



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 893**

21 Número de solicitud: 200801304

51 Int. Cl.:

C07C 59/42 (2006.01)

C07C 57/02 (2006.01)

C07C 69/732 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **06.05.2008**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
18.11.2009

71 Solicitante/s:
**Consejo Superior de Investigaciones Científicas
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES**

72 Inventor/es: **Noheda Marín, Pedro;
Lozano Gordillo, Luis Miguel y
Maroto Quintana, Sergio**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácido Oregánico.**

57 Resumen:

Procedimiento para la preparación de ácido Oregánico.
La presente invención se dirige a un procedimiento para la obtención de ácido Oregánico y derivados del mismo, a los compuestos intermedios de esta síntesis y al uso de estos compuestos en la preparación del ácido Oregánico y derivados del mismo.

ES 2 328 893 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de ácido Oregánico.

5 **Campo de la invención**

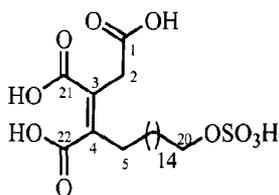
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de ácido Oregánico y derivados del mismo, a los compuestos intermedios de la síntesis y al uso de estos compuestos en la preparación del ácido Oregánico y sus derivados.

10

Estado de la técnica

El compuesto (Z)-3,4-dicarboxi-20-sulfooxi-3-icosenoico, también conocido como ácido Oregánico, de fórmula 1-Z

15



20

1-Z

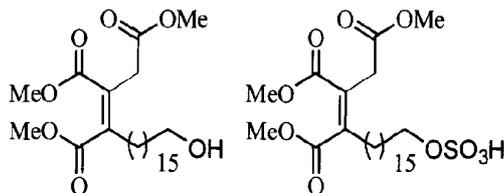
25

es un producto natural que pertenece a la familia de los alquil citratos y que presenta actividad inhibidora de la Ras FTasa. La inhibición del proceso de farnesilación de las proteínas Ras se considera como un mecanismo efectivo para controlar el crecimiento de tumores promovidos por proteínas Ras mutadas, ya que dicha inhibición impide que las proteínas Ras mutadas se introduzcan en la membrana celular y sean activadas, no pudiendo llevar a cabo su acción biológica. Para un estudio de la actividad biológica del ácido Oregánico ver: Silverman, K. C.; Jayasuriya, H.; Cascales, C.; Vilella, D.; Bills, G. F.; Jenkins, R. G.; Singh, S. B.; Lingham, R. B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, 232, 478-481.

30

El ácido Oregánico fue aislado por el grupo del Dr. Jayasuriya en el año 1996 de un hongo endófito no identificado (MF 6046), aislado de hojas vivas de *Berberis oregana* (Berberidaceae) en Lord Ellis Summit, Humboldt Co. California, EEUU. Con objeto de elucidar la estructura del ácido Oregánico se preparó el derivado de éster trimetilado y sus correspondiente derivado desulfatado.

40

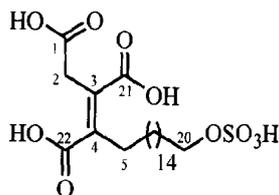


45

Sin embargo, a la hora de elucidar su estructura, se le asignó incorrectamente la isomería E (ver Jayasuriya, H.; Bills, G. F.; Cascales, C.; Zink, D. L.; Goetz, M. A.; Jenkins, R. G.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2081-2084)

50

55



60

1-E (isomería incorrecta)

Posteriormente, el grupo del Dr. Gibbs representó el ácido Oregánico con una geometría Z (correcta) en el doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 (Gibbs, R. A.; Zahn, T. J.; Sebolt-Leopold, J. S. *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 1437-1465). No obstante, no se aportaron datos que justificaran la corrección de la asignación configuracional.

65

ES 2 328 893 A1

Hasta el momento no se ha descrito ninguna síntesis total del ácido Oregánico. En este contexto, sería conveniente proporcionar un procedimiento de obtención de ácido Oregánico, el cual preferiblemente reuniera las siguientes características:

- 5 - utilizase pocos grupos protectores;
- sustratos de partida comerciales, asequibles y baratos;
- un número de etapas razonable;
- 10 - procedimientos experimentales no sofisticados; o
- un buen rendimiento final.

15 **Breve descripción de la invención**

Los autores de la invención han elaborado la primera síntesis total descrita hasta la fecha del ácido Oregánico y derivados del mismo. Dicha síntesis utiliza sustratos de partida sencillos, implica un número de etapas razonable, necesita de pocos grupos protectores y no comprende transformaciones complejas. Por tanto, permite obtener el ácido

20 Oregánico con buen rendimiento, y siguiendo condiciones que harían posible la síntesis a gran escala y en poco tiempo.

Por tanto, un primer aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (VIII), intermedio del ácido oregánico y sus derivados, que ya comprende el esqueleto final de la molécula, que comprende someter a una reacción de hidrogenación un compuesto de fórmula (VI) o (VII); o deproteger el grupo

25 trialkilsililo de un compuesto de fórmula (XVI).

Aspectos adicionales de la invención son dichos compuestos de fórmula (VI), (VII) y (XVI), sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos, intermedios de la síntesis, y procedimientos para su obtención.

30 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula (I), sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos, a partir de compuestos de fórmula (VI), (VII) o (XVI), sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos a través de compuestos de fórmula (VIII), sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos.

35 Aspectos adicionales la invención se refieren a compuestos de fórmula (I), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (XV), (XVI) y (XVIII) definidos en el presente documento.

Otro aspecto de la invención se corresponde con el uso de al menos un compuesto seleccionado entre los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVIII) y (XXIV), sus estereoisómeros, o mezclas de los mismos, para la síntesis de compuestos de fórmula (I), sus estereoisómeros, o

40 mezclas de los mismos.

Descripción detallada de la invención

45 *Definiciones*

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 a continuación en el presente documento.

50 “*Alquilo*” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada 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, n-butilo, sec-butilo o tert-butilo.

55 “*Arilo*” se refiere a un sustituyente aromático, preferiblemente C₆-C₁₈, más preferiblemente C₆-C₁₄, más preferiblemente C₆-C₁₀, que comprende un anillo aromático sencillo o múltiples anillos fusionados en los que al menos uno de ellos es aromático. Grupos arilo preferidos son fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.

60 “*Halógeno*” significa -F, -Cl, -Br o -I.

Se entiende por “*trialkilsililo*” un radical de fórmula -Si(R')(R'')R''', en donde cada uno de R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de entre un grupo fenilo y un grupo alquilo C₁-C₆. Ejemplos no limitativos de grupos trialkilsililo pueden ser trimetilsililo, trietilsililo, tri-*iso*-propilsililo; dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo.

65

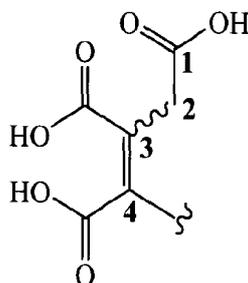
“Bn” significa bencilo (-(CH₂)-fenilo).

ES 2 328 893 A1

“Grupo saliente” es un átomo o grupo de átomos que activa el carbono al que están unidos frente a un reactivo nucleófilo, de forma que dicho nucleófilo, o parte de dicho nucleófilo, queda unido a la molécula y el grupo saliente se desprende de la misma. Grupos salientes son conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, OTs (tosilo), OMs (mesilo) o halógeno.

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; alcanóilo, tal como un grupo alcanóilo C₁-C₆, tal como acilo y similares; carboxamido (-C(=O)NH₂); trialquilsililo. Como ejemplo no limitativo, “alquilo sustituido” incluye grupos tales como cianoetilo, acetilmetilo, carboxamidometilo (-CH₂CONH₂), 2-trimetilsililetilo.

A lo largo de la presente invención, cuando se mencionen posiciones de los distintos compuestos, la numeración seguida es la siguiente:



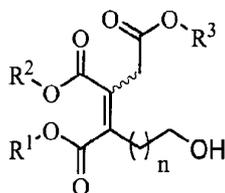
La cadena unida al carbono de la posición 4 se denominará “cadena lateral”. Tal y como se discutirá más adelante, todos los compuestos de la presente invención que contienen un doble enlace entre las posiciones C3-C4 pueden presentar dicho doble enlace con configuración *Z*, con configuración *E* o bien pueden encontrarse como mezclas de isómeros *Z/E*. La presente invención abarca dichos estereoisómeros o mezclas de los mismos, todos ellos útiles en la síntesis de compuestos de fórmula (I). Uno de los sustituyentes de dicho doble enlace unido mediante un enlace “ondulado” , para resaltar esta posibilidad.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también se refiere a 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 ¹³C o ¹⁴C, están dentro del alcance de esta invención.

Los productos de reacción obtenidos pueden purificarse, si se desea, mediante métodos convencionales, tales como cristalización, cromatografía y trituración.

Síntesis

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (VIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos



(VIII)

en donde

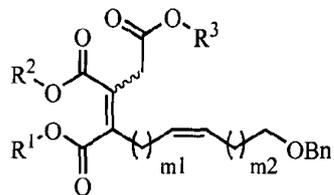
R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₂₀, sustituido o no sustituido; y

n es un número entero entre 2 y 20;

ES 2 328 893 A1

caracterizado porque comprende al menos una de las siguientes etapas (a), (b) o (c)

(a) someter un compuesto de fórmula (VI), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, a una reacción de hidrogenación



(VI)

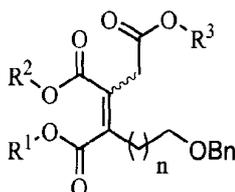
en donde

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

m_1 es un número entero que se selecciona entre 1, 2, 3, 4 y 5; y

m_2 es un número entero entre 0 y 13;

(b) someter un compuesto de fórmula (VII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, a una reacción de hidrogenación



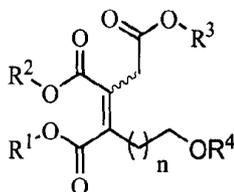
(VII)

en donde

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

o

(c) eliminar el grupo trialquilsililo de un compuesto de fórmula (XVI), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos



(XVI)

en donde

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

R^4 es un grupo trialquilsililo.

ES 2 328 893 A1

En una realización preferida se adiciona un catalizador metálico sobre una disolución de un triéster de fórmula (VI) o (VII) en un disolvente adecuado, como por ejemplo 1,4-dioxano. Preferiblemente, el disolvente se encuentra desgasificado mediante paso de una corriente de un gas inerte. La suspensión así preparada se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante un tiempo de entre 10 y 210 minutos, preferiblemente entre 20 y 150 minutos, más preferiblemente entre 25 y 80 minutos.

Las condiciones bajo las cuales se realizan las reacciones de hidrogenación heterogéneas son conocidas para el experto en la materia. Para una revisión sobre reacciones de hidrogenación heterogénea véase por ejemplo: Nishimura, S. *Heterogenous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, 2001. Se utilizan diversos catalizadores metálicos, en los que el metal se selecciona entre platino, paladio, rodio o rutenio. Algunos catalizadores de la reacción de hidrogenación comerciales útiles para los propósitos de la presente invención son, por ejemplo, Ni (Ra), Pd/C, Rh(Al₂O₃). Entre éstos, el catalizador preferido es Pd/C.

Como puede comprobarse, en el caso de los compuestos de fórmula (VI) de esta forma es posible reducir el doble enlace de la cadena lateral frente al doble enlace conjugado existente entre los carbonos C3-C4, y la liberación del grupo hidroxilo terminal de la cadena lateral. En el caso de los compuestos de fórmula (VII) basta con liberar el hidroxilo terminal de la cadena lateral. Alternativamente, es posible reducir únicamente el doble de la cadena lateral en un compuesto de fórmula (VI) para obtener un compuesto de fórmula (VII), el cual se puede reducir, en el mismo medio de reacción o tras aislamiento, en un compuesto de fórmula (VIII). Es decir, la reducción de los compuestos de fórmula (VI) a los compuestos de fórmula (VIII) puede realizarse en una única etapa, o en dos etapas a través de un compuesto de fórmula (VII).

Por ejemplo, condiciones en las cuales el compuesto de fórmula (VI) se encuentra relativamente diluido en el medio de reacción (0,02-1,5M), preferiblemente 0,07-1,5M, y se utiliza Pd/C de una concentración de entre el 3 y el 7%, preferiblemente del 5% favorecen la obtención directamente de un alcohol de fórmula (VIII) como único producto. Realizaciones preferidas para la obtención directa de compuestos de fórmula (VIII) también son aquellas en donde se añaden entre 0,01-0,1 equivalentes, preferiblemente 0,04-0,06 equivalentes, de Pd/C. De acuerdo con otra realización preferida, el disolvente es 1,4-dioxano. Preferiblemente, el tiempo de reacción es de entre 50 y 70 minutos.

Condiciones preferidas para la obtención de un compuesto de fórmula (VII) a partir de compuestos de fórmula (VI) son aquellas en las que la concentración del compuesto de fórmula (VI) en el medio de reacción y la concentración del Pd/C es ligeramente más elevada. Así por ejemplo, de acuerdo con una realización preferida la concentración del compuesto de fórmula (VI) en el medio de reacción es superior a 0,15M, preferiblemente de 0,16-0,25M, más preferiblemente aproximadamente 0,2M, y se utiliza Pd/C de una concentración de entre el 8 y el 12%, preferiblemente del 10%. Realizaciones preferidas para la obtención de compuestos de fórmula (VII) también son aquellas en donde se añaden entre 0,01-0,1 equivalentes, preferiblemente 0,04-0,06 equivalentes, de Pd/C. De acuerdo con otra realización preferida, el disolvente es 1,4-dioxano. Preferiblemente, el tiempo de reacción es de entre 10 y 50 minutos, preferiblemente de entre 20 y 40 minutos, más preferiblemente aproximadamente 30 minutos.

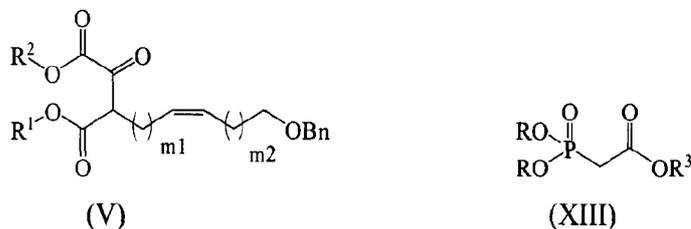
Como puede observarse, la opción (c) comprende la eliminación del grupo trialquilsililo, es decir, la transformación de R⁴ en un hidrógeno, de un compuesto de fórmula (XVI). Dicha transformación se entiende normalmente como una desprotección y se puede realizar bajo distintas condiciones (ver por ejemplo, Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2000. pp.: 187-230). Según una realización preferente, el grupo trialquilsililo se elimina de un compuesto de fórmula (XVI) para dar lugar a un compuesto de fórmula (VIII) en medio ácido diluido, como, por ejemplo HCl al 1%.

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de (VI), (VII), o (XVI) tal y como se definen arriba, precursores inmediatos de los compuestos de fórmula (VIII). De acuerdo con una realización preferida, en los compuestos de fórmula (VII) o (XVI) n es un número enteros entre 8 y 20, preferiblemente entre 12 y 17, más preferiblemente entre 13 y 16, más preferiblemente n es 15. De acuerdo con una realización preferida, en los compuestos de fórmula (VI) m1 es un número entero que se selecciona de 2, 3 ó 4, preferiblemente m1 es 3. De acuerdo con una realización preferida, m2 es un número entero que se selecciona de entre 5-12, preferiblemente 8-12, más preferiblemente m2 es 10.

Dichos grupos R¹, R² y R³ actúan como grupos protectores de los grupos ácido de los compuestos de fórmula (I) y, como se ve más adelante, se eliminan en las últimas etapas de las síntesis. Por lo tanto, cualquier grupo protector alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, ortogonal al resto de grupos protectores utilizados en la síntesis (por ejemplo, bencilo y trialquilsililo) es útil para los propósitos de la presente invención. Preferiblemente cada uno de R¹, R² y R³ se selecciona independientemente de un grupo alquilo C₁-C₄, preferiblemente C₁₋₃, más preferiblemente, R¹, R² y R³ son grupos metilo.

ES 2 328 893 A1

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (VI). Dicho compuesto de fórmula (VI), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un fosfonato de fórmula (XIII) en presencia de una base:



en donde

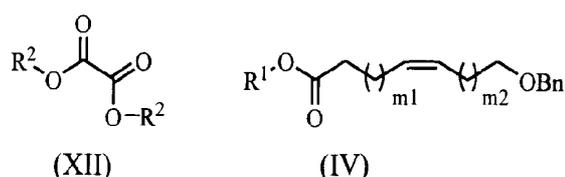
R¹ se selecciona de un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido; y

R se selecciona entre alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido por uno o más átomos de halógeno, bencilo, fenilo y toliolo.

Este tipo de reacciones son conocidas en el estado de la técnica y admiten cierta variabilidad en sus condiciones (por ejemplo, ver Wittig ver: Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927). De manera preferible el fosfonato se encuentra en exceso con respecto al compuesto de fórmula (V), más preferiblemente en una proporción entre 1,5 a 3 equivalentes, aún más preferible en una proporción de 2,2 equivalentes. Como se ha mencionado, esta transformación además necesita la presencia de una base, como por ejemplo bases de litio, como por ejemplo *n*-BuLi, *t*-BuLi, *s*-BuLi, LDA, LiHMDS; bases de sodio, como por ejemplo NaH, NaHMDS; o bases de potasio, como por ejemplo KHMDS, *t*-BuOK. Preferentemente, la base es NaH. La cantidad de base depende de la cantidad de fosfonato utilizada. Así, de forma preferible la base se encuentra en exceso con respecto al compuesto de fórmula (V), más preferiblemente en una proporción entre 1,5-3. En una realización preferente, la reacción se realiza utilizando como disolvente THF a temperatura ambiente.

En función de las condiciones de reacción y los sustituyentes concretos, la reacción conduce a mezclas de los isómeros geométricos C3-C4 del compuesto (VI) en distinta proporción. Ambos isómeros están dentro del alcance de la presente invención, y permiten la síntesis del ácido oregánico y sus derivados, tal y como se discute más adelante.

Un compuesto de fórmula (V) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un oxalato de fórmula (XII) en presencia de una base:



en donde

R¹ y R² se seleccionan independientemente de un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido;

m₁ es un número entero que se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

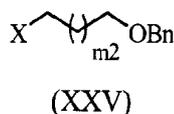
m₂ es un número entero entre 0 y 13.

Como se ha mencionado, esta transformación además necesita la presencia de una base, como por ejemplo bases de litio, como por ejemplo *n*-BuLi, *t*-BuLi, *s*-BuLi, LDA, LiHMDS; bases de sodio, como por ejemplo NaH, NaHMDS; o bases de potasio, como por ejemplo KHMDS, *t*-BuOK. Preferentemente, la base es NaH.

Según una realización preferente la reacción se realiza convenientemente en una mezcla de MeOH/THF, empleando una temperatura de unos 70°C.

ES 2 328 893 A1

(ii) reaccionar dicho compuesto de fórmula (XXII) con un agente halogenante para obtener un compuesto de fórmula (XXV)



10 en donde

m2 es un número entero entre 0 y 13; y

X es un átomo de halógeno;

15

y

(iii) reaccionar dicho compuesto de fórmula (XXV) en presencia de un triarilfosforo de fórmula PAR_3 para obtener dicho compuesto de fórmula (XI).

20

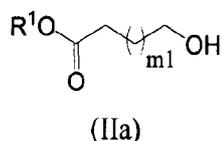
De acuerdo a una realización particular, el compuesto de fórmula (XXI) es 1,12-dodecanodiol. Preferiblemente, la desprotonación de éste con una base, como por ejemplo NaH, seguido de tratamiento con un agente bencilante, como por ejemplo BnBr, conduce al 12-benciloxi-1-dodecanol (6). A continuación en el compuesto (6) se sustituye el alcohol por un halógeno. De manera preferente, el halógeno es bromo. Esta reacción de bromación puede ser llevada a cabo en presencia de PPh_3 y CBr_4 .

25

Preferentemente, el compuesto halogenado de fórmula (X) es transformado en un compuesto de fórmula (XI) por tratamiento con trifetilfosfina.

30

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse mediante la oxidación de alcoholes de fórmula (IIa)



40 en donde

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

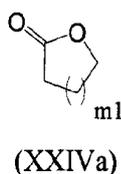
m1 es un número entero que se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

45

Agentes oxidantes para la transformación de alcoholes en aldehídos son conocidos por el experto en la materia (Larock, R. C. *Comprehensive Organic transformations*; John Wiley & Sons: New York, 1999, pp.: 1234-1249). De acuerdo con una realización preferida, dicho agente oxidante se selecciona del grupo que consiste en PCC (clorocromato de piridinio), MnO_2 , y $DMSO/(COCl)_2/Et_3N$, preferiblemente PCC.

50

Dichos compuestos de fórmula (IIa) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXIVa)



60

en donde

m1 es un número entero que se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

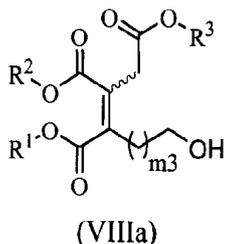
65

de acuerdo con el procedimiento descrito en Bosone, E.; Farina, P.; Guazzi, G.; Innocenti, S.; Marotta, V. *Synthesis* **1983**, 942-944, en presencia de un alcohol de fórmula R^1OH , en donde R^1 tiene el significado antes indicado. Preferiblemente, R^1 es metilo.

ES 2 328 893 A1

De acuerdo a una realización particular, el tratamiento de ϵ -caprolactona (compuesto de fórmula (XXIVa) en donde m_1 es 3) en medio ácido utilizando como disolvente un alcohol de fórmula R^1OH , preferiblemente en donde R^1 es un alquilo C_1-C_3 , más preferiblemente metanol, conduce a la formación del correspondiente compuesto de fórmula (IIa), en el que el sustituyente R^1 se corresponde con el resto del alcohol utilizado como disolvente. Este alcohol de fórmula (IIa) da lugar al correspondiente compuesto de fórmula (III) mediante reacción de oxidación. Preferentemente, el reactivo oxidante es PCC.

Alternativamente, la cadena lateral de un compuesto de fórmula (VIII) se puede elongar para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII) con una cadena más larga. De acuerdo con una realización preferida, en el procedimiento de la invención el compuesto de fórmula (VIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, es un compuesto de fórmula (VIIIa), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos,



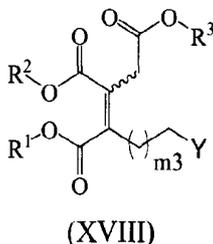
en donde

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_{20} , sustituido o no sustituido; y

m_3 es un número entero entre 2 y 18;

adicionalmente comprende las siguientes etapas

(i) activar como grupo saliente el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (VIIIa), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, para formar un compuesto de fórmula (XVIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos

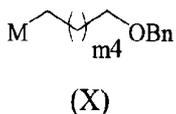


en donde

m_3 , R^1 , R^2 y R^3 son tal y como se definen anteriormente; e

Y se selecciona entre $-OSO_3H$, OMs , $-OTs$, I y Br;

(ii) reaccionar dicho compuesto de fórmula (XVIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, con un compuesto de fórmula (X)



en donde

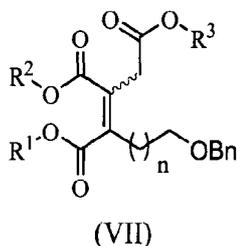
M es un metal; y

m_4 es un número entero entre 0 y 18; y

se cumple la relación $m_3 + m_4 + 2 = n$;

ES 2 328 893 A1

para obtener un compuesto de fórmula (VII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos



en donde

15 n, R¹, R² y R³ son tal y como se definen anteriormente,

y

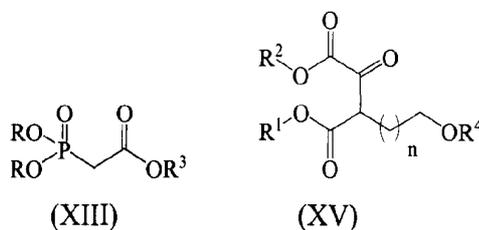
20 (iii) someter dicho compuesto de fórmula (VII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, a una reacción de hidrogenación.

En el contexto de la presente invención, grupos salientes preferidos son aquellos activos frente a reactivos organometálicos (grupos nucleófilos) empleados en la formación de enlaces carbono-carbono, preferentemente reactivos de Grignard transmetalados o no con Zn, Al, o Cu. Grupos salientes preferidos son -OTs, -I, -Br, Cl, -SO₃H. En una realización preferente el grupo saliente se selecciona entre Br y OTs.

En una realización preferente, el grupo hidroxilo se activa como el correspondiente tosilato (OTs) en presencia de una base, como por ejemplo piridina.

30 Según otra realización preferente, el tratamiento de un compuesto de fórmula (VIII) con CBr₄ y PPh₃ da lugar al compuesto de fórmula (XVIII) en el que Y es Br.

Los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XV) con un fosfonato de fórmula (XIII) en presencia de una base



en donde

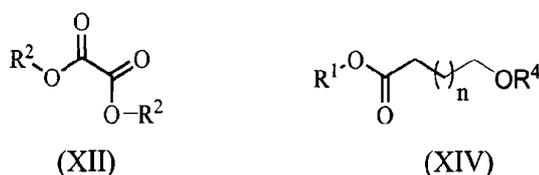
R se selecciona entre alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido por uno o más átomos de halógeno, bencilo, fenilo y toliilo; y

50 R³ se selecciona de un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido; y

n, R¹, R² y R⁴ son tal y como se definen anteriormente.

55 Las reacciones de los compuestos de fórmula (V) o (XV) con los fosfonatos de fórmula (XIII) pueden dar lugar a mezclas de isómeros Z(cis)/E(trans) que pueden separarse, someterse a la siguiente etapa como mezcla o enriquecerse en isómero Z(cis) de acuerdo con el procedimiento descrito más abajo.

A su vez los compuestos de fórmula (XV) pueden obtenerse haciendo reaccionar un oxalato de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIV)



ES 2 328 893 A1

en donde

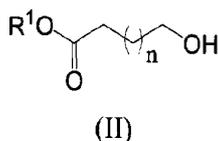
R² se selecciona de un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido; y

5 n, R¹ y R⁴ son tal y como se definen anteriormente.

Como puede verse, el procedimiento seguido para la síntesis de los compuestos de fórmula (XIV) y (XV) es análogo al utilizado para sintetizar los compuestos de fórmula (V) y (VI), y las condiciones pueden ser las mismas o similares.

Según una realización particular, un compuesto de fórmula (XIV) se prepara mediante tratamiento de un alcohol de fórmula (II) con una base y un agente sililante

15



20

en donde

R¹ y n son tal y como se han definido anteriormente.

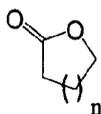
25

Ejemplos no limitativos de condiciones en las que puede llevarse a cabo esta transformación de protección del grupo hidroxilo 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 y eliminación, 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).

De acuerdo a una realización particular, la base utilizada es imidazol y el agente sililante es TBDMSCl.

De acuerdo con otra realización particular, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIV) en presencia de un alcohol de fórmula R¹OH, en donde R¹ y n son como se definen anteriormente

40



45

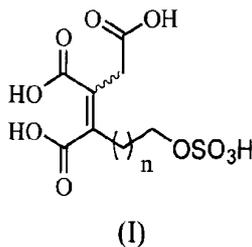
(XXIV).

Como puede verse, el procedimiento seguido para la síntesis de los compuestos de fórmula (II) es análogo al utilizado para sintetizar los compuestos de fórmula (IIa), y las condiciones pueden ser las mismas o similares.

50

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (I),

55



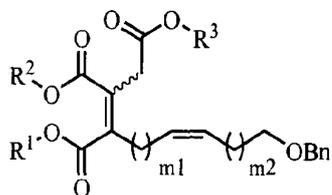
65

en donde n es un número entero entre 2 y 20;

ES 2 328 893 A1

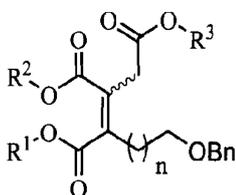
sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, caracterizado porque comprende al menos una de las siguientes etapas (ai), (aii) o (aiii)

(ai) someter un compuesto de fórmula (VI), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, a una hidrogenación



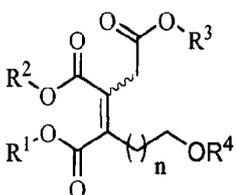
o

(aii) someter un compuesto de fórmula (VII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, a una hidrogenación



o

(aiii) eliminar el grupo trialquilsililo de un compuesto de fórmula (XVI), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos



en donde

n es un número entero entre 2 y 20;

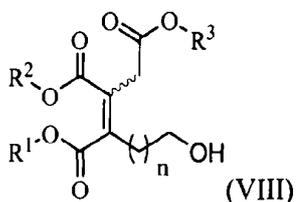
R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido;

m₁ es un número entero que se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

m₂ es un número entero entre 0 y 13; y

R⁴ es un grupo trialquilsililo;

para obtener un compuesto de fórmula (VIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos



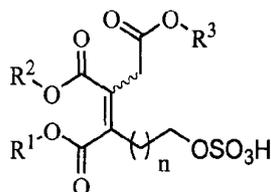
en donde

n, R¹, R² y R³ son tal y como se han definido anteriormente;

5 y adicionalmente comprende

(b) reaccionar dicho compuesto de fórmula (VIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, con un agente sulfatante para dar un compuesto de fórmula (IX), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos

10



15

(IX)

20

en donde

n, R¹, R² y R³ son tal y como se definen anteriormente;

25

e

(c) hidrolizar los grupos éster de dicho compuesto de fórmula (IX), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, para proporcionar los correspondientes grupos ácido.

30

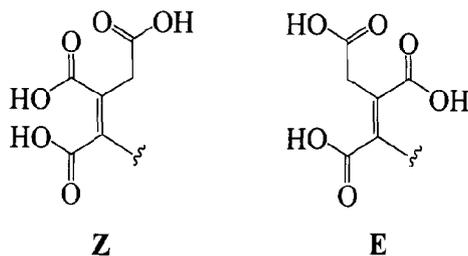
Diversos agentes sulfatantes son conocidos para el experto en la materia. Los más comunes son SO₃ y HSO₃Cl. De manera preferible el agente sulfatante es el complejo SO₃·piridina.

35 La hidrólisis de grupos éster para proporcionar los correspondientes grupos ácido es conocida por experto en la materia (ver por ejemplo, Kocienski, P. J. Protecting Groups; Thieme: Stuttgart, 2000. pp.: 393-425). En este caso serían condiciones inertes al doble enlace C3-C4 y al grupo sulfato presentes en los compuestos de fórmula (IX). Condiciones no limitativas para los propósitos de la presente invención son, preferiblemente, aquellas en las que la hidrólisis de los compuestos de fórmula (IX) se realiza en presencia de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo en presencia de LiOH, NaOH, Ba(OH)₂, o en presencia de Na₂S.

40

Como se ha señalado anteriormente, ambos estereoisómeros C3-C4 de los compuestos descritos en la presente invención, así como la mezcla de los mismos están incluidos dentro de la presente invención.

45



50

Z

E

55

Por ejemplo, la reducción de un compuesto de fórmula (VI)-Z conduce a productos de configuración Z y la reducción de un compuesto de fórmula (VI)-E conduce a productos de configuración Z.

60 Sin embargo, es posible transformar el isómero E (trans) en el isómero Z (cis) en el correspondiente isómero Z (cis) o enriquecer en el isómero Z (cis) una mezcla de isómeros Z (cis)/E (trans), mediante exposición a un medio básico. Por tanto, de acuerdo con una realización preferida el procedimiento de la invención comprende la obtención de un compuesto de fórmula cis-(I), cis-(VI), cis-(VII), cis-(VIII), cis-(VIIIa), cis-(IX), cis-(XVI), cis-(XVIa) o cis-(XVIII) o el enriquecimiento en el isómero cis- de una mezcla de isómeros cis y trans de un compuesto de fórmula (I), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (XVI), (XVIa) o (XVIII), mediante la exposición a un medio básico de un compuesto de fórmula trans-(I), trans-(VI), trans-(VII), trans-(VIII), trans-(VIIIa), trans-(IX), trans-(XVI), trans-(XVIa) o trans-(XVIII), o una mezcla de isómeros cis y trans de un compuesto de fórmula (I), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (XVI), (XVIa) o (XVIII). De acuerdo con una realización preferida, el procedimiento de la invención comprende transformar

65

ES 2 328 893 A1

un compuesto de fórmula trans -(VI), trans -(VII), trans -(IX) y/o trans -(XVI) en el correspondiente compuesto de fórmula trans -(VI), trans -(VII), trans -(IX) y/o trans -(XVI), o en mezclas de los correspondientes isómeros cis/trans. Preferiblemente, dicho medio básico comprende SO_3 piridina.

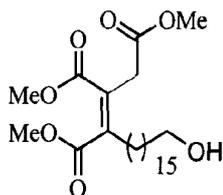
5 *Compuestos*

Como ya se ha indicado anteriormente, aspectos adicionales de la presente invención son compuestos de fórmula (IV), (V), (VI), (VII), (XV), (XVI) y (XVIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, tal y como se han definido anteriormente.

10

Otro aspecto adicional es un compuesto de fórmula (VIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, tal y como se han definido anteriormente con la excepción de un compuesto de fórmula

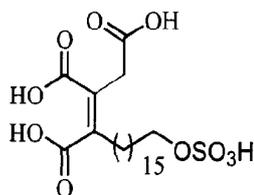
15



20

Otro aspecto adicional es un compuesto de fórmula (I), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, tal y como se han definido anteriormente, excepto

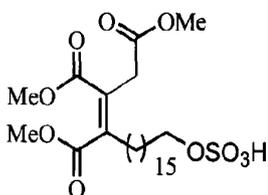
25



30

Otro aspecto adicional es un compuesto de fórmula (IX), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, tal y como se han definido anteriormente, excepto

35

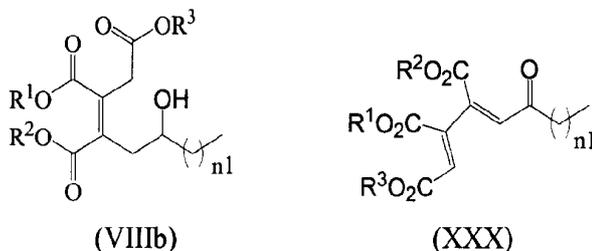


40

45 *Compuestos de fórmula (VIIIb)*

Un aspecto adicional de la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VIIIb), que comprende reaccionar un compuesto de fórmula (XXX) con un hidruro, preferiblemente NaBH_4 (ver Burke, S.D.; Danheiser, R.L. *Handbook of Reagents for Organic Síntesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 394-400).

50



60

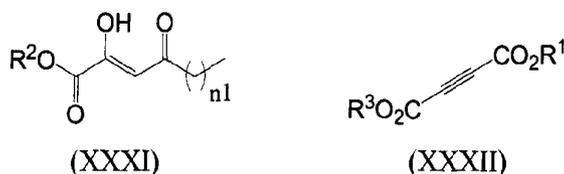
En donde

65 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1 - C_{20} , sustituido o no sustituido; y

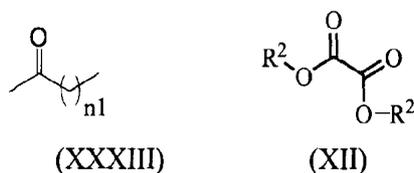
n_1 es un número entero entre 1 y 16, preferiblemente entre 3 y 12, más preferiblemente entre 5 y 10, más preferiblemente 8;

ES 2 328 893 A1

De acuerdo con una realización preferida, dicho compuesto de fórmula (XXX) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXI) con un compuesto de fórmula (XXXII) en presencia de un compuesto de fórmula PAr_3 , preferiblemente trifenilfosfina, en donde cada uno de los grupos Ar se selecciona independientemente de un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, y en donde n, R^1 , R^2 y R^3 son tal y como se han definido anteriormente. Para ver un ejemplo no limitativo de condiciones para la preparación de compuestos de fórmula (XXX), ver Yavari, I.; Samzadeh-Kermani, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6343-6344.



De acuerdo con otra realización preferida, dicho compuesto de fórmula (XXXI) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXIII) con un oxalato de fórmula (XII) en presencia de una base, en donde n1 y R^2 son tal y como se han definido anteriormente.



La obtención de los compuestos de fórmula (XXXI) puede realizarse bajo las condiciones descritas en Seki, K.; Isegawa, J.; Fukuda, M.; Ohki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1568-1577; o Ashton, W. T.; Doss, G. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 307-311, los cuales se incorporan por referencia en su totalidad.

En definitiva este procedimiento permite obtener en pocas etapas y alto rendimiento los derivados del ácido oregánico de fórmula (VIIIb) a partir de materiales de partida comerciales (compuestos de fórmula (XXXIII) y (XII)).

Ejemplos

Materiales y métodos

Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de argón, excepto las indicadas en cada caso. 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 [Armarego, W. L.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996] cuando fue necesario.

Los disolventes empleados fueron destilados y secados bajo atmósfera de argón. El dioxano se desgasificó pasando una corriente de argón antes de ser utilizado.

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) y como fase móvil disolventes previamente destilados. El eluyente empleado se indica en cada caso y las proporciones de la mezcla de disolventes utilizadas son siempre volumen/volumen.

El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en placa fina (TLC), empleando cromatofolios de gel de sílice 60 F_{254} comercializados por Merck. El revelado de las placas se realizó empleando vapores de yodo, disolución de 2,4-dinitrofenilhidracina al 2% en EtOH (con un 0.04% en volumen de H_2SO_4 97%), disolución de ácido fosfomolibdico al 10% en EtOH y visor de luz UV (254 y 366 nm).

El procedimiento general empleado para crear la atmósfera de H_2 necesaria para llevar a cabo las reacciones de hidrogenación consistió en: tras hacer vacío en el matraz de reacción, se conectó una corriente de H_2 . El proceso vacío/ H_2 se repitió dos veces, y finalmente se conectaron dos globos rellenos de H_2 .

Las reacciones en condiciones de alta presión se llevaron a cabo en viales de vidrio de la marca Kimble.

ES 2 328 893 A1

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 (δ , 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 puntos de fusión (P.f.) se midieron en un microscopio *Kofler* marca *Reichert*.

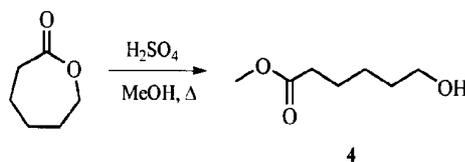
Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en los espectrofotómetros *Perkin-Elmer* modelos *681* y *FT-IR Spectrum One*, y las frecuencias (ν) de los máximos de absorción se expresan en cm^{-1} . Las muestras se analizaron como películas entre cristales de NaCl o en pastillas de KBr .

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*) con una energía de ionización de 70 eV; 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, aplicando un voltaje capilar de 4000 V, una temperatura de secado de 330°C y usando como portador una mezcla [1:1] $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ con 1% AcOH . Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (m/z) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto al pico base (100%). El pico molecular se especifica como M^+ .

Los análisis elementales (A.E.) se efectuaron con los analizadores *Perkin-Elmer 240C* y *Heraeus CHN-O-Rapid*. Los datos calculados y observados se expresan en tantos por ciento.

Ejemplo 1

Preparación de 6-hidroxihexanoato de metilo (4)

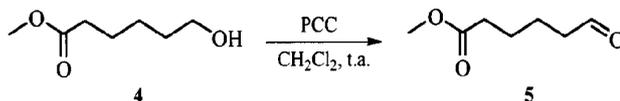


A una disolución de H_2SO_4 97% (2.5 ml) en MeOH (25 ml) se adicionó una disolución de ϵ -caprolactona (25 g, 220 mmoles) en MeOH (25 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Pasado ese tiempo, la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de NaOH 10% (17.5 ml) y se extrajo con AcOEt (3×25 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (32 g, rto. cuantitativo) 6-hidroxihexanoato de metilo (4), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificar.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3). δ 3.55 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.53 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, H-6), 2.22 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-2), 1.62-1.23 (6H, m, $-\text{CH}_2-$).

Ejemplo 2

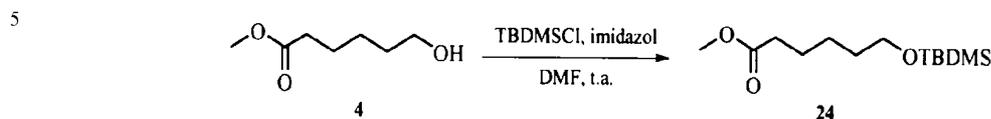
Preparación de 5-formilpentanoato de metilo (5)



A una disolución de 6-hidroxihexanoato de metilo (4) (1.2 g, 8.19 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 ml) se adicionó PCC (2.65 g, 12.3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla hexano/ AcOEt 1:1 (30 ml) y se filtró a través de gel de sílice para eliminar los restos del reactivo, obteniéndose (1.16 g, rto. cuantitativo) 5-formilpentanoato de metilo (5), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificar.

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3). δ 9.71 (1H, m, H-6), 3.61 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2.39 (4H, m, H-2, H-5), 1.65 (4H, m, H-3, H-4).

Ejemplo 6

Preparación de 6-(*tert*-butildimetilsililo)hexanoato de metilo (24)

10

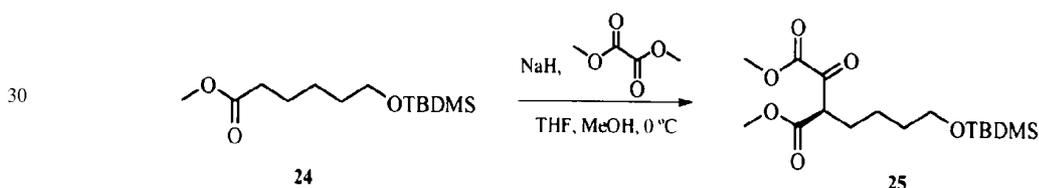
A una disolución de 6-hidroxihexanoato de metilo (4) (5.613 g, 38.40 mmoles) e imidazol (3.13 g, 46.08 mmoles) en DMF (50 ml) a 0°C se adicionó una disolución de TBDMSCl (7.16 g, 46.08 mmoles) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se adicionó H₂O (80 ml) y AcOEt (40 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 20 ml). La fase orgánica se lavó con CuSO₄ sat. (2 × 30 ml) y NaCl sat. (2 × 30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 25:1), obteniéndose (6.46 g, rto. 73%) 6-(*tert*-butildimetilsililo)hexanoato de metilo (24) como un aceite incoloro.

15

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 3.56 (3H, s, -OCH₃), 3.49 (3H, t, *J* = 6.2 Hz, H-6), 2.21 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, H-2), 1.61-1.20 (6H, m, -CH₂-), 0.78 (9H, s, *tert*-BuSi), -0.06 (6H, s, (Me)₂Si).

20

Ejemplo 7

Preparación de *rac*-(*R*)-7-(*tert*-butildimetilsililo)-3-(metoxicarbonil)-2-oxoheptanoato de metilo (25)

35

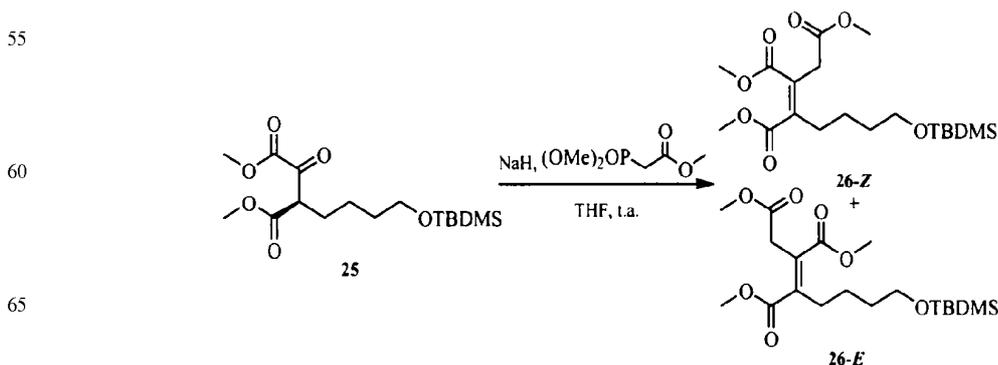
A una suspensión de NaH (0.507 g, 21.11 mmoles) en THF (9.2 ml) a 0°C se adicionó MeOH (0.23 ml). La mezcla se agitó hasta que alcanzó temperatura ambiente. A continuación se adicionó oxalato de dimetilo (2.29 g, 19.19 mmoles) y 6-(*tert*-butildimetilsililo)hexanoato de metilo (24) (5.0 g, 19.19 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Pasado ese tiempo se adicionó H₂O (10 ml) y una disolución acuosa de HCl 10% hasta pH neutro. 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, 25:1), obteniéndose (4.41 g, rto. 67%) *rac*-(*R*)-7-(*tert*-butildimetilsililo)-3-(metoxicarbonil)-2-oxoheptanoato de metilo (25), como un aceite transparente.

40

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 3.92 (1H, t, *J* = 6.8 Hz, H-3), 3.78 (3H, s, -OCH₃), 3.62 (3H, s, -OCH₃), 3.49 (2H, t, *J* = 5.9 Hz, H-7), 1.87-1.41 (6H, m, -CH₂-), 0.77 (9H, s, *tert*-BuSi), -0.07 (6H, s, (Me)₂Si).

45

Ejemplo 8

Reacción de *rac*-(*R*)-7-(*tert*-butildimetilsililo)-3-(metoxicarbonil)-2-oxoheptanoato de metilo (25) con (dimetoxifosforil)acetato de metilo

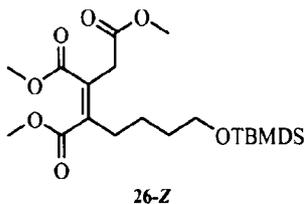
60

65

ES 2 328 893 A1

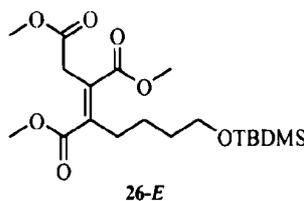
A una suspensión de NaH (0.013 g, 0.57 mmoles) en THF (2.3 ml) se adicionó una disolución de (dimetoxifosforil)acetato de metilo (0.105 g, 0.57 mmoles) en THF (0.3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el desprendimiento de H₂. A continuación se adicionó una disolución de *rac*-(*R*)-7-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2-oxoheptanoato de metilo (25) (0.100 g, 0.29 mmoles) en THF (0.3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 15:1), obteniéndose (0.063 g, rto. 54%) (*Z*)-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (26-*Z*) y (0.024 g, rto. 21%) (*E*)-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (26-*E*), ambos como un aceite transparente.

(*Z*)-8-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (26-*Z*)



¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 3.67 (3H, s, -OCH₃), 3.62 (3H, s, -OCH₃), 3.57 (3H, s, -OCH₃), 3.48 (2H, m, H-8), 3.29 (2H, s, H-2), 2.26 (2H, m, H-5), 1.40 (4H, m, -CH₂-), 0.76 (9H, s, *terc*-BuSi), -0.08 (6H, s, (Me)₂Si).

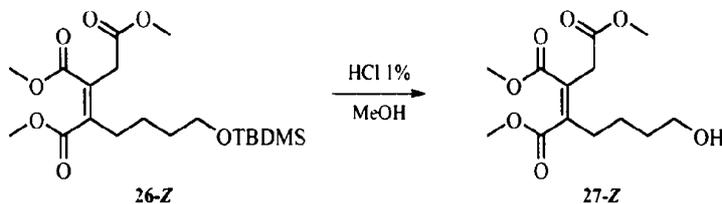
(*E*)-8-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (26-*E*)



¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 3.67 (6H, s, -OCH₃), 3.57 (3H, s, -OCH₃), 3.49 (2H, m, H-8), 3.41 (2H, s, H-2), 2.53 (2H, m, H-5), 1.41 (4H, m, -CH₂-), 0.77 (9H, s, *terc*-BuSi), -0.07 (6H, s, (Me)₂Si).

Ejemplo 9

Preparación de (*Z*)-8-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (27-*Z*)



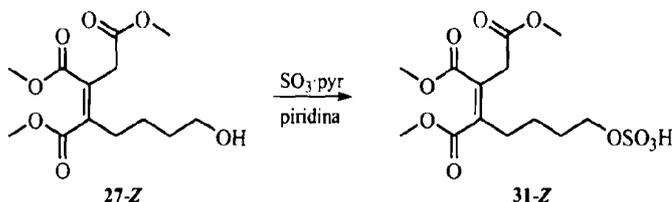
Una disolución de (*Z*)-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (26-*Z*) (0.100 g, 0.24 mmoles) en HCl (1% en MeOH, 1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de NaHCO₃ 10% (1 ml), y se adicionó CH₂Cl₂ (2 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 2 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (2 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (0.065 g, rto. 95%) (*Z*)-8-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (27-*Z*) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 3.69 (3H, s, -OCH₃), 3.63 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, H-8), 3.42 (2H, s, H-2), 2.40 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H-5), 1.58 (4H, m, -CH₂-).

ES 2 328 893 A1

Ejemplo 10

Preparación de (*Z*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-8-sulfooxi-3-octenoato de metilo (31-*Z*)



15 A una disolución de (*Z*)-8-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (27-*Z*) (0.100 g, 0.34 mmoles) en piridina (6.5 ml) se adicionó SO₃·pyr (0.276 g, 1.73 mmoles) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla H₂O/MeOH 1:1 (2 ml), se neutralizó con una disolución acuosa de KOH 0.5M y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por trituración con MeOH, obteniéndose (0.126 g, rto. cuantitativo) (*Z*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-8-sulfooxi-3-octenoato de metilo (31-*Z*), como un sólido blanco.

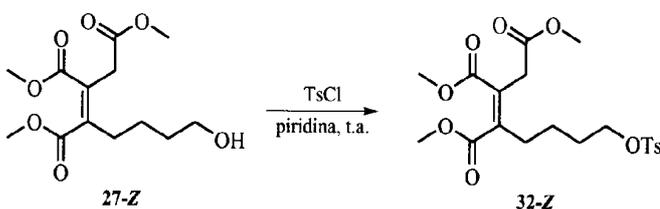
20

IR (BrK): ν 3457, 3075, 2955, 1726, 1638, 1489, 1437, 1261, 1201, 1008, 756, 683 cm⁻¹.

25 **¹H-RMN** (200 MHz, CDCl₃). δ 4.11 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, H-8), 3.78 (3H, s, -OCH₃), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 3.69 (3H, s, -OCH₃), 3.42 (2H, s, H-2), 2.40 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-5), 1.60 (4H, m, -CH₂-).

Ejemplo 11

Preparación de (*Z*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-8-(*p*-toluensulfonyl)-3-octenoato de metilo (32-*Z*)



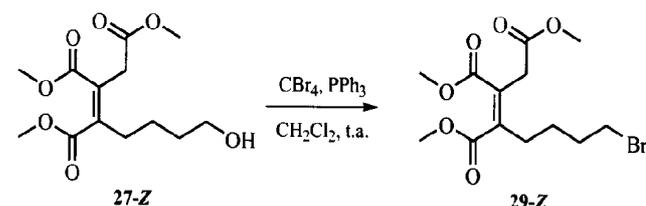
A una disolución de TsCl (0.099 g, 0.52 mmoles) en piridina (1 ml) a 0°C se adicionó una disolución de (*Z*)-8-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (27-*Z*) (0.100 g, 0.347 mmoles) en piridina (1 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó H₂O (4 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 × 4 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de HCl 10% (× 2, hasta pH ácido), con H₂O (4 ml), con NaHCO₃ sat. (4 ml) y con NaCl sat. (4 ml), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (0.110 g, rto. 72%) (*Z*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-8-(*p*-toluensulfonyl)-3-octenoato de metilo (32-*Z*), como un aceite incoloro.

45

50 **¹H-RMN** (200 MHz, CDCl₃). δ 7.79 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.36 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 4.02 (2H, t, $J = 6.1$ Hz, H-8), 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 3.39 (2H, s, H-2), 2.47 (3H, s, -CH₃), 2.36 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-5), 1.80-1.45 (4H, m, -CH₂-).

Ejemplo 12

Preparación de (*Z*)-8-bromo-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (29-*Z*)



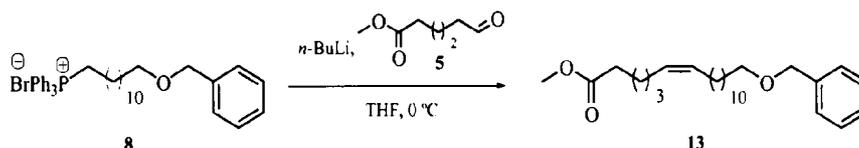
ES 2 328 893 A1

A una disolución de (*Z*)-8-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (27-*Z*) (0.300 g, 1.04 mmoles) y CBr₄ (0.431 g, 1.30 mmoles) en CH₂Cl₂ (6.5 ml) a 0°C se adicionó una disolución de PPh₃ (0.341 g, 1.30 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose (0.218 g, rto. 60%) (*Z*)-8-bromo-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (29-*Z*), como un aceite incoloro.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 3.70 (3H, s, -OCH₃), 3.42 (2H, s, H-2), 3.39 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, H-8), 2.39 (2H, t, *J* = 7.9 Hz, H-5), 1.88 (2H, m, -CH₂-), 1.62 (2H, m, -CH₂-).

Ejemplo 13

Preparación de (*Z*)-18-benciloxi-6-octadecenoato de metilo (13)



A una disolución de bromuro de [12-benciloxidodec-1-yl]trifenilfosfonio (8) (3.71 g, 6.0 mmoles) en THF (85 ml) a 0°C se adicionó *n*-BuLi (0.545 g, 8.52 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos. Pasado ese tiempo, se adicionó a 0°C una disolución de 5-formilpentanoato de metilo (5) (0.952 g, 8.34 mmoles) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionó NH₄Cl sat. (30 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (4 × 15 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 20:1), obteniéndose (2.61 g, rto. 53%) (*Z*)-18-benciloxi-6-octadecenoato de metilo (13), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3004, 2926, 2854, 1741, 1496, 1454, 1435, 1362, 1204, 1170, 1102, 1028, 734, 697 cm⁻¹.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃). δ 7.30 (5H, m, Ar-H), 5.39 (1H, dt, *J* = 7.0, 10.9 Hz, H-6 ó H-7), 5.30 (1H, dt, *J* = 8.3, 10.9 Hz, H-7 ó H-6), 4.50 (2H, s, -CH₂Ph), 3.66 (3H, s, -OCH₃), 3.46 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-18), 2.31 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-2), 1.96 (4H, m, H-5, H-8), 1.63 (4H, m, -CH₂-), 1.34 (18H, m, -CH₂-).

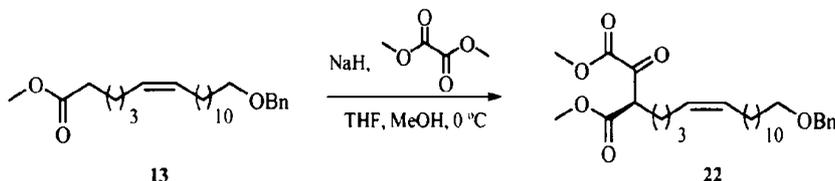
¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃). δ 174.1, 138.6, 130.9, 130.4, 129.0, 128.2, 127.5, 127.3, 72.7, 70.4, 51.3, 33.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 29.0, 27.1, 26.7, 26.1, 24.5, 24.3.

LRMS(IE): *m/z* 402(M⁺, 2), 371(1), 342(0), 311(14), 279(37), 261(16), 195(3), 91(100).

E.A. (C₂₆H₄₂O₃): Hallado: C, 77.50, H, 10.45; Calculado: C, 77.56, H, 10.51.

Ejemplo 14

Preparación de *rac*-(*Z,R*)-19-benciloxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxo-7-nonadecenoato de metilo (22)



A una suspensión de NaH (0.044 g, 1.87 mmoles) en THF (1 ml) a 0°C se adicionó MeOH (0.022 ml). La mezcla se agitó hasta que alcanzó temperatura ambiente. A continuación se adicionó oxalato de dimetilo (0.221 g, 1.87 mmoles) y (*Z*)-18-benciloxi-6-octadecenoato de metilo (13) (0.685 g, 1.70 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Pasado ese tiempo se adicionó H₂O (10 ml) y una disolución acuosa de HCl 10% hasta pH neutro. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 7 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, 15:1), obteniéndose (0.70 g, rto. 85%) *rac*-(*Z,R*)-19-benciloxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxo-7-nonadecenoato de metilo (22), como un aceite transparente.

ES 2 328 893 A1

IR (NaCl): ν 3454, 3005, 2926, 2853, 1735, 1657, 1495, 1454, 1436, 1361, 1249, 1100, 815, 735, 697 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3). δ 7.29 (5H, m, Ar-H), 5.37 (1H, dt, $J = 6.1, 10.7$ Hz, H-7 o H-8), 5.31 (1H, dt, $J = 6.8, 10.7$ Hz, H-8 o H-7), 4.50 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.03 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-3), 3.88 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.72 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.46 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-19), 1.97 (6H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.65-1.23 (20H, m, $-\text{CH}_2-$).

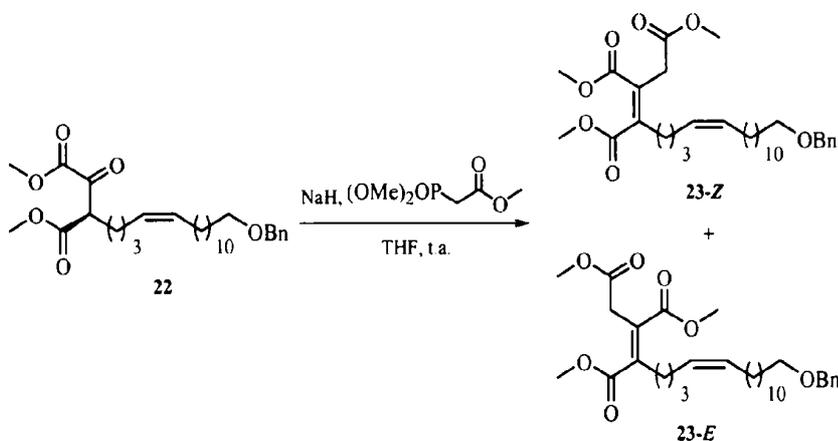
$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3). δ 188.5, 169.3, 160.7, 138.6, 130.8, 130.3, 128.2, 127.4, 127.3, 72.7, 70.4, 53.7, 53.1, 52.4, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 27.1, 27.0, 26.9, 26.7, 26.6, 26.1.

LRMS(IE): m/z 488(M^+ , 0), 457(0), 397(2), 347(8), 287(30), 237(9), 91(100).

E.A. ($\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_6$): Hallado: C, 71.20, H, 9.00; Calculado: C, 71.28, H, 9.08.

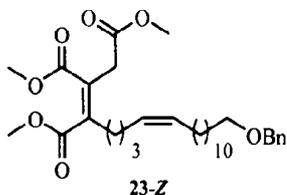
Ejemplo 15

Reacción de *rac*-(*Z,R*)-19-benciloxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxo-7-nonadecenoato de metilo (22) con (dimetoxifosforil)acetato de metilo



A una suspensión de NaH (0.147 g, 6.12 mmoles) en THF (10.6 ml) se adicionó una disolución de (dimetoxifosforil)acetato de metilo (1.11 g, 6.12 mmoles) en THF (3.2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el desprendimiento de H_2 . A continuación se adicionó una disolución de *rac*-(*Z,R*)-19-benciloxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxo-7-nonadecenoato de metilo (22) (1.36 g, 2.78 mmoles) en THF (3.2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. 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 (0.754 g, rto. 50%) (3*Z*,8*Z*)-20-benciloxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,8-icosadienoato de metilo (23-Z) y (0.261 g, rto. 18%) (3*E*,8*Z*)-20-benciloxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,8-icosadienonato de metilo (23-E), ambos como un aceite transparente.

(3*Z*,8*Z*)-20-Benciloxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,8-icosadienoato de metilo (23-Z)



IR (NaCl): ν 3448, 3003, 2926, 2853, 1735, 1645, 1495, 1454, 1435, 1314, 1268, 1198, 1169, 1099, 1027, 797, 736, 698 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3). δ 7.29 (5H, m, Ar-H), 5.39 (1H, dt, $J = 6.6, 10.5$ Hz, H-8 o H-9), 5.35 (1H, dt, $J = 6.8, 10.5$ Hz, H-9 o H-8), 4.50 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.79 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.69 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.46 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-20), 3.40 (2H, s, H-2), 2.34 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.02 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.65-1.23 (20H, m, $-\text{CH}_2-$).

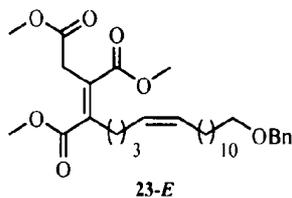
$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3). δ 169.7, 169.3, 166.2, 145.6, 138.4, 130.9, 128.5, 127.9, 127.9, 127.2, 125.4, 72.5, 70.1, 52.0, 51.8, 51.8, 33.4, 30.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.2, 29.0, 27.2, 27.0, 26.4, 25.9.

LRMS(IE): m/z 544(M^+ , 0), 512(2), 485(2), 453(2), 389(23), 329(8), 198(45), 166(50), 91(100).

E.A. ($\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_7$): Hallado: C, 70.45, H, 9.00; Calculado: C, 70.56, H, 8.88.

ES 2 328 893 A1

(3E,8Z)-20-Benciloxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,8-icosadienoato de metilo (23-E)



IR (NaCl): ν 3436, 3000, 2926, 2853, 1741, 1435, 1251, 1201, 1169, 1101, 1014, 735, 697 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3). δ 7.31 (5H, m, Ar-H), 5.37 (1H, dt, $J = 7.0, 10.9$ Hz, H-8 o H-9), 5.33 (1H, dt, $J = 8.3, 10.9$ Hz, H-9 o H-8), 4.50 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.78 (6H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.68 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.51 (2H, s, H-2), 3.46 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-20), 2.58 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.07 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.65-1.23 (20H, m, $-\text{CH}_2-$).

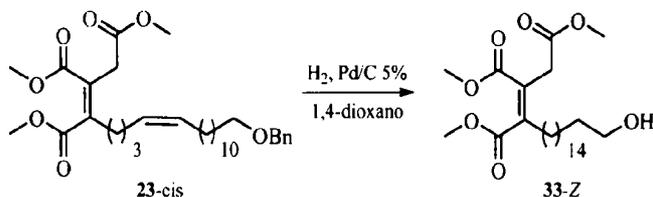
$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3). δ 170.4, 168.6, 167.4, 146.5, 143.7, 138.6, 131.0, 130.6, 128.7, 128.5, 128.1, 127.4, 127.2, 72.7, 70.3, 51.9, 51.8, 51.6, 36.4, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 28.5, 27.1, 26.8, 26.0.

LRMS(IE): m/z 544(M^+ , 0), 512(1), 453(3), 421(8), 389(26), 357(13), 198(21), 91(100).

E.A. ($\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_7$): Hallado: C, 70.50, H, 9.05; Calculado: C, 70.56, H, 8.88.

Ejemplo 16

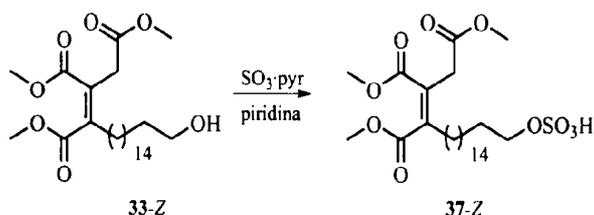
Preparación de (Z)-20-Hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosadienoato de metilo (33-Z)



A una disolución de (3Z,8Z)-20-benciloxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,8-icosadienoato de metilo (23-Z) (0.217 g, 0.398 mmoles) en 1,4-dioxano (4.33 ml) se adicionó Pd/C (0.042 g, 5% en peso, 0.02 mmoles). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo, la mezcla se filtró a través de *Celita* con AcOEt y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 3:1), obteniéndose (0.149 g, rto. 82%) (Z)-20-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosenoato de metilo (33-Z), como un sólido blanco.

Ejemplo 17

Preparación de (Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-20-sulfooxi-3-icosenoato de metilo (37-Z)



A una disolución de (Z)-20-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosenoato de metilo (33-Z) (0.102 g, 0.22 mmoles) en piridina (4.2 ml) se adicionó $\text{SO}_3\text{-pyr}$ (0.181 g, 1.11 mmoles) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1:1 (2 ml), se neutralizó con una disolución acuosa de KOH 0.5M y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por trituración con MeOH, obteniéndose (0.119 g, rto. cuantitativo) (Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-20-sulfooxi-3-icosenoato de metilo (37-Z), como un sólido blanco.

ES 2 328 893 A1

Pf.: 129-130°C.

IR (BrK): ν 3452, 2923, 2852, 1733, 1643, 1436, 1255, 1217, 1065, 1008, 773, 619, 577 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 4.10 (2H, m, H-20), 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 3.69 (3H, s, -OCH₃), 3.41 (2H, s, H-2), 2.33 (4H, m, -CH₂-), 1.60-1.24 (26H, m, -CH₂-).

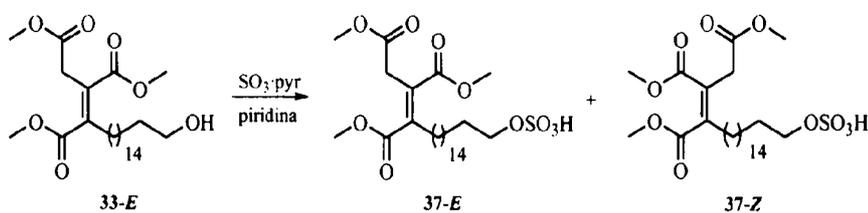
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 170.2, 169.7, 166.7, 146.1, 125.4, 69.8, 52.3, 52.1, 33.7, 31.3, 29.9, 29.5, 29.3, 27.5, 25.8.

LRMS(IE): m/z 536(M⁺, 0), 518(13), 486(6), 458(10), 426(5), 346(7), 287(6), 198(44), 166(88), 55(100).

E.A. (C₂₅H₄₄O₁₀S): Hallado: C, 56.00, H, 8.30; Calculado: C, 55.95, H, 8.26.

Ejemplo 18

Reacción de (*E*)-20-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosenoato de metilo (33-*E*) con SO₃·pyr



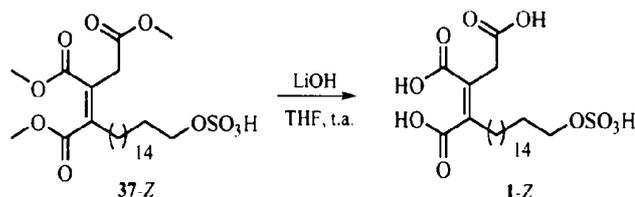
A una disolución de (*E*)-20-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosenoato de metilo (33-*E*) (0.102 g, 0.22 mmoles) en piridina (4.2 ml) se adicionó SO₃·pyr (0.181 g, 1.11 mmoles) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla H₂O/MeOH 1:1 (2 ml), se neutralizó con una disolución acuosa de KOH 0.5M y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por trituración con MeOH, obteniéndose (0.119 g, rto. cuantitativo) una mezcla de (*E*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-20-sulfoxi-3-icosenoato de metilo (37-*E*) y (*Z*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-20-sulfoxi-3-icosenoato de metilo (37-*Z*) en proporción 2:3, respectivamente, como un sólido blanco.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 4.10 (2H, m, H-20 37-*Z*), 3.97 (2H, m, H-20 37-*E*), 3.79 (3H, s, -OCH₃ 37-*Z*), 3.78 (6H, s, -OCH₃ 37-*E*), 3.73 (3H, s, -OCH₃ 37-*Z*), 3.69 (3H, s, -OCH₃ 37-*Z*), 3.68 (3H, s, -OCH₃ 37-*E*), 3.50 (2H, s, H-2 37-*E*), 3.41 (2H, s, H-2 37-*Z*), 2.60 (4H, m, -CH₂- 37-*E*), 2.33 (4H, m, -CH₂- 37-*Z*), 1.60-1.24 (26H, m, -CH₂- 37-*Z*, 37-*E*).

LRMS(IE): m/z 536(M⁺, 0), 518(13), 486(6), 458(10), 426(5), 346(7), 287(6), 198(44), 166(88), 55(100).

Ejemplo 19

Preparación del ácido (*Z*)-3,4-dicarboxi-20-sulfoxi-3-icosenoico (1-*Z*)



A una disolución de (*Z*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-20-sulfoxi-3-icosenoato de metilo (37-*Z*) (0.059 g, 0.11 mmoles) en THF (4.7 ml) se adicionó una disolución acuosa de LiOH 1M (3.3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo se adicionó H₂O (5 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con AcOEt (2 × 5 ml), se acidificó con una disolución acuosa de HCl 10% y se extrajo con AcOEt (3 × 5 ml). La fase orgánica de extracción se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (0.048 g, rto. 88%) ácido (*Z*)-3,4-dicarboxi-20-sulfoxi-3-icosenoico (1-*Z*), como un sólido blanco.

ES 2 328 893 A1

Pf.: 63-65°C.

IR (NaCl): ν 3436, 2919, 2849, 1771, 1732, 1644, 1464, 1190, 1052 cm^{-1} .

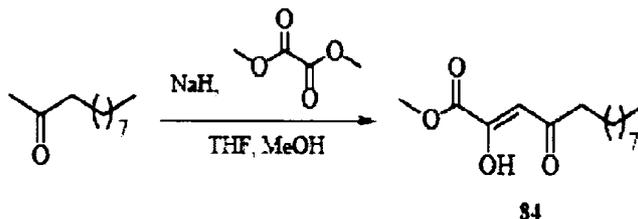
5 **¹H-RMN** (300MHz, CD_3OD). δ 3.88 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-20), 3.61 (2H, s, H-2), 2.23 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.55-1.18 (28H, m, $-\text{CH}_2-$).

Ejemplo 20

10

Preparación de (Z)-2-hidroxi-4-oxo-2-tridecenoato de metilo (84)

15



20

25 A una suspensión de NaH (0.253 g, 10.57 mmoles) en THF (5 ml) a 0°C se adicionó MeOH (0.5 ml). La mezcla se agitó hasta alcanzar temperatura ambiente. A continuación se adicionó oxalato de dimetilo (1.14 g, 9.69 mmoles) y una disolución de 2-undecanona (1.5 g, 8.8 mmoles) en THF (3 ml).³² La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 5 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y una disolución acuosa de HCl 10% (10 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 10 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 100:1), obteniéndose (1.18 g, rto. 52%) (Z)-2-hidroxi-4-oxo-2-tridecenoato de metilo (84), como un aceite incoloro.

30

IR (NaCl): ν 2922, 2853, 1739, 1720, 1648, 1543, 1437, 1018 cm^{-1} .

35 **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl_3). δ 6.35 (1H, s, H-3), 3.88 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2.46 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, H-5), 1.63 (2H, m, H-6), 1.25 (12H, sancho, $-\text{CH}_2-$), 0.86 (3H, m, $-\text{CH}_3$).

35

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 203.3, 166.3, 162.6, 101.6, 53.0, 48.8, 31.7, 29.3, 29.1, 29.0, 24.8, 23.3, 20.9, 14.0.

LRMS(IE): m/z 256(M+, 0), 197(100), 168(1), 155(12), 144(12).

40

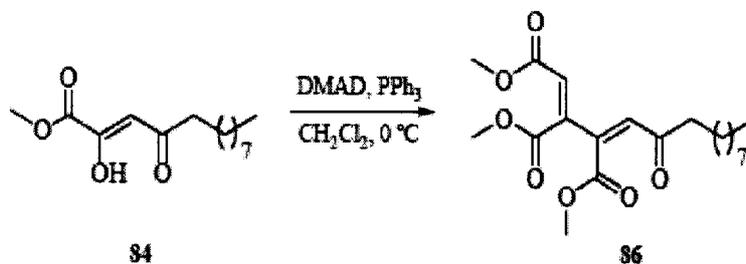
E.A. ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$): Hallado: C, 65.50, H, 9.50; Calculado: C, 65.60, H, 9.44.

Ejemplo 21

45

Preparación de (2Z,4Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (86)

50



55

60 A una disolución de (Z)-2-hidroxi-4-oxo-2-tridecenoato de metilo (84) (0.250 g, 0.97 mmoles) y PPh_3 (0.255 g, 0.97 mmoles) en CH_2Cl_2 (8 ml) a 0°C se adicionó una disolución de DMAD (0.138 g, 0.97 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en tolueno (10 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 6:1), obteniéndose (0.240 g, rto. 64%) (2Z,4Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (86), como un aceite incoloro.

65

ES 2 328 893 A1

IR (NaCl): ν 3428, 2952, 2928, 2851, 1727, 1695, 1436, 1254, 1029 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3). δ 6.32 (1H, s, H-5), 6.11 (1H, s, H-2), 3.91 (3H, s, -OCH₃), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 2.54 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-7), 1.62 (2H, m, H-8), 1.24 (12H, sancho, -CH₂-), 0.86 (3H, t, $J = 6.1$ Hz, -CH₃).

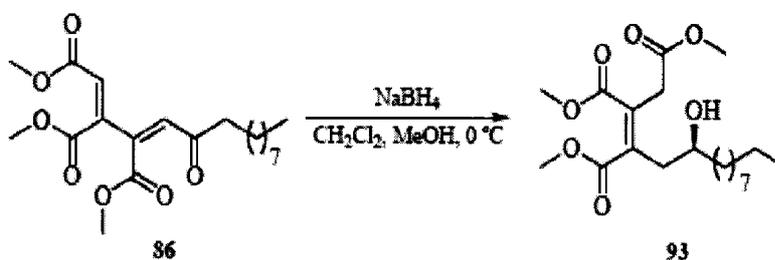
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3). δ 198.3, 166.2, 165.9, 164.4, 142.8, 138.9, 129.9, 124.5, 53.1, 53.0, 52.4, 38.6, 31.8, 29.3, 29.2, 29.0, 28.8, 23.5, 22.6, 14.0.

LRMS(IE): m/z 382(M+, 1), 351(4), 323(90), 291(11), 265(3), 255(10), 227(32), 196(100).

E.A. ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_7$): Hallado: C, 62.90, H, 8.00; Calculado: C, 62.81, H, 7.91.

Ejemplo 22

Reacción de (2Z,4Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (86) con NaBH_4



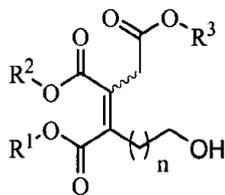
A una disolución de (2Z,4Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (86) (0.360 g, 0.941 mmoles) en una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:2 (21 ml) a 0°C se adicionó NaBH_4 (0.009 g, 0.244 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Pasado ese tiempo se adicionó NH_4Cl sat. (10 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2×10 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose (0.020 g, rto. 6%) *rac*-(Z,R)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-hidroxi-3-pentadecenoato de metilo (93), como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3). δ 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 3.70 (3H, s, -OCH₃), 3.66 (1H, m, H-6), 3.46 (2H, s, H-2), 2.48 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, H-5), 1.64-1.43 (4H, m, -CH₂-), 1.25 (16H, sancho, -CH₂-), 0.86 (3H, m, -CH₃).

LRMS(IE): m/z 386(M+, 0), 353(0), 320(2), 295(1), 265(0), 235(1), 198(91), 166(100), 139(28), 111(10).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (VIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos



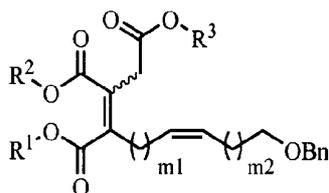
(VIII)

en donde

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₂₀, sustituido o no sustituido; y n es un número entero entre 2 y 20;

caracterizado porque comprende al menos una de las siguientes etapas (a), (b) o (c)

(a) someter un compuesto de fórmula (VI), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, a una reacción de hidrogenación

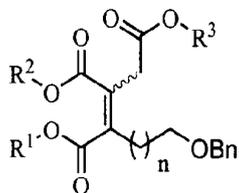


(VI)

en donde

R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente;
 m₁ es un número entero que se selecciona entre 1, 2, 3, 4 y 5; y
 m₂ es un número entero entre 0 y 13;

(b) someter un compuesto de fórmula (VII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, a una reacción de hidrogenación



(VII)

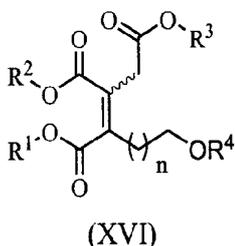
en donde

n, R¹, R² y R³ son tal y como se definen anteriormente;

o

ES 2 328 893 A1

(c) eliminar el grupo trialquilsililo de un compuesto de fórmula (XVI), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos



15 en donde

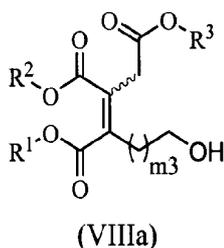
n, R¹, R² y R³ son tal y como se definen anteriormente; y

R⁴ es un grupo trialquilsililo.

20

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde dicha hidrogenación emplea Pd/C como catalizador y 1,4-dioxano como disolvente.

25 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el compuesto de fórmula (VIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, es un compuesto de fórmula (VIIIa), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos,



40 en donde

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₂₀, sustituido o no sustituido; y

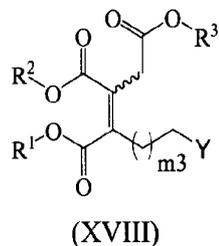
m₃ es un número entero entre 2 y 18;

45

que adicionalmente comprende las siguientes etapas

(i) activar como grupo saliente el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (VIIIa), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, para formar un compuesto de fórmula (XVIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos

50



en donde

m₃, R¹, R² y R³ son tal y como se definen anteriormente; e

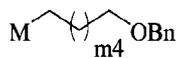
65

Y se selecciona entre -OSO₃H, -OMs, -OTs, I y Br;

ES 2 328 893 A1

(ii) reaccionar dicho compuesto de fórmula (XVIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, con un compuesto de fórmula (X)

5



(X)

10 en donde

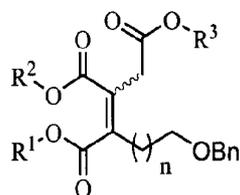
M es un metal, preferiblemente seleccionado de entre reactivos de Grinard transmetalados o no con Zn, Al, o Cu; y

15 m_4 es un número entero entre 0 y 18; y

se cumple la relación $m_3 + m_4 + 2 = n$;

para obtener un compuesto de fórmula (VII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos

20



(VII)

30

en donde

n , R^1 , R^2 y R^3 son tal y como se definen anteriormente,

35

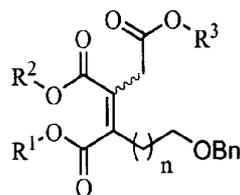
y

(iii) someter dicho compuesto de fórmula (VII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, a una reacción de hidrogenación.

40

4. Compuesto de fórmula (VII)

45



(VII)

50

55 en donde

n , R^1 , R^2 y R^3 son tal y como se definen en la reivindicación 1;

sus estereoisómeros o mezclas de los mismos.

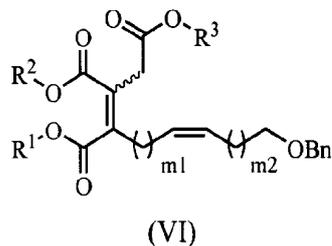
60

5. Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (VII) tal y como se define en la reivindicación 4, sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, **caracterizado** porque comprende la hidrogenación selectiva del doble enlace del compuesto de fórmula (VI), tal y como se define en la reivindicación 1, sus estereoisómeros o mezclas de los mismos.

65

ES 2 328 893 A1

6. Compuesto de fórmula (VI)

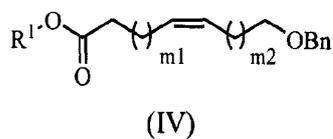
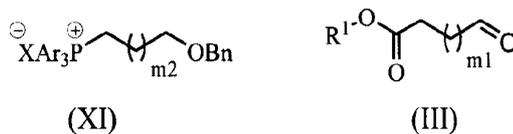


en donde

15 m_1 , m_2 , R^1 , R^2 y R^3 son tal y como se definen en la reivindicación 1;
sus estereoisómeros o mezclas de los mismos.

20 7. Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (VI) tal y como se define en la reivindicación 6, sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, **caracterizado** porque comprende las etapas

25 (i) reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (XI), para dar un compuesto de fórmula (IV)



40 en donde

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

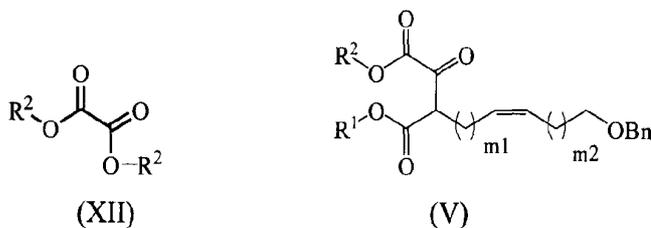
m_1 es un número entero que se selecciona entre 1, 2, 3, 4 y 5;

45 m_2 es un número entero entre 0 y 13;

X es un halógeno; y

cada uno de los grupos Ar se selecciona independientemente de entre grupos arilo C_6 - C_{10} .

50 (ii) reaccionar dicho compuesto de fórmula (IV) con un oxalato de fórmula (XII) en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (V)



en donde

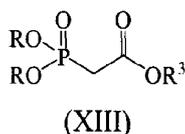
65 m_1 , m_2 , R^1 y R^2 son tal y como se definen anteriormente;

y

ES 2 328 893 A1

(iii) reaccionar dicho compuesto de fórmula (V) con un fosfonato de fórmula (XIII)

5



10

en donde

R¹ se selecciona de un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido; y

15

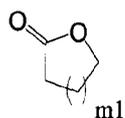
R se selecciona entre alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido por uno o más átomos de halógeno, bencilo, fenilo y toliilo.

20

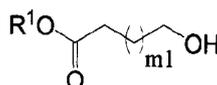
8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque la preparación de dicho compuesto de fórmula (III) comprende las etapas de

(i) reaccionar un compuesto de fórmula (XXIVa) en presencia de un alcohol de fórmula R¹OH para dar un compuesto de fórmula (IIa)

25



(XXIVa)



(IIa)

30

en donde

35

R¹ se selecciona de un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido; y

m₁ es un número entero que se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

40

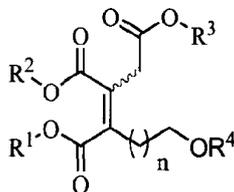
y

(ii) oxidar a aldehído el hidroxilo primario del compuesto de fórmula (IIa).

45

9. Compuesto de fórmula (XVI), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos

50



(XVI)

55

en donde

60

n es un número entero entre 2 y 20;

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido; y

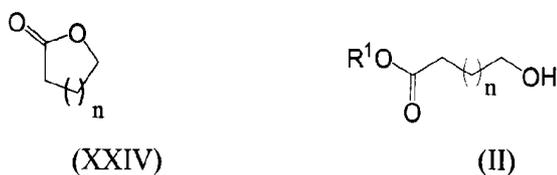
65

R⁴ es un grupo trialquilsililo;

ES 2 328 893 A1

10. Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (XVI) tal y como se define en la reivindicación 9, sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, **caracterizado** porque comprende las etapas de

5 (i) reaccionar un compuesto de fórmula (XXIV) en presencia de un alcohol de fórmula R¹OH para dar un compuesto de fórmula (II)

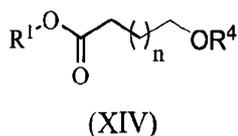


15 en donde

R¹ se selecciona de un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido; y

20 n es un número entero entre 2 y 20;

(ii) proteger el grupo hidroxilo libre de dicho compuesto de fórmula (II) con un trialquilsililo para obtener un compuesto de fórmula (XIV)

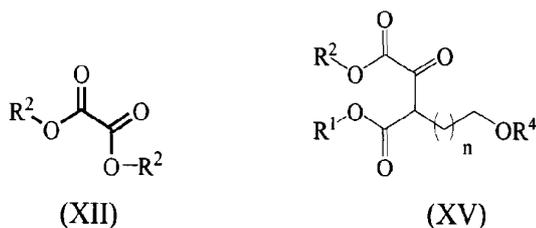


30 en donde

R¹ y n son tal y como se definen anteriormente; y

35 R⁴ es un grupo trialquilsililo;

(iii) reaccionar dicho compuesto de fórmula (XIV) con un oxalato de fórmula (XII) en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (XV)



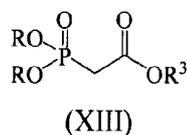
50 en donde

R² se selecciona de un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido; y

55 n, R¹ y R⁴ son tal y como se definen anteriormente;

y

60 (iv) reaccionar dicho compuesto de fórmula (XV) con un fosfonato de fórmula (XIII) en presencia de una base



65

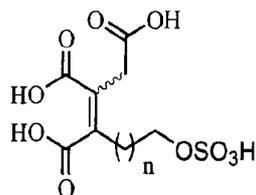
ES 2 328 893 A1

en donde

R se selecciona entre alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido por uno o más átomos de halógeno, bencilo, fenilo y toliilo; y

R³ se selecciona de un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido.

11. Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (I),

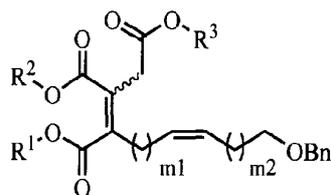


(I)

en donde n es un número entero entre 2 y 20;

sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, **caracterizado** porque comprende al menos una de las siguientes etapas (ai), (aii) o (aiii)

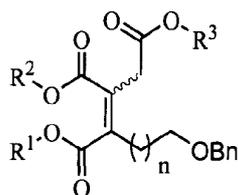
(ai) someter un compuesto de fórmula (VI), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, a una hidrogenación



(VI)

o

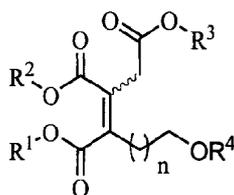
(aii) someter un compuesto de fórmula (VII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, a una hidrogenación



(VII)

o

(aiii) eliminar el grupo trialkilsililo de un compuesto de fórmula (XVI), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos



(XVI)

ES 2 328 893 A1

en donde

n es un número entero entre 2 y 20;

5 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de un alquilo C_1 - C_{20} sustituido o no sustituido;

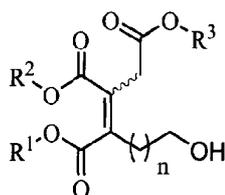
m1 es un número entero que se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

m2 es un número entero entre 0 y 13; y

10 R^4 es un grupo trialquilsililo;

para obtener un compuesto de fórmula (VIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos

15



(VIII)

25

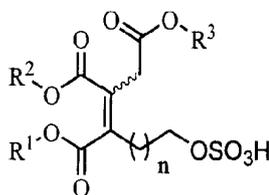
en donde

n, R^1 , R^2 y R^3 son tal y como se han definido anteriormente;

30 y adicionalmente comprende

(b) reaccionar dicho compuesto de fórmula (VIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, con un agente sulfatante para dar un compuesto de fórmula (IX), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos

35



(IX)

45

en donde

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

50

e

(c) hidrolizar los grupos éster de dicho compuesto de fórmula (IX), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, para proporcionar los correspondientes grupos ácido.

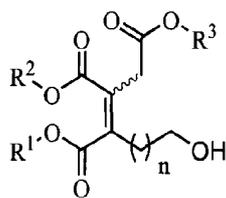
55

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la obtención de un compuesto de fórmula cis-(I), cis-(VI), cis-(VII), cis-(VIII), cis-(VIIIa), cis-(IX), cis-(XVI), cis-(XVIa) o cis-(XVIII) o el enriquecimiento en el isómero cis- de una mezcla de isómeros cis y trans de un compuesto de fórmula (I), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (XVI), (XVIa) o (XVIII), mediante la exposición a un medio básico de un compuesto de fórmula trans-(I), trans-(VI), trans-(VII), trans-(VIII), trans-(VIIIa), trans-(IX), trans-(XVI), trans-(XVIa) o trans-(XVIII), o una mezcla de isómeros cis y trans de un compuesto de fórmula (I), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (XVI), (XVIa) o (XVIII).

65

ES 2 328 893 A1

13. Compuesto de fórmula (VIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos

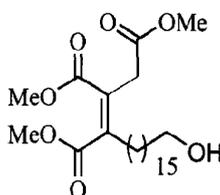


(VIII)

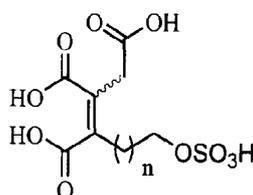
en donde

15 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1 - C_{20} , sustituido o no sustituido; y
 n es un número entero entre 0 y 20;

20 con la excepción de un compuesto de fórmula



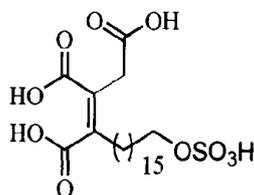
30 14. Compuesto de fórmula (I), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos,



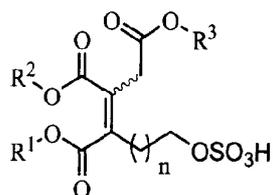
(I)

en donde n es un número entero entre 2 y 20;

45 excepto



15. Compuesto de fórmula (IX), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos



(IX)

ES 2 328 893 A1

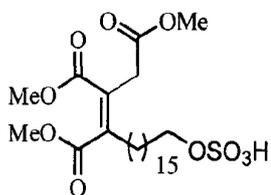
en donde

n es un número entero entre 2 y 20; y

5 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de un alquilo C_1 - C_{20} sustituido o no sustituido;

excepto

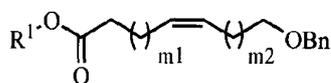
10



15

16. Compuesto de fórmula (IV), su estereoisómeros o mezclas de los mismos

20



25

(IV)

en donde

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

30

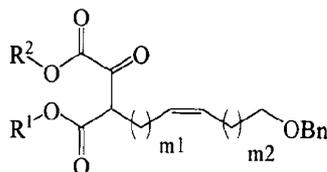
m_1 es un número entero que se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

m_2 es un número entero entre 0 y 13.

35

17. Compuesto de fórmula (V), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos

40



45

(V)

en donde

50 R^1 y R^2 se seleccionan de un alquilo C_1 - C_{20} sustituido o no sustituido,

50

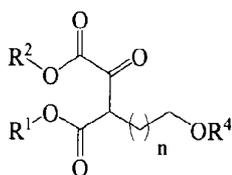
m_1 es un número entero que se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

m_2 es un número entero entre 0 y 13.

55

18. Compuesto de fórmula (XV), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos

60



65

(XV)

ES 2 328 893 A1

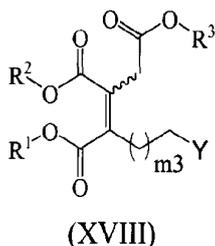
en donde

n es un entero entre 2 y 20;

5 R¹ y R² se seleccionan independientemente de un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido; y

R⁴ es un grupo trialquilsililo.

10 19. Compuesto de fórmula (XVIII), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos



en donde

25 R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido;

m₃ es un número entero entre 2 y 18; e

Y se selecciona entre -OSO₃H, OTs y Br.

30

20. Uso de al menos un compuesto seleccionado entre los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVIII) y (XXIV) tal y como se definen en las reivindicaciones anteriores, sus estereoisómeros o mezclas de los mismos, para la síntesis de un compuesto de fórmula (I), sus estereoisómeros o mezclas de los mismos.

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 328 893

② Nº de solicitud: 200801304

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
A	K SILVERMAN et al., BIOCHEMICAL and BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 1997, vol. 232, páginas 478-481. "Oreganic acid, a potent inhibitor of Ras farnesyl-protein transferase", todo el documento.	1-5,9-15, 18-20
A	B MARYANOFF et al., CHEMICAL REVIEWS 1989, vol. 89, páginas 863-927. "The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions", páginas 904-906.	6-8,16,17

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

26.10.2009

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C 59/42 (2006.01)

C07C 57/02 (2006.01)

C07C 69/732 (2006.01)

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

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,CAS,REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.10.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-20	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-20	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	Biochemical Biophysical Research Communications 1997, vol. 232, pp. 478-481	1997
D02	Chemical Reviews 1989, vol. 89, pp. 863-927	1989

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 la síntesis del ácido oregánico, (Z)-3,4-dicarboxi-20-sulfooxi-3-icosenoico (ver fórmula 1-Z en la página 1 de la solicitud) y a los intermedios de dicha síntesis. Se reivindica el procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula VIII y VIIIa (reivindicaciones 1-3) y I (reivindicación 11), los productos VII (reivindicación 4), VI (reivindicación 6), XVI (reivindicación 9), VIII (reivindicación 13), I y IX (reivindicaciones 14 y 15) y sus estereoisómeros y mezclas, con exclusión expresa del ácido oregánico y su éster trialquílico. También se reivindican los compuestos IV, V, XV y XVIII (reivindicaciones 16-19), sus estereoisómeros y mezclas y el uso de estos productos para la síntesis del ácido oregánico.

El documento D1 divulga el aislamiento del ácido oregánico de un hongo endofítico aislado de las hojas de Berberis Oregana.

El documento D2 divulga (páginas 904-906) condiciones generales para la síntesis del compuesto VI por reacción de Wittig utilizando un fosfonato, en este caso el fosfonato de fórmula XIII. No se ha encontrado divulgada en el estado de la técnica la síntesis del ácido oregánico ni los productos intermedios de la síntesis descrita en la solicitud, por lo que se considera que las reivindicaciones 1-20 de la solicitud cumplen la exigencia de novedad y actividad inventiva, según los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.