de un compuesto de fórmula (III).

Un aspecto adicional se refiere a los compuestos de fórmula (III), intermedio de la síntesis de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos, y a procedimientos para la obtención del mismo.

Otros aspectos de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (V), (VI), (VII), (X), (XI) y (XIII), intermedios en la síntesis de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos.

Otro aspecto adicional se refiere a un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos, a partir de un compuesto de fórmula (III).

Otro aspecto adicional se refiere a un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (Ia) sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos, a partir de un compuesto de fórmula (III).

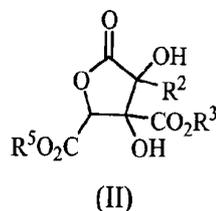
Otro aspecto adicional se dirige a un compuesto de fórmula (II) y a su uso en la síntesis de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos.

Un aspecto adicional se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula (III), (V), (VI), (VII), (X), (XI) y (XIII) para la síntesis de las cinatrinas C_1 y C_3 , sus estereoisómeros, especialmente enantiómeros, o mezclas de los mismos, así como mezclas de las cinatrinas C_1 y C_3 o mezclas de sus estereoisómeros, especialmente enantiómeros.

40 Descripción detallada de la invención

Síntesis de las cinatrinas C_1 y C_3

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se dirige a un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (II), precursor inmediato a las cinatrinas C_1 y C_3 ,



en donde

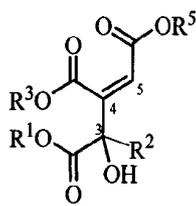
R^2 es un grupo alquilo C_{10} - C_{15} ; y

R^3 y R^5 independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C_1 - C_{20} sustituido o no sustituido;

sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos;

ES 2 328 214 B1

procedimiento que comprende dihidroxilar el doble enlace de un compuesto de fórmula (III)



(III)

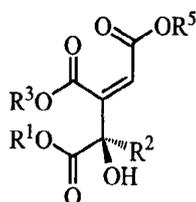
(los números a lado de cada carbono indican la numeración de los átomos de carbono) en donde

R², R³ y R⁵ son como se define anteriormente; y

R¹ se selecciona de un grupo alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido.

Por tanto, el procedimiento de la invención para obtener los compuestos de fórmula (II) comprende en primer lugar una dihidroxilación del doble enlace carbono-carbono del compuesto de fórmula (III), seguido por una ciclación intramolecular que da lugar al compuesto de fórmula (II). La estereoquímica de la dihidroxilación está dirigida por el hidroxilo en C₃ del compuesto de fórmula (III), por lo que dependiendo de la estereoquímica en este carbono ((R) o (S)) podrán luego obtenerse distintos estereoisómeros de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib). Es decir, en una única etapa se consigue la dihidroxilación estereoselectiva y la posterior ciclación. En cualquier caso, es posible invertir la configuración de dicho hidroxilo mediante una reacción de tipo Mitsunobu (para el caso específico de inversión de la configuración de alcoholes terciarios ver Shi, Y. -J.; Hughes, D.L.; McNamara, J.M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3609-3611; o Mukaiyama, T.; Shintou, T.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10538-10539). Alternativamente, si el compuesto de fórmula (III) se encuentra en forma racémica, será posible obtener los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) en forma racémica, pudiendo utilizarse como tal o separarse en cada uno de sus enantiómeros de acuerdo con los métodos que son de conocimiento general común.

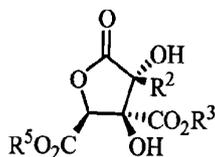
De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (IIIa), o sus enantiómeros



(IIIa)

en donde R¹, R², R³ y R⁵ son como se definen anteriormente;

y el compuesto de fórmula (II) obtenido es un compuesto de fórmula (IIa), o sus enantiómeros



(IIa)

en donde R², R³ y R⁵ son como se definen anteriormente.

La reacción de dihidroxilación puede ser realizada bajo condiciones conocidas por el experto, tal como se describe en Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1048-1051. De acuerdo con una realización preferida la dihidroxilación se realiza en presencia de tetróxido de osmio/*N*-óxido-*N*-metilmorfolina o permanganato potásico.

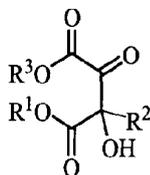
ES 2 328 214 B1

Tal y como se observa en la Figura 1, la preparación del compuesto de fórmula (III) se puede llevar a cabo mediante dos rutas alternativas. Así, de acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula (III) se prepara

(a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)

5

10



15

(V)

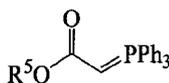
en donde

20

R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente;

en presencia de un compuesto de fórmula (XII)

25



30

(XII)

en donde

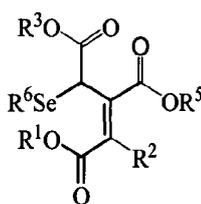
35

R⁵ es como se define anteriormente; o

(b) oxidando con un peróxido o con periodato de sodio un compuesto de fórmula (VI)

40

45



50

(VI)

en donde

55

R¹, R², R³ y R⁵ son como se definen anteriormente; y

R⁶ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁-C₃ y fenilo.

De acuerdo con la opción a) el compuesto de fórmula (XII), un iluro estabilizado, reacciona con el compuesto de fórmula (V) para dar el compuesto de fórmula (III). Dicho iluro estabilizado se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos (Villa, M. J.; Warren, S. *J. Chem. Soc. P. T I* **1994**, *12*, 1569-1572) o adquirirse comercialmente. De acuerdo con una realización preferida, dicho iluro es [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano. Siguiendo la opción b), se introduce el hidroxilo en C3 del compuesto de fórmula (III) de acuerdo con condiciones conocidas en el estado de la técnica, por ejemplo con un peróxido, preferiblemente peróxido de hidrógeno, o con permanganato sódico. Dicha introducción implica la secuencia: (i) oxidación del átomo de selenio, (ii) transposición 1,3-sigmatrópica estereoespecífica, y (iii) liberación del hidroxilo. Por ejemplo, ver Nishiyama, H.; Narimatsu, S.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5289-5292; o Werkhoven, T.M.; Nisper, R.; Lugtenburg, J. *J. Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *11*, 2909-2914.

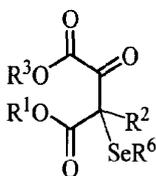
60

65

ES 2 328 214 B1

De acuerdo con una realización preferida, y siguiendo la ruta sintética b), el compuesto de fórmula (VI) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)

5



10

(XIII)

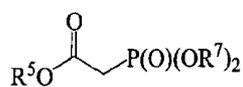
en donde

15

R¹, R², R³ y R⁶ son como se definen anteriormente;

en presencia de una base y un fosfonato de fórmula (XIV)

20



25

(XIV)

en donde

30

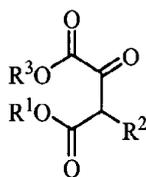
R⁵ es como se define anteriormente y R⁷ es un grupo alquilo C₁-C₃.

De acuerdo con una realización preferida, dicha base se selecciona del grupo formado por hidruro sódico, di-*iso*-propilamina de litio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), preferiblemente hidruro sódico. Preferiblemente, el fosfonato de fórmula (XIV) utilizado es (dimetoxifosforil)acetato de metilo.

35

De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula (XIII) se prepara haciendo reaccionar en presencia de una base un compuesto de fórmula (VII)

40



45

(VII)

en donde

50

R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente;

55

con un compuesto de fórmula (XV)



60

(XV)

en donde

65

R⁶ es como se define anteriormente, y

X es un halógeno seleccionado de Cl y Br.

ES 2 328 214 B1

Preferiblemente, dicha base se selecciona del grupo formado por hidruro sódico, una amina secundaria tal como morfolina, dietilamina, *N*-phthalimida o bis(trimetilsilil)amidas de metales alcalinos tales como de litio (LiHMDS), de sodio (NaHMDS) o de potasio (KHMDS), preferiblemente hidruro sódico o morfolina.

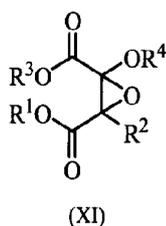
5 Preferiblemente, se utiliza bromuro de fenilselaniolo (PhSeBr) como compuesto de fórmula (XV).

Dicha reacción se puede llevar a cabo siguiendo métodos conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, es posible añadir el compuesto de fórmula (XV) sobre una disolución del enolato de sodio generado a partir del compuesto de fórmula (VII) (ver Smith, M. B.; March, *J. March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley&Sons: New York, 2001. pp.: 548-556.). Alternativamente, es posible preparar una disolución que comprende una amina, por ejemplo morfolina, y el compuesto de fórmula (XV), y después añadir el compuesto de fórmula (VII) sobre dicha disolución (ver Boivin, S.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16767-16782.). De acuerdo con una realización preferida, la base utilizada es una amina secundaria quiral dando lugar a un compuesto de fórmula (XIII) enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido. Por tanto, aminas secundarias quirales conocidas tales como la prolina (véase por ejemplo Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450-451), proporcionan acceso a los dos enantiómeros de los compuestos de fórmula (XIII) o a mezclas enantioméricamente enriquecidas de los mismos, y por tanto acceso a los compuestos de fórmula (VI), (III) y (II), y a las cinatrininas C₁ y C₃ enantioméricamente enriquecidas o enantioméricamente puras.

20 Por tanto, de acuerdo con la ruta b), los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse siguiendo una ruta sintética que comprende

- (i) reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (XV) para obtener un compuesto de fórmula (XIII); y
- (ii) reaccionar dicho compuesto de fórmula (XIII), en presencia de una base, con un fosfonato de fórmula (XIV).

30 Volviendo a la ruta a) para obtener los compuestos de fórmula general (III), de acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula (V) se prepara haciendo reaccionar un compuesto capaz de generar iones fluoruro con un compuesto de fórmula (XI)



en donde

50 R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente, y

R⁴ es un grupo trialquilsililo.

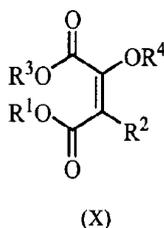
55 Como puede observarse, el grupo epóxido en el compuesto de fórmula (XI) se abre regioselectivamente para formar un compuesto de fórmula (V). Métodos generales de apertura regioselectiva son conocidos en la técnica, tal como los descritos en Pujol, B.; Sabatier, R.; Driguez, P. A.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1447-1450.

60 Esta apertura se realiza con un compuesto capaz de generar iones fluoruro. Preferiblemente, se utiliza el sistema ácido fluorhídrico-piridina, ácido fluorhídrico en disolución acuosa o un fluoruro de trihidrógeno de fórmula NR₃·3HF, en donde R es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₈; más preferiblemente, el compuesto utilizado es tris hidrofluoruro de trietilamina (Et₃N·3HF).

65 Cada uno de los dos enantiómeros de los compuestos de fórmula (V) puede obtenerse mediante la apertura regioespecífica del enantiómero adecuado del compuesto de fórmula (XI), cuando éste se prepara mediante epoxidación asimétrica. Alternativamente, si el compuesto de fórmula (XI) se encuentra en su forma racémica, el compuesto de fórmula (V) también se obtendrá en su forma racémica, pudiendo utilizarse como tal o separarse en cada uno de sus enantiómeros de acuerdo con los métodos que son de conocimiento general común.

ES 2 328 214 B1

De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula (XI) se obtiene haciendo reaccionar un agente epoxidante con un compuesto de fórmula (X)



15 en donde

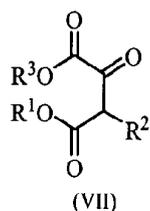
R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen anteriormente.

20 Ejemplos no limitativos de condiciones en las que puede llevarse a cabo esta transformación pueden encontrarse en, por ejemplo, a) Pujol, B.; Sabatier, R.; Driguez, P. A.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1447-1450; o b) Lowinger, T. B.; Chu, J.; Spence, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8383-8386. También en las siguientes referencias es posible encontrar una explicación general sobre estas reacciones: (a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001, pp. 1051-1054; (b) Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 954-955; o (c) Dayan, S.; Bareket, Y.; Rozen, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3657-3664. De acuerdo con una realización preferida, dicho agente epoxidante se selecciona del grupo que consiste en *m*-CPBA, 2-sulfoniloxaziridinas y el complejo HOF·CH₃CN; más preferiblemente *m*-CPBA.

30 Tal y como se mencionaba anteriormente, es posible realizar la epoxidación del compuesto de fórmula (X) de forma asimétrica, para obtener el compuesto de fórmula (XI) con exceso enantiomérico o enantioméricamente puro, abriendo la ruta a compuestos de fórmula (II), y por tanto también a los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), con exceso enantiomérico o enantioméricamente puros.

35 Por tanto, son igualmente contemplados en la presente invención los métodos de epoxidación asimétrica de los compuestos de fórmula (X) tales como los descritos en la técnica mediante el empleo de auxiliares quirales como se describe en Walkup, R. D.; Obeyesekere, N. U. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 920-923; o mediante el empleo de catalizadores quirales tal como se describe en Zhu, Y.; Tu, Y.; Yu, H.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7819-7822.

40 De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula (X) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



50 en donde

R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente;

55 con un haluro de trialquilsililo o con un triflato de trialquilsililo en presencia de una base.

Ejemplos no limitativos de condiciones en las que puede llevarse a cabo esta transformación pueden encontrarse en, por ejemplo, Dalla, V.; Catteau, J. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6497-6510, y los grupos trialquilsililo que pueden ser utilizados en esta reacción, así como reactivos apropiados para su introducción, son conocidos para el experto en la materia (por ejemplo ver Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-196.

60 De acuerdo con una realización preferida, el grupo trialquilsililo se selecciona del grupo formado por trimetilsililo, trietilsililo, tri-*iso*-propilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *terc*-butildimetilsililo y *terc*-butildifenilsililo; y los haluros preferidos se seleccionan de cloro y yodo.

65 Preferiblemente, el grupo trialquilsililo es *terc*-butildimetilsililo; y el triflato de trialquilsililo preferido es el trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo.

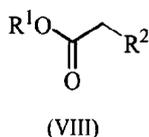
ES 2 328 214 B1

La reacción de los compuestos de fórmula (VII) puede dar lugar a dos estereoisómeros de los compuestos de fórmula (X), según estereoquímica del doble enlace en C2-C3 ((E) o (Z)). A efectos de la presente invención es irrelevante cual de los dos estereoisómeros se forme. Como se ha mencionado anteriormente, será posible invertir la estereoquímica del hidroxilo en la posición C3 (por ejemplo, en compuestos de (III) o (V)) mediante la reacción de Mitsunobu, dando acceso a cualquiera de los enantiómeros de los compuestos de fórmula (II), y por tanto a distintos estereoisómeros de compuestos de fórmula (Ia) y (Ib).

Por tanto, de acuerdo con la ruta a), los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética que comprende:

- (i) reaccionar dicho compuesto de fórmula (VII) con un haluro de trialquilsililo o con un triflato de trialquilsililo en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (X);
- (ii) reaccionar dicho compuesto de fórmula (X) con un agente epoxidante para obtener un compuesto de fórmula (XI); y
- (iii) reaccionar dicho compuesto de fórmula (XI) con un compuesto capaz de generar iones fluoruro.

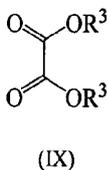
Como puede verse, en ambas rutas a) y b), el intermedio común es un compuesto de fórmula (VII). De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula (VII) se prepara haciendo reaccionar en presencia de una base un compuesto de fórmula (VIII)



en donde

R¹ y R² son como se definen anteriormente;

con un diéster de ácido oxálico de fórmula (IX)



en donde

R³ es como se define anteriormente.

De acuerdo con una realización preferida, dicha base es una base inorgánica. Ejemplos no limitativos de condiciones en las que puede llevarse a cabo esta transformación pueden encontrarse en, por ejemplo, Dubowchik, G. M.; Padilla, L.; Edinger, K.; Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4676-4684. De acuerdo con una realización preferida, dicha base es hidruro sódico.

Tal y como se menciona anteriormente, a partir de los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) mediante dihidroxilación seguida de hidrólisis del compuesto de fórmula (II) obtenido en presencia de una base y posterior acidificación. Por tanto, un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos, o mezclas de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o mezclas de sus estereoisómeros, que comprende

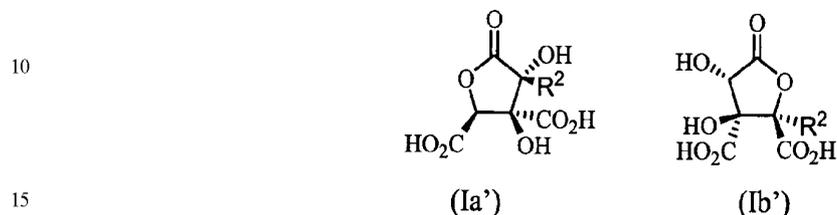
- (i) dihidroxilar el doble enlace de un compuesto de fórmula (III) para obtener un compuesto de fórmula (II), sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos;
- (ii) hidrolizar dicho compuesto de fórmula (II) en presencia de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, o de un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo; y
- (iii) acidificar el medio de reacción;

en donde los grupos R₃ y R₅ son susceptibles de ser hidrolizados en las condiciones básicas de la etapa (ii).

ES 2 328 214 B1

Como se ha descrito a lo largo del presente documento, la síntesis de los compuestos de fórmula (II), y por tanto también de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), puede ser quiral mediante la síntesis de intermedios enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos.

5 Por tanto, una realización preferida de la presente invención comprende la preparación de compuestos de fórmula (Ia') y (Ib'), o sus enantiómeros



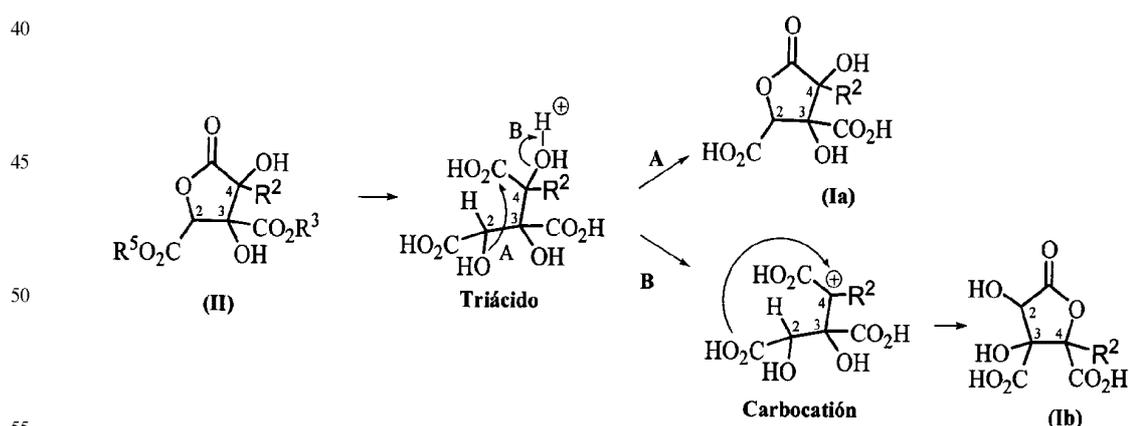
en donde

20 R^2 es tal y como se ha definido anteriormente;

a partir de compuestos de fórmula (IIIa) y (IIa), o sus enantiómeros.

Como puede observarse, la hidrólisis en medio básico y posterior acidificación (etapas (ii) y (iii)) de los compuestos de fórmula (II) implica la hidrólisis de los grupos carboxiéster de los cuales R_3 y R_5 forman parte para dar lugar a los correspondientes carboxiácidos. Por lo tanto, para llevar a cabo la transformación arriba indicada es necesario que los carboxiéster de los cuales R_3 y R_5 forman parte, sean lábiles en medio básico. Sin querer quedar sujetos a la teoría, parece que la etapa (ii) del procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (Ia) y/o (Ib) implica la formación de un triácido, cuya lactonización del hidroxilo de la posición C2 con el grupo carboxiácido de la posición C4 (ver ruta A en el esquema 2) generaría un compuesto de fórmula (Ia). Por otro lado, parece que el medio ácido empleado en la etapa (iii) debe permitir la formación de un carbocatión terciario, generado mediante la pérdida del grupo OH de la posición C4 del triéster facilitada por el medio ácido empleado (ver ruta B en el esquema 2). La posterior ciclación del grupo carboxiácido de la posición C2 con dicho carbocatión en la posición C4 generaría un compuesto de fórmula (Ib).

Esquema 2



Bases adecuadas para la hidrólisis de ésteres carboxílicos y de apertura del anillo en los compuestos de fórmula (II) (etapa (i)) son conocidas por el experto, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de bario.

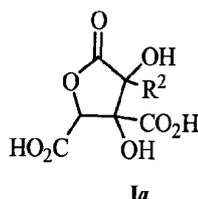
Cualquier ácido prótico permitirá el cierre del ciclo para formar las cinatrinas C_1 y C_3 (etapa (ii)), preferiblemente el ácido utilizado es ácido clorhídrico.

65 Condiciones similares para esta reacción pueden encontrarse en Cuzzupe, A. N.; Di Florio, R.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3572-3577.

ES 2 328 214 B1

Dicho procedimiento puede dar lugar a mezclas de los correspondientes compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), los cuales pueden separarse en los correspondientes compuestos esencialmente puros mediante métodos de conocimiento general común (por ejemplo, columna cromatográfica o recristalización).

5 Alternativamente, es posible obtener directamente los compuestos de fórmula (Ia) a partir de compuestos de fórmula (II) y (III) sin necesidad de formar compuestos de fórmula (Ib). Esto puede conseguirse transformándose los grupos carboxiéster de los cuales R₃ y R₅ forman parte, en grupos carboxiácido en condiciones que no den lugar a la apertura de la lactona y por tanto en condiciones que no permiten la formación del triácido antes mencionado (ver Esquema 2), origen de la formación tanto de compuestos de fórmula (Ia) como de fórmula (Ib). En consecuencia, un
10 aspecto adicional de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia)



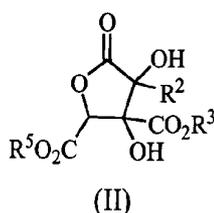
20 en donde

R² es un grupo alquilo C₁₀-C₁₅;

25 sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos,

que comprende

(i) dihidroxilar el doble enlace de un compuesto de fórmula (III), tal y como se ha definido anteriormente, para
30 obtener un compuesto de fórmula (II)



40 en donde

R², R³ y R⁵ son como se define anteriormente;

45 sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos; y

(ii) transformar en condiciones no básicas los grupos carboxiéster del anillo de lactona del compuesto de fórmula (II) para obtener los correspondientes grupos carboxiácido.

50 Condiciones bajo las cuales es posible realizar la transformación de la etapa (ii) son en general aquellas en las que es posible transformar los grupos carboxiéster de los cuales R₃ y R₅ forman parte, en grupos carboxiácido en condiciones que no den lugar a la apertura de la lactona. Grupos carboxiéster que pueden transformarse en grupos carboxiácido en condiciones no básicas (por ejemplo, por hidrogenación o en medio ácido) son conocidos para el
55 experto en la materia. Ejemplos no limitativos son ésteres derivados de p-metoxibencilo, 1-fenil-etilo, o tritilo.

De acuerdo con una realización preferida, R₃ y R₅ son grupos bencilo (-CH₂-Fenilo). La hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) en donde R₃ y R₅ son bencilo proporciona únicamente un compuesto de fórmula (Ia), sin que se obtengan cantidades significativas de compuestos de fórmula (Ib). Para condiciones análogas, ver por ejemplo
60 la transformación del compuesto 20 en el compuesto 14 en Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Barrow, J. C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 8779-8794, incorporado en su totalidad a la descripción de la presente invención. De acuerdo con otra realización preferida, es posible que los grupos R₃ y R₅ sean lábiles en medio ácido. La acidificación del medio de reacción elimina dichos grupos R₃ y R₅ para formar los correspondientes carboxiácidos, sin abrir la lactona del compuesto de fórmula (II), proporcionando por tanto un compuesto de fórmula (Ia), sin observarse formación de
65 cantidades significativas de un compuesto de fórmula (Ib). Por ejemplo, si R₃ y R₅ son *t*-butilo, es posible obtener los correspondientes carboxiácidos en medio ácido (por ejemplo, con ácido trifluoroacético) sin que se produzca una apertura del anillo. Por ejemplo, ver la transformación del compuesto 19 en el compuesto 13 en Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Barrow, J. C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 8779-8794.

ES 2 328 214 B1

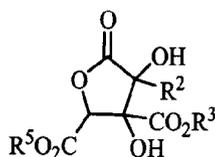
De acuerdo con una realización preferida, R² es n-dodecilo. De acuerdo con otra realización preferida, R¹ es un alquilo C₁-C₃, preferiblemente metilo. De acuerdo con otra realización preferida, R³ es un alquilo C₁-C₃, preferiblemente metilo. De acuerdo con otra realización preferida, R⁵ es un alquilo C₁-C₃, preferiblemente metilo.

5

Intermedios del procedimiento de la invención y uso de los mismos

A la luz de lo visto hasta ahora, los compuestos de fórmula (II) son intermedios en la síntesis de la presente invención. Por tanto, un aspecto adicional de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II)

10



15

en donde

20

R² se selecciona de un grupo alquilo C₁₀-C₁₅;

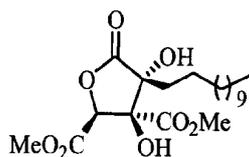
R³ y R⁵ independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido;

25

sus estereoisómeros, especialmente enantiómeros, o mezclas de los mismos;

con el proviso de que el compuesto de fórmula (II) no es

30



35

También es un aspecto de la presente invención el uso de los compuestos de fórmula (II) arriba definidos para la síntesis de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos, así como mezclas de compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o mezclas de sus estereoisómeros.

40

Otros aspectos de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (III), (V), (VI), (VII), (X), (XI) y (XIII), intermedios en la síntesis de la invención, sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos.

45

De acuerdo con una realización preferida, R² en los compuestos de fórmula (III), (V), (VI), (VII), (X), (XI) y (XIII) es n-dodecilo. De acuerdo con otra realización preferida, R¹ es metilo. De acuerdo con otra realización preferida, R³ es metilo. De acuerdo con otra realización preferida, R⁵ es metilo.

50

También es un aspecto de la presente invención el uso de los compuestos de fórmula (III), (V), (VI), (VII), (X), (XI) y (XIII) para la síntesis de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos, así como mezclas de compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o mezclas de sus estereoisómeros.

Definiciones

55

Con el fin de facilitar la comprensión de la presente invención, los significados de algunos términos y expresiones tal como se usan en el contexto de la invención se incluyen en el presente documento.

60

“Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. En cada caso se especifica el número de átomos de carbono del grupo alquilo. Por ejemplo, cuando se indica “alquilo C₁-C₄” se refiere a un grupo alquilo de uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono, es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo o n-butilo. Por ejemplo, cuando se indica “alquilo C₁₀-C₁₅” se refiere a un grupo alquilo de diez, once, doce, trece, catorce o quince átomos de carbono, tal como decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo o pentadecilo.

65

“Haluro” o “halógeno” significa -F, -Cl, -Br o -I;

Un “estereoisómero” en la presente solicitud hace referencia a compuestos formados por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables.

ES 2 328 214 B1

Se entiende por “*enantiómero*” la imagen especular de un compuesto estereoisoméricamente puro. A efectos de la invención se puede considerar un enantiómero como una mezcla de dos enantiómeros que tienen un exceso enantiomérico superior al 95%, preferiblemente superior al 98%, más preferiblemente superior al 99%, más preferiblemente superior al 99,5%.

“Bn” significa bencilo $-(\text{CH}_2)\text{-fenilo}$.

Se entiende por “*trialquilsililo*” un radical de fórmula $-\text{Si}(\text{R}')(\text{R}'')\text{R}'''$, en donde cada uno de R' , R'' y R''' se seleccionan independientemente de entre un grupo fenilo y un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. Ejemplos no limitativos de grupos trialquilsililo pueden ser trimetilsililo, trietilsililo, tri-*iso*-propilsililo; dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo.

Las referencias del presente documento a *grupos sustituidos* en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una, dos o tres posiciones disponibles por uno, dos, tres grupos adecuados, los cuales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ciano; alcanofilo, tal como un grupo alcanofilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, tal como acilo y similares; carboxamido $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$; trialquilsililo; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y alquil($\text{C}_1\text{-C}_3$)arilo tal como toloilo. Como ejemplo no limitativo, “alquilo sustituido” incluye grupos tales como cianoetilo, acetilmetilo, carboxamidometilo $(-\text{CH}_2\text{CONH}_2)$, 2-trimetilsililetilo, bencilo, difenilmetilo.

“*Arilo*” se refiere a un radical hidrocarbonado aromático $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ tal como fenilo, naftilo o antracilo.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también se refieren a aquellos que incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de esta invención.

Los siguientes ejemplos ilustran distintas realizaciones de la invención y no deben ser considerados limitativos del alcance de la misma.

Ejemplos

Materiales y métodos generales

Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de argón, excepto las indicadas en cada caso. Los disolventes empleados fueron destilados y secados bajo atmósfera de argón. Los reactivos y disolventes utilizados provienen de las casas comerciales *Aldrich*, *Fluka*, *Merck*, *Sigma*, *Acros*, *Lancaster*, *SDS o Scharlau*, y fueron purificados por procedimientos habituales cuando fue necesario. La purificación de los productos de reacción se realizó por cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash), utilizando como fase estacionaria gel de sílice *60 Merck* (con un tamaño de partícula 230-400 mesh).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C (completamente desacoplados) se realizaron a temperatura ambiente en el disolvente indicado en cada caso (CDCl_3 y CD_3OD) empleando los siguientes aparatos: *Varian Gemini-200* (200 MHz), *Varian INOVA-300* (300 MHz), *Bruker Avance-300* (300 MHz) y *Varian INOVA-400* (400 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (d, ppm), utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente: CDCl_3 , 7.26 ppm (^1H -RMN) y 77.0 ppm (^{13}C -RMN); CD_3OD , 3.31 ppm (^1H -RMN) y 49.0 ppm (^{13}C -RMN). Los espectros ^1H -RMN se describen indicando el número de protones y la multiplicidad *aparente* de cada señal. Las constantes de acoplamiento (*J*) son las *aparentes* y se expresan en Hz. Se han empleado las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), q (quintuplete) y m (multiplete).

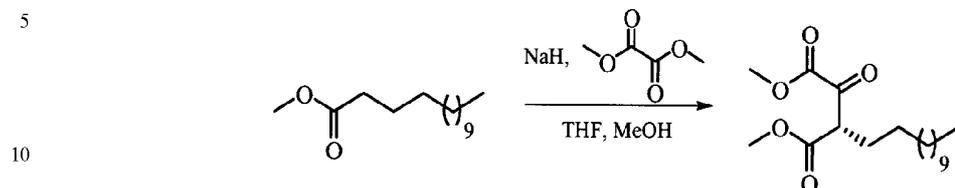
Los puntos de fusión (P.f.) se midieron en un microscopio *Kofler* marca *Reichert*. Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en los espectrofotómetros *Perkin-Elmer* modelos *681* y *FT-IR Spectrum One*. Los espectros de masas de baja resolución (*LRMS*) se registraron: (1) por inyección directa de la muestra en un espectrofotómetro *Hewlett Packard 5973 MSD* usando la técnica de ionización por impacto electrónico (*EI*); o (2) en un espectrofotómetro *Hewlett Packard LCMS 1100 MSD* (analizador cuadrupolar acoplado a un HPLC) usando la técnica de ionización química por electroespray (*API-ES*) en modos positivo o negativo. Los análisis elementales (A.E.) se efectuaron con los analizadores *Perkin-Elmer 240C* y *Heraeus CHN-O-Rapid*.

Mientras no se indique lo contrario, todos los productos mostrados en los ejemplos son racémicos (*rac*).

ES 2 328 214 B1

Ejemplo 1

Preparación de *rac*-(*S*)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo



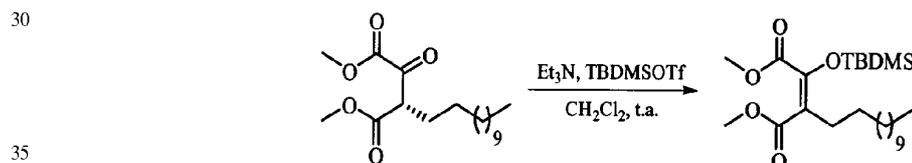
15 A una suspensión de NaH (1.08 g, 45.3 mmoles) en THF (19.5 ml) se adicionó a 0°C MeOH (0.5 ml). La mezcla se agitó hasta que alcanzó temperatura ambiente. A continuación se adicionó miristato de metilo (10 g, 41.2 mmoles) y oxalato de dimetilo (4.87 g, 41.2 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó a 0°C H₂O (19 ml) y la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de HCl 10%. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 10 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 20:1), obteniéndose (8.61 g, rto. 64%) *rac*-(*S*)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo, como un aceite transparente.

20

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 4.01 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, H-3), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 1.88 (2H, m, H-4), 1.24 (20H, m, -CH₂-), 0.86 (3H, m, -CH₃).

Ejemplo 2

Preparación de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2-pentadecenoato de metilo



40 A una disolución de *rac*-(*S*)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (0.40 g, 1.21 mmoles) y Et₃N (0.246 g, 2.43 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se adicionó a 0°C TBDMSOTf (0.386 g, 1.46 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 12:1), obteniéndose (0.39 g, rto. 73%) 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2-pentadecenoato de metilo, como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3388, 2943, 2927, 2854, 1738, 1716, 1627, 1432, 1310, 1204, 1129, 1097, 840, 811, 784 cm⁻¹.

45 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 2.29 (2H, m, -CH₂-), 1.32 (20H, m, -CH₂-), 0.94 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.87 (3H, m, -CH₃), 0.17 (6H, s, (CH₃)₂Si).

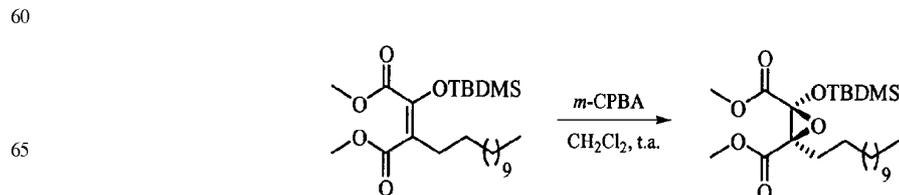
50 ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 182.3, 168.6, 165.8, 118.2, 52.2, 51.7, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.2, 26.0, 25.4, 22.6, 18.3, 14.1, -4.6.

LRMS(IE): *m/z* 442(M⁺, 0), 441(M⁺-1, 1), 427(3), 411(3), 385(100).

E.A. (C₂₄H₄₆O₅Si): Hallado: C, 65.00, H, 10.50; Calculado: C, 65.11, H, 10.47.

Ejemplo 3

Preparación de *rac*-(2*R*,3*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-epoxi-3-(metoxicarbonil)pentadecanoato de metilo



ES 2 328 214 B1

A una disolución de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2-pentadecanoato de metilo (0.20 g, 0.45 mmoles) en CH₂Cl₂ (2.5 ml) se adicionó *m*-CPBA (0.121 g, 0.70 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Pasado ese tiempo se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose (0.205 g, rto. cuantitativo) *rac*-(2*R*,3*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-epoxi-3-(metoxicarbonil)pentadecanoato de metilo, como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3389, 2952, 2928, 2856, 1758, 1462, 1440, 1401, 1362, 1307, 1255, 1199, 1165, 1100, 1004, 843, 785 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 3.76 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 2.07 (1H, m, H-4), 1.78 (1H, m, H-4), 1.46 (2H, m, H-5), 1.24 (18H, s_{Sancho} -CH₂-), 0.91 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.87 (3H, m, -CH₃), 0.20 (3H, s, (CH₃)₂Si), 0.15 (3H, s, (CH₃)₂Si).

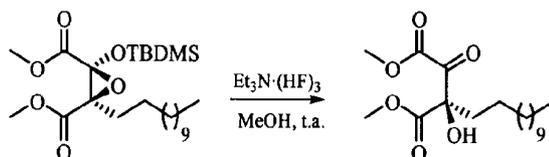
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 168.1, 166.4, 82.0, 68.0, 52.8, 52.4, 31.8, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 28.1, 25.3, 24.4, 22.6, 17.9, 14.0, -4.0, -4.6.

LRMS(IE): m/z 458(M⁺, 0), 443(2), 427(0), 401(66), 399(9), 341(10), 313(3), 281(2), 233(100).

E.A. (C₂₄H₄₆O₆Si): Hallado: C, 63.00, H, 10.00; Calculado: C, 62.84, H, 10.11.

Ejemplo 4

Preparación de *rac*-(*R*)-3-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo



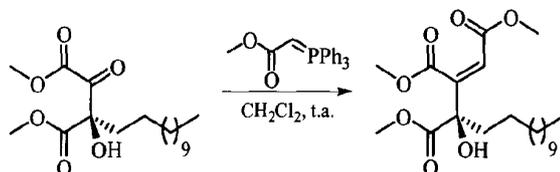
A una disolución de *rac*-(2*R*,3*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-epoxi-3-(metoxicarbonil)pentadecanoato de metilo (0.10 g, 0.218 mmoles) en MeOH (2 ml) se adicionó Et₃N·(HF)₃ (0.010 g, 0.065 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt, y la mezcla se lavó con H₂O (2 × 3 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto, *rac*-(*R*)-3-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo, se utilizó en el siguiente paso sin purificar.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 3.87 (3H, s, -OCH₃), 3.84 (3H, s, -OCH₃), 1.95 (2H, m, H-4), 1.24 (20H, s_{Sancho}, -CH₂-), 0.87 (3H, t, *J* = 6.5 Hz, -CH₃).

LRMS(IE): m/z 345(M⁺+1, 0), 313(1), 286(0), 257(14), 225(0), 197(100).

Ejemplo 5

Preparación de *rac*-(2*Z*,4*R*)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-hexadecenoato de metilo



A una disolución de *rac*-(*R*)-3-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (0.09 g, 0.261 mmoles), obtenido previamente, en CH₂Cl₂ (3 ml) se adicionó [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano (0.218 g, 0.653 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado ese tiempo se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 7:1), obteniéndose (0.05 g, rto. 48%) *rac*-(2*Z*,4*R*)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-hexadecenoato de metilo como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3494, 2925, 2854, 1733, 1646, 1436, 1349, 1256, 1199, 1168, 1019 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 6.26 (1H, s, H-2), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 3.67 (1H, s, -OH), 1.91 (2H, m, -CH₂-), 2.43 (2H, m, -CH₂-), 1.22 (18H, m, -CH₂-), 0.85 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, -CH₃).

ES 2 328 214 B1

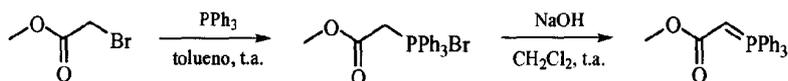
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 173.0, 166.8, 164.9, 151.0, 120.3, 77.7, 53.6, 52.4, 52.0, 37.5, 31.8, 31.5, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 23.1, 22.6, 14.0.

LRMS(IE): *m/z* 401(M⁺+1, 3), 383(1), 369(8), 341(28), 309(100), 249(18), 197(18).

E.A. (C₂₁H₃₆O₇): Hallado: C, 63.00, H, 9.00; Calculado: C, 62.98, H, 9.06.

Ejemplo 6

Preparación de [(metoxicarbonil)metilén]trifenilfosforano



A una disolución de PPh₃ (9.52 g, 36.3 mmoles, 1.05 eq.) en tolueno (20 ml) se adicionó bromoacetato de metilo (5.3 g 34.6 mmoles, 1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se fue formando una suspensión, que se filtró a vacío y se lavó con tolueno (3 × 10 ml). El producto, bromuro de [(metoxicarbonil)metil]trifenilfosfonio, fue utilizado en el siguiente paso sin purificar.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 8.00-7.60 (15H, m, Ar-H), 5.62 (1H, d, *J*_{P,H} = 15.5 Hz, H-1), 3.61 (3H, s, -OCH₃).

A una disolución de bromuro de [(metoxicarbonil)metil]trifenilfosfonio (14.3 g, 34.6 mmoles, 1 eq.), obtenido previamente, en CH₂Cl₂ (90 ml) se adicionó a temperatura ambiente una disolución acuosa de NaOH 1.15 N (60 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (10.5 g, rto. 90%) [(metoxicarbonil)metilén]trifenilfosforano como un sólido blanco.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 7.61 (15H, m, Ar-H), 5.62 (1H, m, H-1), 3.50 (3H, s, -OCH₃).

Ejemplo 7

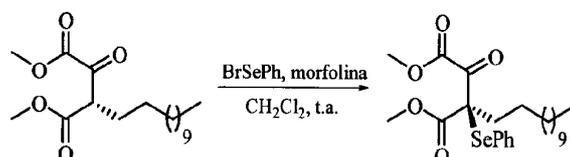
Preparación de *rac*-(*R*)-3-(fenilselenil)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo

Método A



A una suspensión de NaH (0.482 g, 20.09 mmoles) en THF (34 ml) se adicionó una disolución de *rac*-(*S*)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (6 g, 18.26 mmoles) en THF (17 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el desprendimiento de H₂ (10 minutos). A continuación la mezcla se enfrió a 0°C y se adicionó una disolución de BrSePh (4.74 g, 20.09 mmoles) en THF (17 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se adicionó H₂O (50 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 30 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose (5.63 g, rto. 65%) *rac*-(*R*)-3-(fenilselenil)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo, como un aceite de color marrón.

Método B



ES 2 328 214 B1

A una disolución de BrSePh (0.300 g, 1.27 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 ml) se adicionó lentamente morfolina (0.221 g, 2.54 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se adicionó una disolución de *rac*-(*S*)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (0.417 g, 1.27 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, tiempo durante el cual va apareciendo un sólido en suspensión. Pasado ese tiempo el sólido se filtró a vacío sobre *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose (0.368 g, rto. 60%) *rac*-(*R*)-3-(fenilselenil)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo, como un aceite de color marrón.

IR (NaCl): ν 3057, 2925, 2854, 1736, 1713, 1577, 1438, 1299, 1232, 1129, 1064, 1020, 999, 743, 692 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 7.36 (5H, m, Ar-H), 3.95 (3H, s, -OCH₃), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 1.70 (2H, m, -CH₂-), 1.43-1.24 (20H, m, -CH₂-), 0.88 (3H, m, -CH₃).

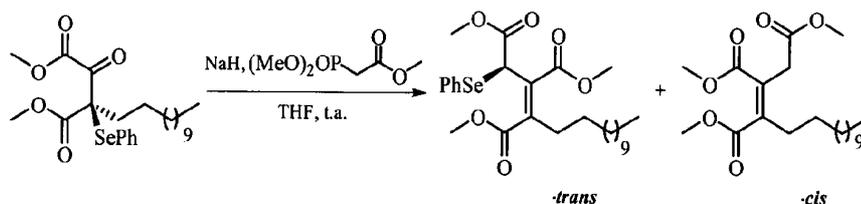
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃). δ 179.6, 168.3, 161.2, 137.8, 130.1, 129.3, 129.0, 124.6, 64.9, 53.3, 53.2, 31.6, 30.7, 29.2, 29.0, 27.0, 25.4, 24.6, 24.3, 22.5, 22.2, 20.8, 14.0.

LRMS(IE): m/z 484(M⁺+1, 96), 426(3), 397(100), 365(60), 337(50), 269(14), 235(12), 157(55).

E.A. (C₂₄H₃₆O₅Se): Hallado: C, 59.70, H, 7.30; Calculado: C, 59.62, H, 7.50.

Ejemplo 8

Reacción de *rac*-(*R*)-3-(fenilselenil)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo con (dimetoxifosforil)acetato de metilo



A una suspensión de NaH (0.307 g, 12.8 mmoles) en THF (91 ml) se adicionó una disolución de (dimetoxifosforil)acetato de metilo (2.33 g, 12.8 mmoles) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el desprendimiento de H₂ (10 minutos). A continuación se adicionó una disolución de *rac*-(*R*)-3-(fenilselenil)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (5.63 g, 11.64 mmoles) en THF (8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 15:1), obteniéndose (4.53 g, rto. 72%) una mezcla en proporción 5:2 de *rac*-(*E,R*)-2-(fenilselenil)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-hexadecenoato de metilo (*trans*, 51%) y (*Z*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-hexadecenoato de metilo (*cis*, 21%), como un aceite de color marrón.

IR (NaCl): ν 2925, 2854, 1733, 1632, 1577, 1458, 1435, 1313, 1268, 1199, 1158, 1125, 1075, 1001, 742, 693 cm⁻¹.

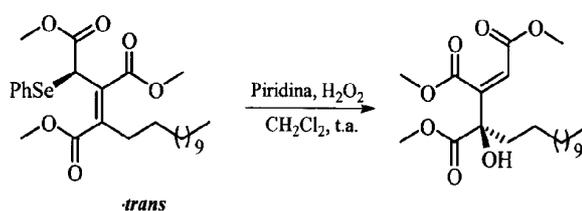
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 7.39 (5H, m, Ar-H *trans*), 4.64 (1H, s, H-2 *trans*), 3.71 (3H, s, -OCH₃ *cis*), 3.69 (3H, s, -OCH₃ *trans*), 3.68 (3H, s, -OCH₃ *trans*), 3.67 (3H, s, -OCH₃ *trans*), 3.65 (3H, s, -OCH₃ *cis*), 3.61 (3H, s, -OCH₃ *cis*), 3.33 (2H, s, H-2 *cis*), 2.23 (2H, m, H-5 *cis*), 1.83 (2H, m, H-5 *trans*), 1.13 (20H, m, -CH₂- *trans*, *cis*), 1.17 (20H, m, -CH₂- *trans*, *cis*), 0.79 (3H, m, -CH₃ *trans*), 0.76 (3H, m, -CH₃ *cis*).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃). δ 169.9, 169.0, 166.2, 146.1, 143.1, 136.1, 129.8, 129.0, 128.8, 125.2, 52.9, 52.2, 52.1, 43.2, 33.5, 31.7, 31.2, 30.4, 29.4, 29.4, 29.3, 29.1, 29.1, 29.0, 27.3, 22.5, 20.8, 14.0, 13.9.

LRMS(IE): m/z 540(M⁺+1, 6), 508(33), 383(12), 351(100), 291(8), 197(25).

Ejemplo 9

Preparación de *rac*-(*Z,R*)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-hexadecenoato de metilo



ES 2 328 214 B1

A una disolución de *rac*-(*E,R*)-2-(fenilselenil)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-hexadecenoato de metilo (*trans*) (4.53 g, 8.39 mmoles) y piridina (1.32 g, 16.79 mmoles) en CH₂Cl₂ (70 ml) se adicionó una disolución acuosa de H₂O₂ 33% (5.99 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt (30 ml), y se adicionó H₂O (30 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 10 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose (2.2 g, rto. 65%) *rac*-(*Z,R*)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-hexadecenoato de metilo como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3494, 2925, 2854, 1733, 1646, 1436, 1349, 1256, 1199, 1168, 1019 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 6.26 (1H, s, H-2), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 3.67 (1H, s, -OH), 1.91 (2H, m, -CH₂-), 2.43 (2H, m, -CH₂-), 1.22 (18H, m, -CH₂-), 0.85 (3H, t, *J*= 6.8 Hz, -CH₃).

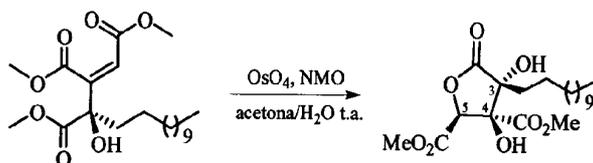
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 173.0, 166.8, 164.9, 151.0, 120.3, 77.7, 53.6, 52.4, 52.0, 37.5, 31.8, 31.5, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 23.1, 22.6, 14.0.

LRMS(IE): *m/z* 401(M⁺+1, 3), 383(1), 369(8), 341(28), 309(100), 249(18), 197(18).

E.A. (C₂₁H₃₆O₇): Hallado: C, 63.00, H, 9.00; Calculado: C, 62.98, H, 9.06.

Ejemplo 10

Preparación de *rac*-(3R,4S,5S)-3,4-dihidroxi-3-dodecil-4,5-bis(metoxicarbonil)tetrahidro-2-furanona (IV)



A una disolución de *rac*-(*Z,R*)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-hexadecenoato de metilo (1 g, 2.50 mmoles) en una mezcla acetona/H₂O 5:1 (10.2 ml) se adicionó NMO (1.21 g, 9.99 mmoles) y OsO₄ (2.5% en *tert*-BuOH, 0.019 g, 0.075 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Pasado ese tiempo se adicionó una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (0.2 ml). La mezcla se filtró a través de gel de sílice con MeOH y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 3:1), obteniéndose (0.670 g, rto. 67%) *rac*-(3R,4S,5S)-3,4-dihidroxi-3-dodecil-4,5-bis(metoxicarbonil)tetrahidro-2-furanona (IV) como un sólido blanco.

Pf.: 74-76°C

IR (KBr): ν 3400, 3339, 2956, 2918, 2851, 1785, 1775, 1714, 1467, 1445, 1364, 1307, 1226, 1155, 1133, 1061 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 5.21 (1H, s, H-5), 3.87 (3H, s, -OCH₃), 3.78 (3H, s, -OCH₃), 3.56 (1H, s_{ancho}, -OH), 2.90 (1H, s_{ancho}, -OH), 1.80 (2H, m, H-6), 1.21 (20H, s_{ancho}, -CH₂-), 0.83 (3H, m, -CH₃).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆). δ 6.74 (1H, s, -OH), 6.41 (1H, s, -OH), 5.50 (1H, s, H-5), 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.65 (3H, s, -OCH₃), 1.68 (2H, m, H-6), 1.39 (2H, m, H-7), 1.23 (18H, s_{ancho}, -CH₂-), 0.84 (3H, m, -CH₃).

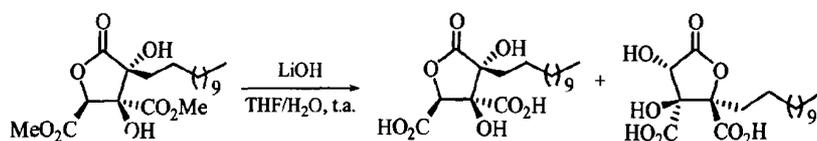
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃). δ 173.9, 170.6, 166.4, 81.0, 78.5, 54.0, 52.7, 31.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.2, 22.5, 21.5, 13.9.

LRMS(IE): *m/z* 402(M⁺, 0), 315(2), 285(2), 234(2), 216(0), 197(11), 160(30), 101(100).

E.A. (C₂₀H₃₄O₈): Hallado: C, 59.70, H, 8.50; Calculado: C, 59.68, H, 8.51.

Ejemplo 11

Reacción de *rac*-(3R,4S,5S)-3,4-dihidroxi-3-dodecil-4,5-bis(metoxicarbonil)tetrahidro-2-furanona con LiOH/HCl



ES 2 328 214 B1

A una disolución de *rac*-(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihidroxi-3-dodecil-4,5-bis(metoxicarbonil)tetrahydro-2-furanona (IV) (0.050 g, 0.12 inmoles) en THF (5 ml) se adicionó una disolución acuosa de LiOH 1N (0.104 g, 2.48 inmoles, 2.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con AcOEt (2 × 2 ml), se trató con una disolución acuosa de HCl 10% (hasta pH ácido) y se extrajo con AcOEt (3 × 3 ml). Los extractos se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (0.026 g, rto. 56%) una mezcla en proporción 1:1 de *rac*-(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihidroxi-3-dodecil-4,5-dicarboxitetrahydro-2-furanona (Cinatrina C₃) y *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-dodecil-4,5-dicarboxitetrahydro-2-furanona (Cinatrina C₁) como un sólido blanco.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD). δ 5.39 (1H, s, H-5, Cinatrina C₃), 4.70 (1H, s, H-3 Cinatrina C₁), 2.16 (1H, m, H-6 Cinatrina C₁), 1.82 (2H, m, H-6 Cinatrina C₃) 1.68 (1H, m, H-6 Cinatrina C₁), 1.50 (1H, m, H-7 Cinatrina C₁), 1.46 (2H, m, H-7 Cinatrina C₃), 1.36 (1H, m, H-7 Cinatrina C₁), 1.29 (18H, s_{ancho} -CH₂- Cinatrina C₃, Cinatrina C₁), 0.88 (3H, m, -CH₃ Cinatrina C₃, Cinatrina C₁).

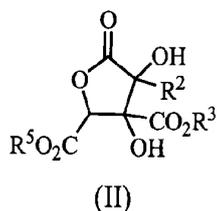
¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD). Cinatrina C₃: δ 176.8, 172.6, 170.3, 82.1, 81.2, 80.8, 33.2, 32.1, 31.4, 30.8, 30.7, 30.5, 30.4, 23.6, 22.6, 14.5; Cinatrina C₁: δ 175.8, 172.0, 88.6, 85.7, 74.8, 33.4, 32.3, 31.6, 30.5, 30.4, 30.3, 30.1, 23.8, 22.4, 14.3.

LRMS(IE): *m/z* 374(M⁺, 0), 355(1), 331(1), 297(3), 267(3), 249(3), 207(5), 197(93), 57(100).

ES 2 328 214 B1

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (II)

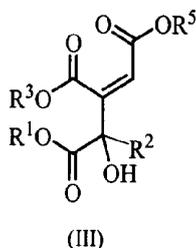


15 en donde

R² es un grupo alquilo C₁₀-C₁₅; y

20 R³ y R⁵ independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido; sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos;

procedimiento que comprende dihidroxilar el doble enlace de un compuesto de fórmula (III)

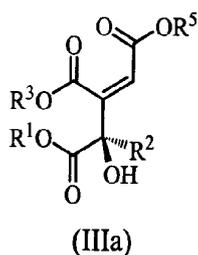


35 en donde

R², R³ y R⁵ tienen el significado previamente mencionado; y

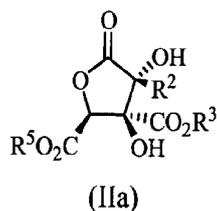
40 R¹ se selecciona de un grupo alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (IIIa), o sus enantiómeros



55 en donde R¹, R², R³ y R⁵ son tal y como se definen en la reivindicación 1;

y el compuesto de fórmula (II) obtenido es un compuesto de fórmula (IIa), o sus enantiómeros



en donde R², R³ y R⁵ son tal y como se definen en la reivindicación 1.

ES 2 328 214 B1

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dihidroxilación se realiza en presencia de tetróxido de osmio/*N*-óxido-*N*-metilmorfolina o permanganato potásico.

5 4. Un compuesto de fórmula (III)



en donde

20 R^1 , R^3 y R^5 independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C_1 - C_{20} sustituido o no sustituido; y

R^2 se selecciona de un grupo alquilo C_{10} - C_{15} ;

25 sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos.

25

5. Procedimiento para la síntesis de un compuesto de de fórmula (III)



40 en donde

R^1 , R^3 y R^5 independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C_1 - C_{20} sustituido o no sustituido; y

45 R^2 es un grupo alquilo C_{10} - C_{15} ;

que comprende

50

(a) reaccionar un compuesto de fórmula (V)



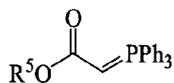
en donde

65 R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente;

ES 2 328 214 B1

en presencia de un compuesto de fórmula (XII)

5



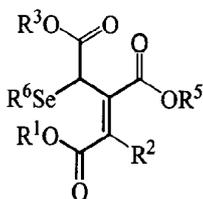
(XII)

10 en donde

R⁵ es como se define anteriormente; o

15 (b) oxidar con un peróxido o con periodato de sodio un compuesto de fórmula (VI)

20



25

(VI)

en donde

30

R¹, R², R³ y R⁵ son como se definen anteriormente; y

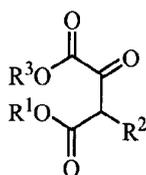
R⁶ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁-C₃ y fenilo.

35

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula (VI) se prepara

(i) haciendo reaccionar en presencia de una base un compuesto de fórmula (VII)

40



45

(VII)

en donde

50

R¹, R² y R³ se definen como en la reivindicación 5;

con un compuesto de fórmula (XV)

55



(XV)

60

en donde

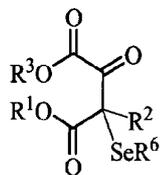
R⁶ se define como en la reivindicación 5; y

65

X es un halógeno seleccionado de Cl y Br;

ES 2 328 214 B1

para obtener un compuesto de fórmula (XIII)

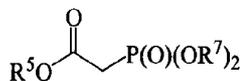


(XIII)

en donde

15 R^1 , R^2 , R^3 y R^6 se definen como en la reivindicación 5; y

(ii) haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (XIII) en presencia de una base con un fosfonato de fórmula (XIV)



(XIV)

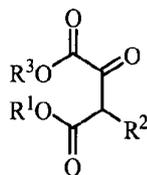
en donde

30 R^5 se define como en la reivindicación 5; y

R^7 es un grupo alquilo C_1 - C_3 .

7. Procedimiento según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula (V) se prepara

35 (i) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII)

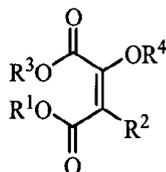


(VII)

en donde

50 R^1 , R^2 y R^3 se definen como en la reivindicación 5;

con un haluro de trialquilsililo o con un triflato de trialquilsililo en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (X)



(X)

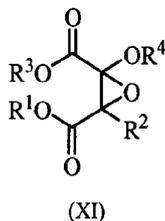
en donde

65 R^1 , R^2 y R^3 se definen como en la reivindicación 5; y

ES 2 328 214 B1

R⁴ es un grupo trialquilsililo;

(ii) haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (X) con un agente epoxidante para obtener un compuesto de fórmula (XI)



en donde

R¹, R² y R³ se definen como en la reivindicación 5; y

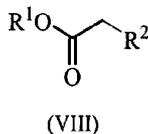
R⁴ es como se define anteriormente; y

(iii) haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (XI) con un compuesto capaz de generar iones fluoruro.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en donde dicho agente epoxidante se selecciona del grupo formado por ácido 3-cloroperoxibenzoico, 2-sulfoniloxaziridinas y el complejo HOF·CH₃CN.

9. Procedimiento según la reivindicación 7, en donde la epoxidación es asimétrica.

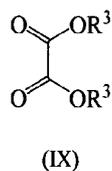
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en donde el compuesto de fórmula (VII) se prepara haciendo reaccionar en presencia de una base un compuesto de fórmula (VIII)



en donde

R¹ y R² se definen como en la reivindicación 6;

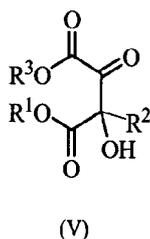
con un diéster de ácido oxálico de fórmula (IX)



en donde

R³ se define como en la reivindicación 6.

11. Un compuesto de fórmula (V)



en donde

ES 2 328 214 B1

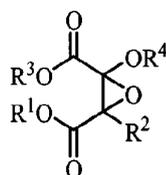
R¹ y R³ independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido; y

R² se selecciona de un grupo alquilo C₁₀-C₁₅;

5 sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos.

12. Un compuesto de fórmula (XI)

10



15

(XI)

en donde

20

R¹ y R³ independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido;

R² se selecciona de un grupo alquilo C₁₀-C₁₅; y

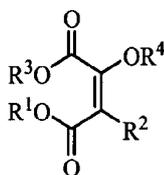
25

R⁴ es un grupo trialquilsililo;

sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos.

13. Un compuesto de fórmula (X)

30



35

(X)

en donde

40

R¹ y R³ independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido;

45

R² se selecciona de un grupo alquilo C₁₀-C₁₅; y

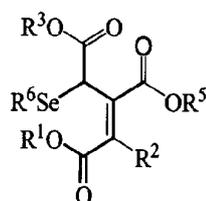
R⁴ es un grupo trialquilsililo

sus estereoisómeros o mezclas de los mismos.

50

14. Un compuesto de fórmula (VI)

55



60

(VI)

en donde

65

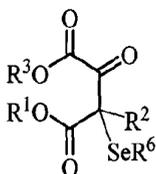
R¹, R³ y R⁵ independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido;

ES 2 328 214 B1

R² se selecciona de un grupo alquilo C₁₀-C₁₅; y

R⁶ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁-C₃ y fenilo; sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos.

5 15. Un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

en donde

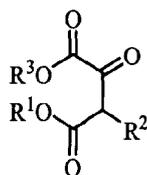
R¹ y R³ independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido;

R² se selecciona de un grupo alquilo C₁₀-C₁₅; y

R⁶ está seleccionado del grupo formado por alquilo C₁-C₃ y fenilo;

25 sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos.

16. Compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en donde

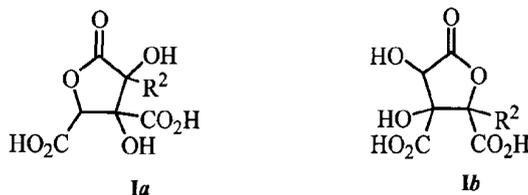
R¹ y R³ independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido; y

R² se selecciona de un grupo alquilo C₁₀-C₁₅;

45 sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos.

17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en donde R¹ = R³ = Me y R² = n-dodecilo.

18. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (Ia) y/o (Ib)



Ia

Ib

en donde

R² es un grupo alquilo C₁₀-C₁₅;

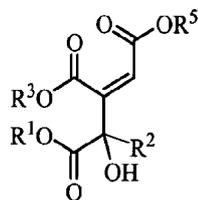
65 sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos, o mezclas de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o mezclas de sus estereoisómeros,

que comprende

ES 2 328 214 B1

(i) dihidroxilar el doble enlace de un compuesto de fórmula (III)

5



10

(III)

15

en donde

R^1 se selecciona de un grupo alquilo C_1 - C_{20} sustituido o no sustituido;

20

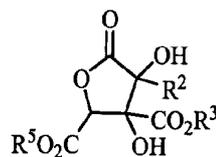
R^2 es como se define anteriormente; y

R^3 y R^5 independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C_1 - C_{20} sustituido o no sustituido;

25

para obtener un compuesto de fórmula (II)

30



35

(II)

en donde

40

R^2 , R^3 y R^5 son como se define anteriormente;

sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos;

(ii) hidrolizar dicho compuesto de fórmula (II) en presencia de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, o de un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo; y

45

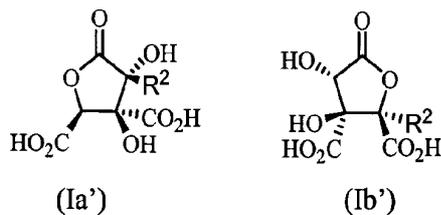
(iii) acidificar el medio de reacción;

en donde los grupos R_3 y R_5 son lábiles en las condiciones básicas de la etapa (ii).

50

19. Procedimiento según la reivindicación 18, para la preparación de compuestos de fórmula (Ia') y (Ib'), o sus enantiómeros

55



60

(Ia')

(Ib')

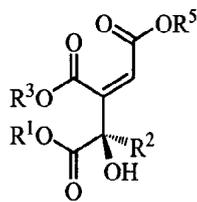
65

en donde

R^2 es tal y como se define en la reivindicación 18;

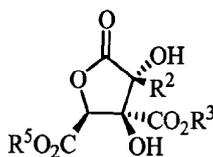
ES 2 328 214 B1

el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (IIIa), o sus enantiómeros



(IIIa)

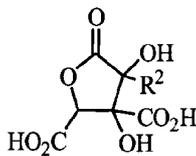
15 en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son tal y como se definen en la reivindicación 18; y el compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (IIa), o sus enantiómeros



(IIa)

en donde R^2 , R^3 y R^5 son tal y como se definen en la reivindicación 18.

20. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia)



Ia

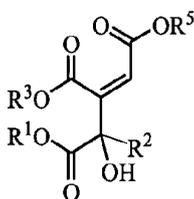
40 en donde

R^2 es un grupo alquilo C_{10} - C_{15} ;

45 sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos,

que comprende

(i) dihidroxilar el doble enlace de un compuesto de fórmula (III)



(III)

60 en donde

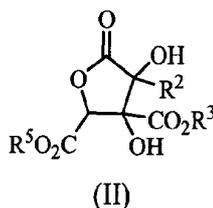
R^1 se selecciona de un grupo alquilo C_1 - C_{20} sustituido o no sustituido;

65 R^2 es como se define anteriormente; y

R^3 y R^5 independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C_1 - C_{20} sustituido o no sustituido;

ES 2 328 214 B1

para obtener un compuesto de fórmula (II)



en donde

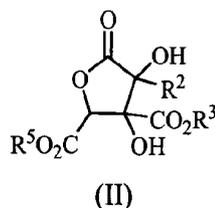
15 R^2 , R^3 y R^5 son como se define anteriormente;

sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos; y

(ii) transformar en condiciones no básicas los grupos carboxiéster del anillo de lactona del compuesto de fórmula

20 (II) para obtener los correspondientes grupos carboxiácido.

21. Un compuesto de fórmula (II)



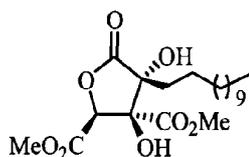
en donde

35 R^2 se selecciona de un grupo alquilo C_{10} - C_{15} ;

R^3 y R^5 independientemente se seleccionan de un grupo alquilo C_1 - C_{20} sustituido o no sustituido;

40 sus estereoisómeros, especialmente enantiómeros, o mezclas de los mismos;

con el proviso de que el compuesto de fórmula (II) no es



22. Uso de un compuesto de fórmula (II) tal y como se define en la reivindicación 21 para la síntesis de compuestos de fórmula (Ia) y/o (Ib), sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos, así como mezclas de compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o mezclas de sus estereoisómeros.

55 23. Uso de al menos un compuesto de fórmula (III), (V), (VI), (VII), (X), (XI) y (XIII) tal y como se definen en las reivindicaciones anteriores para la síntesis de compuestos de fórmula (Ia) y/o (Ib), sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos, así como mezclas de compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o mezclas de sus estereoisómeros.

60

65

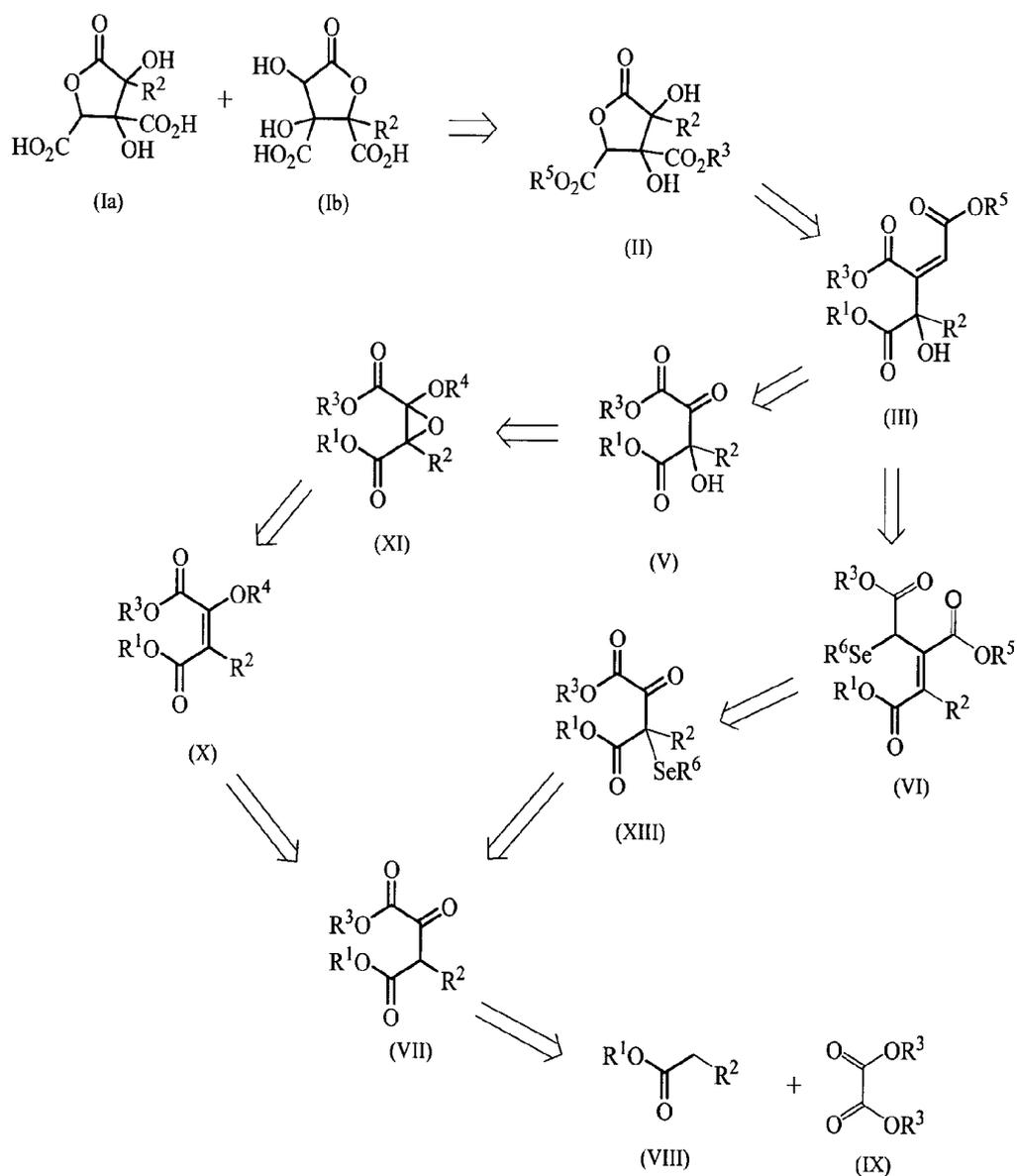


Figura 1



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 328 214

② Nº de solicitud: 200801305

② Fecha de presentación de la solicitud: 06.05.2008

③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X		SCHREIBER, J. "Contribution a la préparation des esters a-alcoyloxalacétiques". Bulletin de la Societe Chimique de France, 1952, páginas 61-64. Ver página 62, tabla II.	16
A		EVANS, D. A. et al. "Aldol Reactions of Ketal-Protected Tartrate Ester Anolates. Asymmetric Syntheses and Absolute Stereochemical assignments of Phospholipase A2 Inhibitors Cinatrin C1 and C3". Tetrahedron, 1997, Volumen 53, Número 26, página 8779-8794. Ver resumen, página 8781, esquema IV.	1-23
A		CUZZUPE, A. N. et al. "Enantiospecific synthesis of the phospholipase A2 inhibitors (-)-cinatrin C1 and (+)-cinatrin C3". Organic and Biomolecular Chemistry, 2003, Volumen 1, páginas 3572-3577. Ver resumen, esquemas 2, 4, 5 y 6.	1-23
A		BOIVIN, S. et al. "Synthesis and Reactivity of b-Phenylselanyl a-oxoesters". Tetrahedron, 1997, Volumen 53, Número 49, páginas 16767-16782. Ver página 16770, esquema 4, figuras 2 y 6; página 16772, esquema 6, compuesto 9.	4,5,14,15
A		LOWINGER, T. B. et al. "The Total Síntesis of (+)K252a". Tetrahedron Letters, Volumen 36, Número 46, páginas 8383-8386. Ver página 8384, esquema 2, compuesto 12.	11
A		PUJOL, B. et al. "Preparation of 1-Methoxycarbonyl-1-t-Butyldimethylsilyloxy Epoxides. Their Transformation into 3-Hydroxy 2-Acetal-Esters and certain 3-Hydroxy 2-Keto-esters". Tetrahedron Letters, 1992, Volumen 33, Número 11, páginas 1447-1450. Ver página 1447, esquema, compuesto 3.	12

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 24.07.2009	Examinador N. Martín Laso	Página 1/5
------------------------------------------------	------------------------------	---------------



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 328 214

⑫ Nº de solicitud: 200801305

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 06.05.2008

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	DALLA, V. & CATTEAU, J. P. "Chemocontrolled Reduction of a-Keto Esters by Hydrides: a Possible Solution for Selective Reduction of the Ester Function". Tetrahedron, 1999, Volumen 55, páginas 6497-6510. Ver página 6499, tabla 1; página 6501, tabla 3.	13
A	TANAKA, K. et al. "Cinatrins, a novel family of phospholipase A2 inhibitors". The Journal of Antibiotics, 1992, Volumen 45, páginas 50-55. Ver pagina 53, figura 4, compuesto 5b.	21

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

24.07.2009

Examinador

N. Martín Laso

Página

2/5

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 307/33 (2006.01)

C07C 69/604 (2006.01)

C07D 303/48 (2006.01)

C07C 69/60 (2006.01)

C07C 391/00 (2006.01)

C07C 69/40 (2006.01)

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

C07D, C07C

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, NPL, XPESP, BIOSIS, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 24.07.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-15, 17-23	SÍ
	Reivindicaciones 16	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-15, 17-23	SÍ
	Reivindicaciones 16	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	Bulletin de la Societe Chimique de France, 1952, páginas 61-64.	1952

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 procedimientos de síntesis de cinatrinas de fórmula II, la o Ib, a intermedios de dichas síntesis y al uso de dichos intermedios en la síntesis de cinatrinas de fórmula II, la o Ib.

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986).

La reivindicación 16 se refiere a un compuesto general de fórmula VII con estructura de cetoéster.

El documento D01 divulga un cetoéster acorde con la fórmula VII donde R1=R3=etilo y R2=n-dodecilo (página 62, tabla II).

Las características de la reivindicación 16 se encuentran recogidas en el documento D01, por lo tanto el objeto de la invención definido en dicha reivindicación carece de novedad.

Sin embargo, no se han encontrado en el estado de la técnica documentos que, solos o en combinación, revelen ni contengan sugerencia alguna que dirijan al experto en la materia hacia procedimientos para la síntesis de cinatrinas de fórmula II, la o Ib que utilizan compuestos intermedios de fórmula III, al no estar dichos compuestos divulgados en el estado de la técnica.

No se han encontrado documentos que divulguen o dirijan al experto en la materia hacia compuestos generales de fórmula II, III, V, VI, X, XI, XIII o VII donde R1=R2=Me, ni hacia su uso en la síntesis de los compuestos generales de fórmula la o Ib.

Por lo tanto, el objeto de la invención definido en la reivindicaciones 1-15, 17-23 es nuevo y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).