

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 753**

51 Int. Cl.:

C07C 59/42 (2006.01)

C07C 69/732 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2003** **E 08005736 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014** **EP 2022775**

54 Título: **Eicosanoides trihidroxi poliinsaturados**

30 Prioridad:

01.04.2002 US 369543 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.01.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA
(100.0%)
3716 SOUTH HOPE STREET, SUITE 313
LOS ANGELES CA 90007-4344, US**

72 Inventor/es:

PETASIS, NICOS A.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 527 753 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Eicosanoides trihidroxi poliinsaturados

5 **Antecedentes**

La presente invención se refiere a derivados de eicosanoides trihidroxi poliinsaturados y métodos para la preparación de dichos compuestos y sus análogos estructurales.

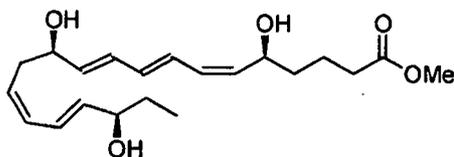
10 La conversión de ácido araquidónico (C20:4) a diversos eicosanoides bioactivos, incluyendo prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT) y lipoxinas (LX) se conoce bien (Nicolaou, K. C.; Ramphal, J. Y.; Petasis, N. A.; Serhan, C. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 1100).

15 Se ha indicado recientemente que las células endoteliales reguladas positivamente con COX-2 y tratadas con aspirina, convierten ácido eicosapentaenoico a una nueva serie de eicosanoides hidroxilados poliinsaturados (Serhan, C. N. *et al. J. Exp. Med.* 2000, 192, 1997). La presente invención proporciona métodos para preparar dichos mediadores lipídicos, que tienen uso potencial en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos.

20 Se ha sugerido que los ácidos grasos ω -3 poliinsaturados (PUFA) en la dieta (De Caterina, R., Endres, S.; Kristensen, S. D.; Schmidt, E. B., (eds). *ω -3 Fatty Acids and Vascular Disease*, Springer-Verlag, Londres. 166 pp. 1993) tienen efectos beneficiosos en la salud humana en la prevención de diversas enfermedades, incluyendo inflamación, cáncer (Iigo, M. *et al. Br. J. Cancer*, 1997, 75, 650) y enfermedades cardiovasculares (Billman, G. E., *et al. Circulation*. 1999, 99, 2452). Se ha mostrado que el ácido eicosapentaenoico (C20:5), el principal PUFA en el aceite de pescado, forma prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT) y otros eicosanoides que son similares a los derivados de ácido araquidónico (C20:4). Se ha considerado que las diferentes propiedades biológicas de estas moléculas son responsables del papel de los PUFA. A pesar de numerosos estudios en esta área, sin embargo, los mecanismos moleculares para las acciones de PUFA siguen siendo desconocidos.

30 Se ha demostrado recientemente (Serhan, C. N. *et al. J. Exp. Med.* 2000. 192, 1197) que las células endoteliales humanas con COX-2 regulado positivamente tratadas con aspirina convierten los ácidos grasos ω -3 poliinsaturados en 18R-HEPE así como 15R-HEPE. Aunque 15R-HEPE condujo a las lipoxinas de serie 5 (15R-LXA₅), 18R-HEPE condujo a 5S,12R,18R-triHEPE (1), un nuevo trihidroxi eicosanoide relacionado con la estructura de LTB₄. En una publicación más reciente los compuestos de este tipo se llamaron Resolvinas (Serhan, C. N.; *et al.*, *J. Exp. Med.* 2002, 196, 1025).

35



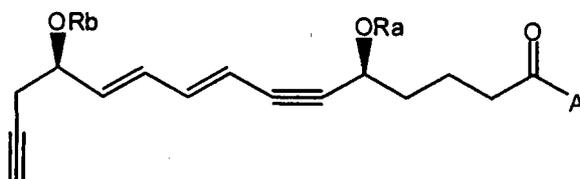
5S, 12R, 18R-triHEPE (1)

40 La formación de estos eicosanoides trihidroxi poliinsaturados de PUFA sugiere un nuevo mecanismo para los beneficios terapéuticos de los PUFA con implicaciones importantes para nuevos enfoques terapéuticos para diversas enfermedades. Los procedimientos para la preparación de dichos compuestos, por lo tanto, son muy importantes para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Además, el desarrollo de derivados estructurales de estos compuestos puede ser útil para la optimización de su perfil farmacológico y otras propiedades de tipo farmacológico deseables.

45 *Tetrahedron* 57, Vol 57, N^o 1, páginas 25 a 27 desvela un compuesto 38.

Resumen

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula:



50

en la que

A es hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino o dialquilamino; y

5 Ra y Rb se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, acilo, sililo, alcoxiacilo y aminoacilo, en la que alquilo se refiere a un radical alquilo saturado o insaturado de cadena lineal, ramificada y cíclico que contiene hasta aproximadamente 20 carbonos, incluyendo opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, heterociclo C₃-C₆, arilo, halo, hidroxilo, amino, alcoxi y sulfonilo y/o que contiene opcionalmente hasta 10 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; y arilo se refiere a un radical arilo que puede contener hasta 10 heteroátomos y puede contener
10 opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre arilo, y puede estar opcionalmente fusionado a otro anillo arilo o cicloalquilo.

15 Lo siguiente desvela procedimientos para la preparación de eicosanoides trihidroxilo poliinsaturados de origen natural y sus análogos estructurales. La invención proporciona nuevos derivados de eicosanoides trihidroxilo poliinsaturados que pueden prepararse de acuerdo con estos procedimientos.

20 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción que se indica a continuación. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado entendido comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención.

Descripción detallada

Definiciones:

25 Como se usa en esta memoria descriptiva, los grupos alquilo pueden incluir radicales alquilo de cadena lineal, ramificada y cíclicos que contienen hasta aproximadamente 20 carbonos. Los grupos alquilo adecuados pueden estar saturados o insaturados. Además, un alquilo también puede estar sustituido una o más veces en uno o más carbonos con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, heterociclo C₃-C₆, arilo, halo, hidroxilo, amino, alcoxi y sulfonilo. Además, un grupo alquilo puede contener hasta 10 heteroátomos o
30 sustituyentes de heteroátomos. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

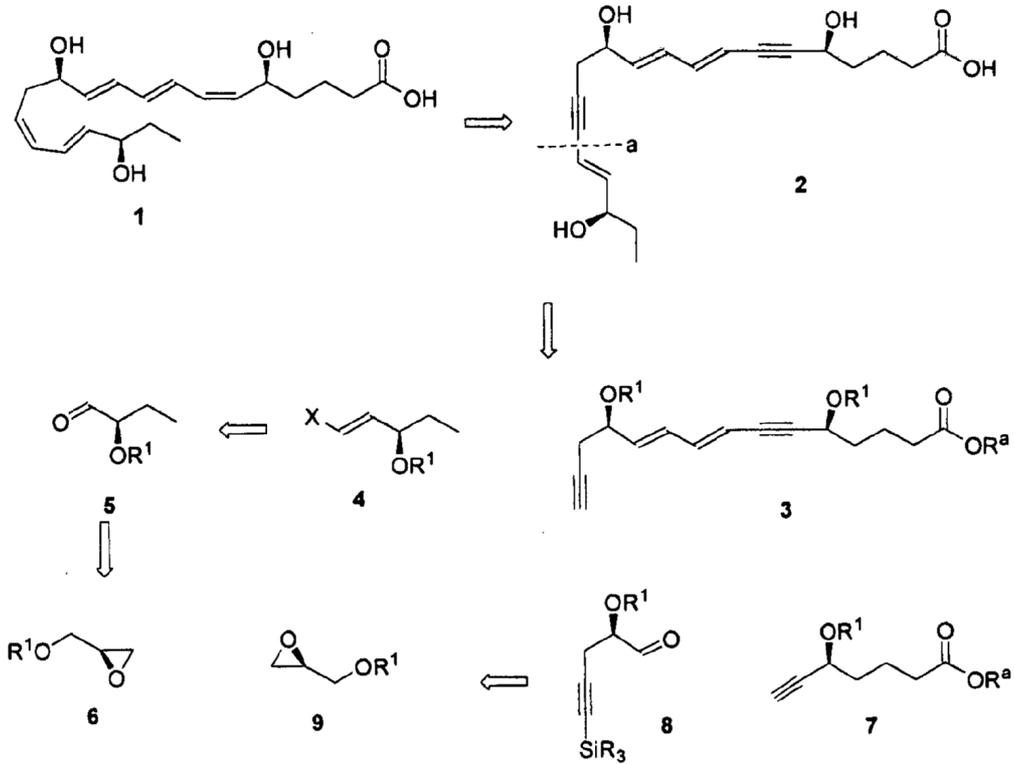
35 Como se usa en esta memoria descriptiva, los grupos arilo son radicales arilo que pueden contener hasta 10 heteroátomos. Un grupo arilo también puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con un grupo arilo o un grupo alquilo inferior y también puede condensarse a otros anillos arilo o cicloalquilo. Los grupos arilo adecuados incluyen, por ejemplo, grupos fenilo, naftilo, tolilo, imidazolilo, piridilo, piroloilo, tienilo, pirimidilo, tiazolilo y furilo.

40 Como se usa en esta memoria descriptiva, se define que un anillo tiene hasta 20 átomos que pueden incluir uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, con la condición de que el anillo pueda tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido, ciano, oxo, tio, alquiltio, ariltio, aciltio, alquil-sulfonato, arilsulfonato, fosforilo y sulfonilo, y adicionalmente con la condición de que el anillo también pueda contener uno o más anillos condensados, incluyendo anillos carbocíclicos, heterocíclicos, arilo o heteroarilo.

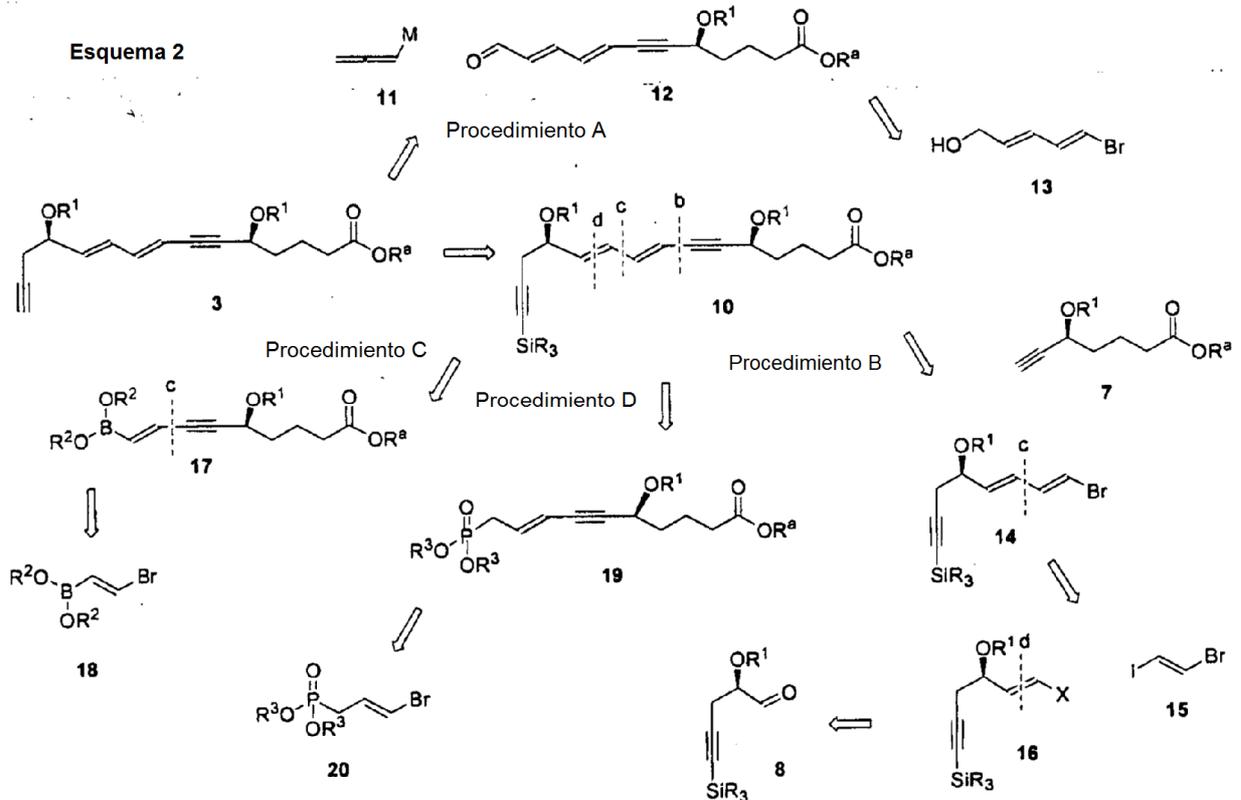
Procedimientos para preparar Eicosanoides Trihidroxilo Poliinsaturados y Análogos

45 La presente solicitud desvela procedimientos de preparación de eicosanoides trihidroxilo poliinsaturados, tales como **1**, como se describe en el Esquema 1. Los dos enlaces C=C (Z) pueden formarse a través de hidrogenación selectiva, tal como hidrogenación Lindlar, del precursor bis-alquinilo **2**. El compuesto **2** puede prepararse a través de un acoplamiento mediado por paladio (etapa de acoplamiento a) entre los intermedios **3** y **4**, donde X es Br, o I. El compuesto **4** puede prepararse a través de la alquienilación del aldehído **4**, que está fácilmente disponible a partir del epóxido protegido **6**. El intermedio **3** puede prepararse de varias maneras diferentes, como se analiza a continuación, a partir de los precursores **7** y **8**, mientras que el compuesto **8** puede prepararse fácilmente a partir del epóxido protegido **9**.

Esquema 1



El intermedio 3 puede prepararse de varias maneras diferentes, como se describe en el Esquema 2.



5

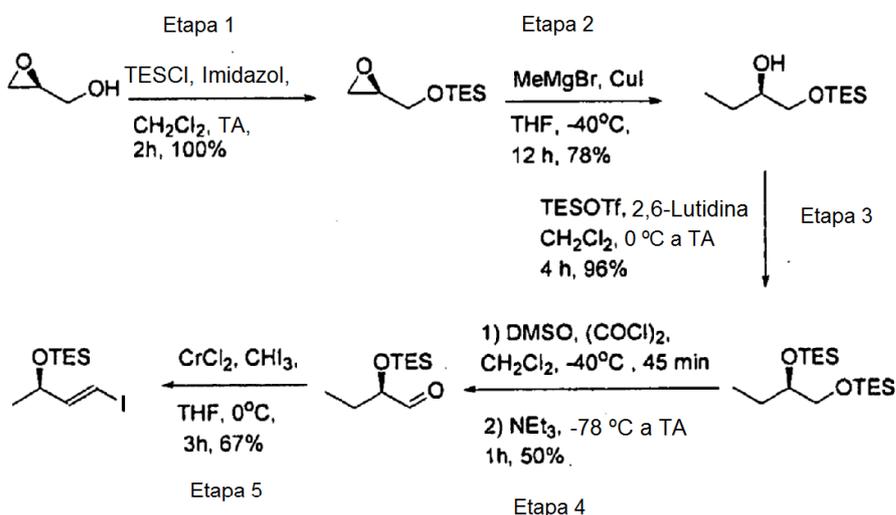
De acuerdo con el Procedimiento A, el compuesto 3 puede prepararse mediante la adición de un reactivo alenilo 11 (M es magnesio, cinc, cobre, estaño, silicio o boro) al precursor 12, que está disponible fácilmente a través del acoplamiento de Pd entre el bromuro conocido 13 y el alquino conocido 7. De acuerdo con el Procedimiento B, el

5 compuesto **3** se prepara a partir del precursor **10**, que se produce a través de acoplamiento mediado por Pd (proceso de acoplamiento b) de **7** con el intermedio **14**. El compuesto **14**, puede prepararse a través de acoplamiento de Pd (proceso de acoplamiento c) entre **15** y el precursor **16**, que puede prepararse a través de la alquenilación (proceso de acoplamiento d) del intermedio aldehído **8**. De acuerdo con el Procedimiento C, el precursor **10**, se forma a través del acoplamiento de Pd (proceso de acoplamiento c) entre **16** y el compuesto alquenil boro **17**, que está disponible fácilmente a través del acoplamiento de Pd (proceso de acoplamiento c) entre el compuesto alquenil boro **18** y el intermedio **7**. Finalmente, de acuerdo con el Procedimiento D, el compuesto **10**, se prepara a través de la alquenilación (proceso de acoplamiento d) del intermedio aldehído **8** con el intermedio fosfonato **19**, que está disponible fácilmente a través del acoplamiento de Pd (proceso de acoplamiento b) entre el compuesto **20** con **7**.

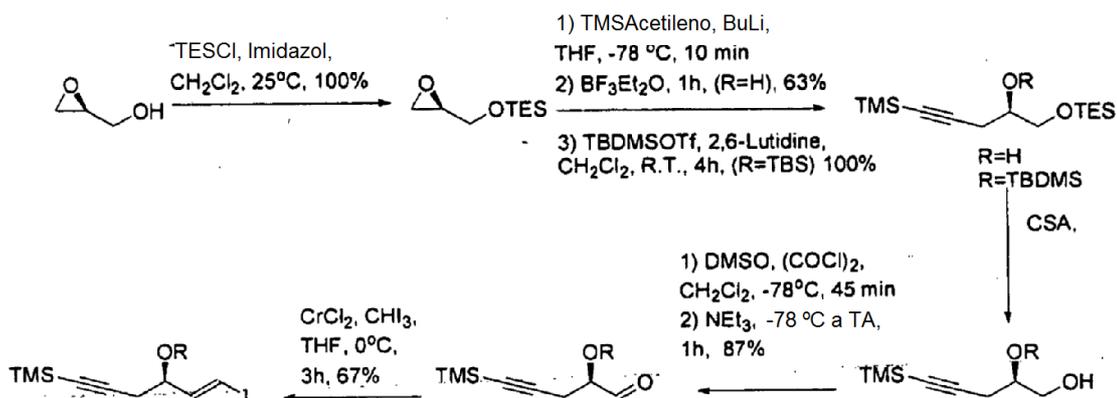
Esta estrategia es altamente convergente y los dos dobles enlaces Z pueden generarse en la última etapa, mejorando de este modo la estabilidad del producto.

15 El Esquema 4 muestra la síntesis de componentes básicos de tipo 4, mientras que el Esquema 5 muestra la síntesis de componentes básicos de tipo 8 y 16. En ambos casos, la estereoquímica de estos componentes básicos se establece sin ambigüedad a partir del glicidol de partida y se mantiene a lo largo de toda la síntesis, permitiendo la síntesis de productos con una elevada pureza estereoquímica.

Esquema 4

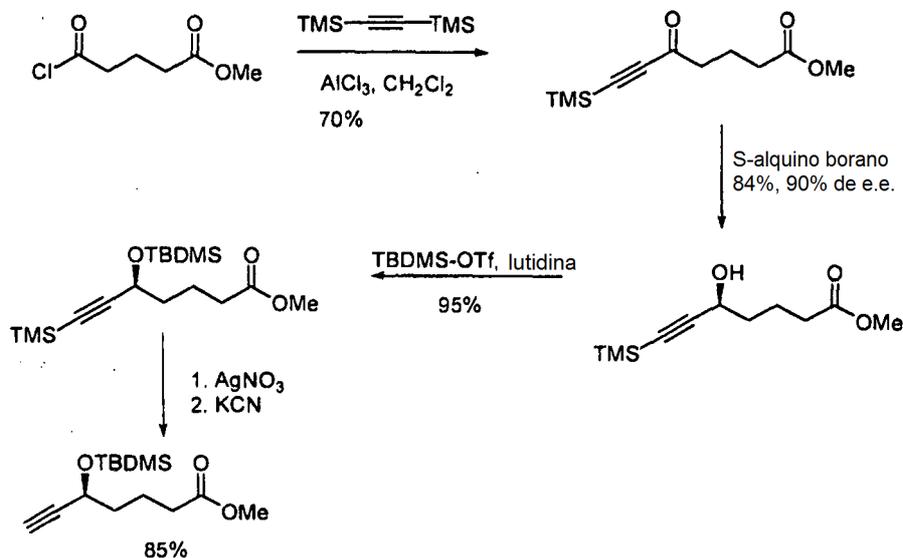


Esquema 5



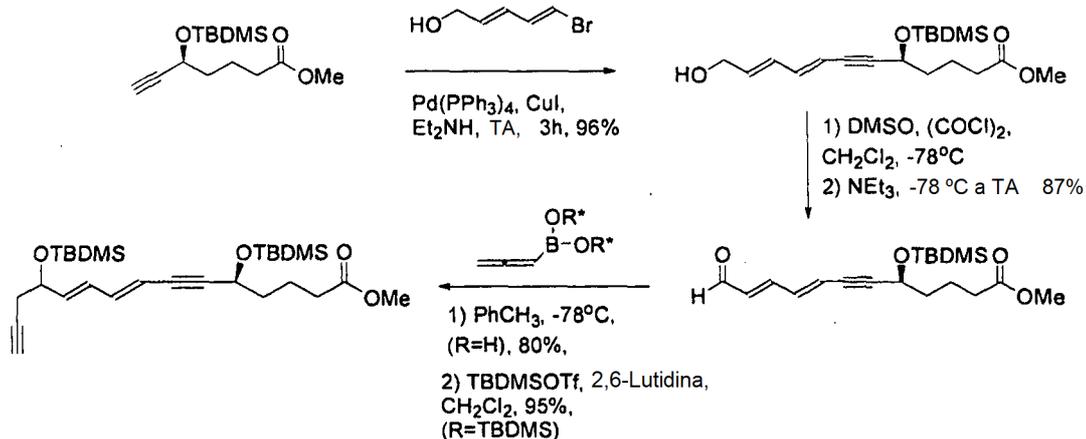
El Esquema 6 muestra una síntesis práctica del intermedio de tipo 7 con una elevada pureza estereoquímica.

Esquema 6



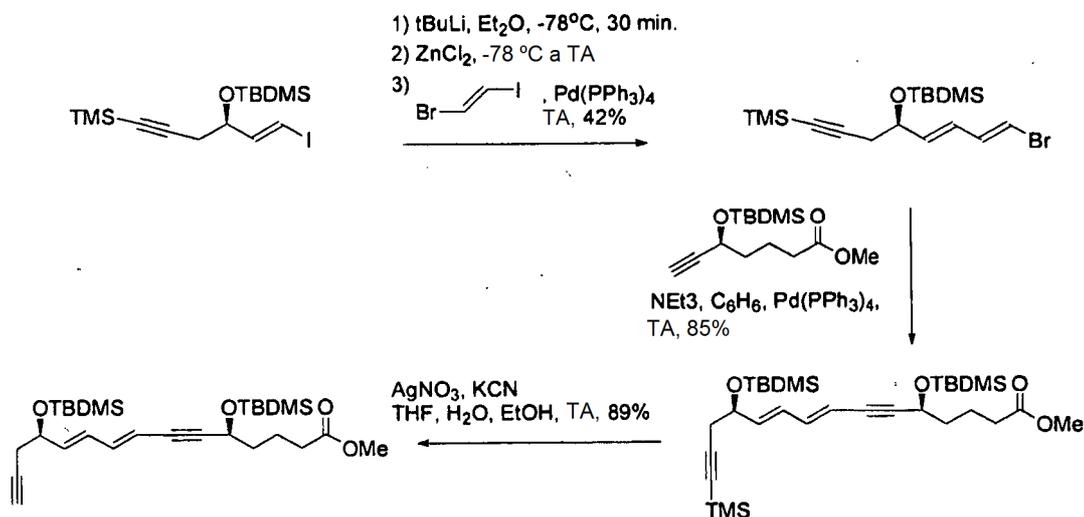
- 5 La combinación de estos componentes básicos puede hacerse en diversas maneras. De acuerdo con el Procedimiento A (Esquema 2), el intermedio alquino de tipo 7, puede acoplarse con un bromuro de dienilo-alcohol para dar un producto que puede oxidarse para dar un aldehído. La adición del derivado de ácido alenil borónico, de acuerdo con la química indicada por Yamamoto (Ikeda, N.; Arai, I.; Yamamoto, H. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 483), forma el intermedio de tipo 3, con un buen rendimiento global, pero no un estereocontrol más modesto.

Esquema 7



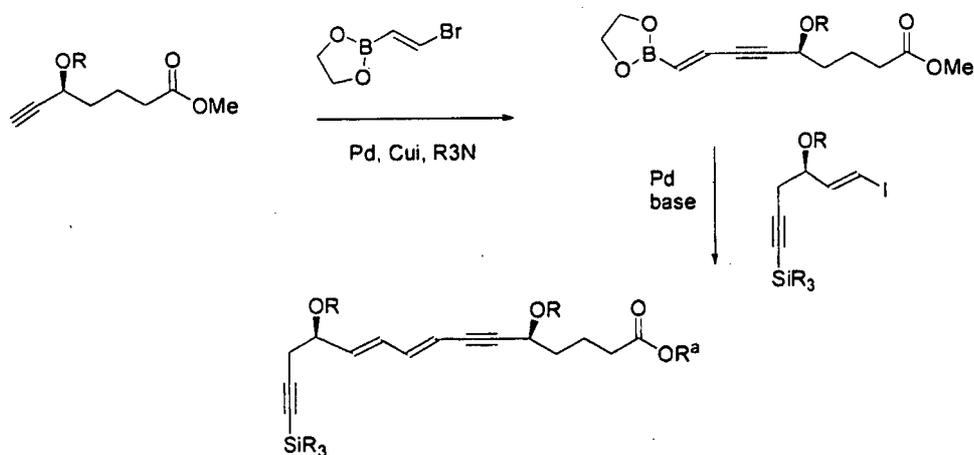
- 10 El Esquema 8 muestra que una manera alternativa de preparar el intermedio de tipo 3 es a través de un intermedio de tipo 10. De acuerdo con el Procedimiento B (Esquema 2), el acoplamiento de tipo Negishi del intermedio de tipo 16 seguido del acoplamiento de Sonogashira con el intermedio de tipo 7 proporciona el intermedio de tipo 10, que puede desililarse para formar el intermedio clave de tipo 3.

Esquema 8



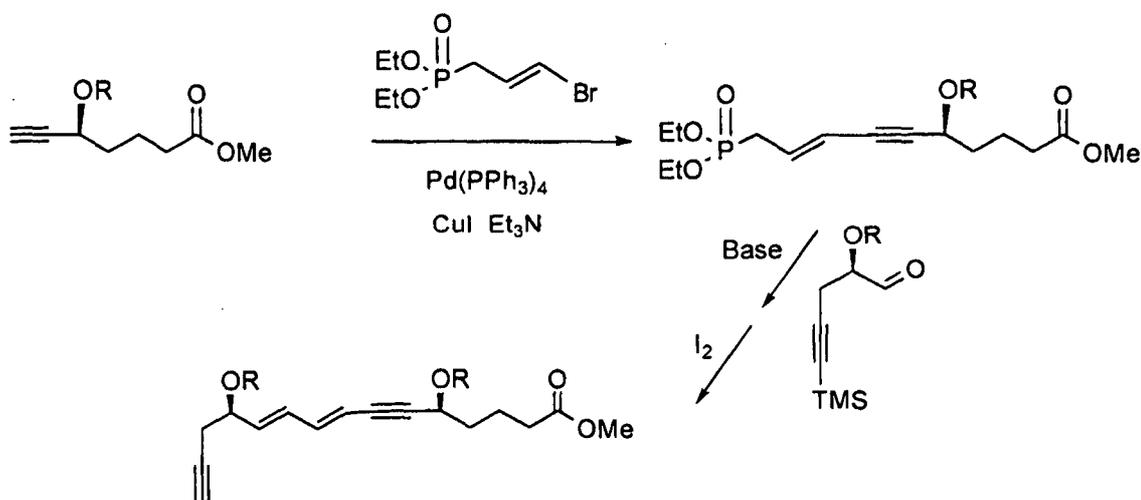
5 En el Esquema 9 se muestra otro enfoque de acuerdo con el Procedimiento C. El acoplamiento de Sonogashira seguido de un acoplamiento de Suzuki proporciona el producto final. Este acoplamiento iterativo puede hacerse de forma secuencial y es posible hacerlo en un único paso.

Esquema 9



El Esquema 10 muestra una de las maneras más eficaces de preparar los intermedios de tipo 3. Se basa en un acoplamiento de tipo Wittig entre un intermedio fosfonato fácilmente disponible y un intermedio aldehído similar.

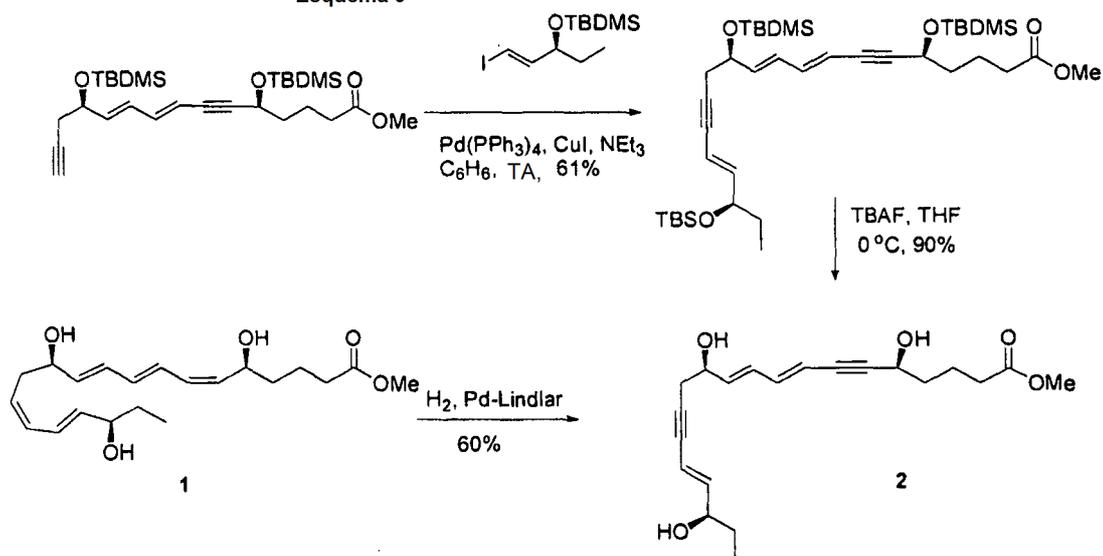
Esquema 10



El conjunto final de estas moléculas puede hacerse como se muestra en el Esquema 11. El acoplamiento de Sonogashira de los dos intermedios clave seguido de desprotección proporciona el producto bis-alkinilo de tipo 2. Después, el compuesto final de tipo 1 se obtiene a través de hidrogenación selectiva usando un catalizador de Lindlar.

5

Esquema 9



En general, la metodología sintética descrita en el presente documento es altamente convergente y permite varias combinaciones posibles de los intermedios clave usando procesos de acoplamiento mediado por Pd.

10

La metodología anterior es altamente versátil y puede extenderse fácilmente a los análogos de Eicosanoides Trihidroxi Poliinsaturados que tengan estructuras similares.

15 Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración. Dichas composiciones normalmente comprenden el compuesto activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende incluir todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla su uso en las composiciones. También pueden incorporarse en las

20

composiciones compuestos activos complementarios.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con su vía pretendida de administración. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiamintetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido sódico. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o frascos de dosis múltiple fabricados de vidrio o plástico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debería ser fluida en la medida en que exista fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio disolvente o de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede conseguirse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro sódico en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede proporcionarse incluyendo en la composición un agente que retarde la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización filtrada. En general, se preparan dispersiones incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado al vacío y liofilización que produce un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible. Pueden incluirse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. Para el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Las composiciones orales pueden también prepararse usando un vehículo líquido para su uso como un colutorio, en el que el compuesto del vehículo líquido se aplica por vía oral y se usa para enjuagar y se expectora o se traga. Pueden incluirse como parte de la composición agentes de unión farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un emoliente tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saporífero tal como menta piperita, metil salicilato o saporífero de naranja.

Para administración por inhalación, los compuestos se suministran en forma de una pulverización de aerosol de un recipiente o dosificador presurizado que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

La administración sistémica también puede ser por medios transmucosos o transdérmicos. Para administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes apropiados para atravesar barreras. Dichos penetrantes se conocen en general en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa puede realizarse mediante el uso de pulverizaciones nasales o supositorios. Para administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en ungüentos, pomadas, geles o cremas como se conoce en general en la técnica.

Los compuestos también pueden prepararse en forma de supositorios (por ejemplo, con bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao y otros glicéridos) o enemas de retención para suministro rectal.

En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Pueden usarse polímeros biocompatibles, biodegradables, tales como vinil acetato de etileno, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos para la preparación de dichas formulaciones. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. También pueden usarse suspensiones liposómicas (incluyendo liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales para antígenos virales) como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.522.811.

Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto para tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo que se calcula que produce el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención se dicta por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que se pretende conseguir, y las limitaciones inherentes en la técnica de la preparación de dicho compuesto activo para el tratamiento de individuos.

La toxicidad y eficacia terapéutica de dichos compuestos puede determinarse por procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación DL50/DE50. Se prefieren compuestos que muestren grandes índices terapéuticos. Aunque pueden usarse compuestos que muestren efectos secundarios tóxicos, debería tenerse cuidado en diseñar un sistema de suministro que dirija dichos compuestos al sitio de tejido afectado para minimizar el daño potencial a células no infectadas y, por lo tanto, reducir los efectos secundarios.

Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivo celular y estudios animales pueden usarse en la formulación de una serie de dosificaciones para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos queda preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la DE50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto usado en los métodos del tratamiento de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Puede formularse una dosis en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración en plasma en circulación que incluya la CI50 (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que consigue una inhibición semi-máxima de los síntomas) como se determina en el cultivo celular. Dicha información puede usarse para determinar con más precisión dosis útiles en seres humanos. Pueden medirse los niveles en plasma, por ejemplo, por cromatografía líquida de alto rendimiento.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, envase o dosificador junto con instrucciones para su administración.

Usos terapéuticos

Los compuestos de la invención son análogos estructurales de eicosanoides trihidroxi poliinsaturados de origen natural que se sabe que tienen actividad biológica contra una amplia serie de dianas, incluyendo enfermedades o afecciones asociadas con la inflamación o respuesta inflamatoria, proliferación celular no deseada, tal como cáncer, y enfermedades cardiovasculares. Como tales, se espera que los compuestos de la invención tengan actividad similar contra esas dianas.

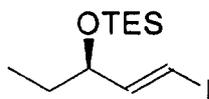
La invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos, que son solamente ilustrativos, y que no se pretende que limiten el alcance de la invención descrito en las reivindicaciones.

Ejemplos

La invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos, que son únicamente ilustrativos, y que no pretenden limitar el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

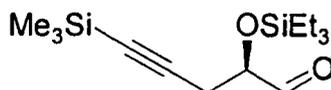
En los siguientes ejemplos, se han hecho esfuerzos para asegurar precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular medio en peso, la temperatura es en grados centígrados, y la presión es atmosférica o casi atmosférica. Los materiales de partida usados en estos ejemplos están generalmente disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente a partir de reactivos disponibles en el mercado mediante un procedimiento que implica una o más etapas.

Ejemplo 1



- 5 Etapa 1: A una solución de (R)-glicidol (4,0 g, 54 mmol) en CH_2Cl_2 (54 ml) a 0 °C se le añadieron imidazol (4,78 g, 70,19 mmol), DMAP (330 mg, 2,7 mmol) y después, mediante una cánula, una solución de cloruro de trietilsililo (9,06 ml, 54 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de suspensión de color blanco resultante se inactivó con agua y el producto se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 5%/hexanos) proporcionó el producto puro en forma de un líquido incoloro con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 3,79 (dd, $J = 11,6$, $J' = 2,9$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 11,8$, $J' = 5,1$ Hz, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,69 (dd, $J = 5,2$ Hz, $J' = 4,2$ Hz, 1H), 2,55 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J' = 2,6$ Hz, 1H), 0,90 (t, $J = 8,1$ Hz, 9H), 0,55 (c, $J = 8,0$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (62 MHz, CDCl_3): δ 63,580, 52,371, 44,582, 6,634, 4,317.
- 10
- 15 Etapa 2: A una suspensión de CuI (834 mg, 4,39 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota una solución 3,0 M de MeMgBr (14,6 ml, 43,88 mmol) a -10 °C. Después, la mezcla resultante se enfrió a -40 °C y se añadió mediante una cánula una solución de glicidol trietilsililo-protégido (2,75 g, 14,63 mmol) en THF (10 ml) y la solución resultante se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó el producto puro en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 78%. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 3,59 (dd, $J = 9,4$ Hz, $J' = 3,3$ Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,35 (dd, $J = 9,4$ Hz, $J' = 7,2$ Hz, 1H), 2,45 (s ancho, 1H), 1,41 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 12H), 0,58 (c, $J = 7,2$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (62 MHz, CDCl_3): δ 73,213, 66,580, 25,498, 9,809, 6,498, 4,278.
- 20
- 25 Etapa 3: A una solución de producto de la Etapa 2 (2,20 g, 10,78 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se le añadieron gota a gota a 0 °C 2,6-Lutidina (2,8 ml, 23,7 mmol) y trietilsililo triflato (3,6 ml, 16,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después la solución se vertió en una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 5%/hexanos) proporcionó el producto puro con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 3,59 (m, 1H), 3,49 (dd, $J = 9,6$ Hz, $J' = 5,4$ Hz, 1H), 3,39 (dd, $J = 9,7$ Hz, $J' = 6,6$ Hz, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 9H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 9H), 0,88 (t, 7,2 Hz, 3H), 0,61 (c, $J = 7,0$ Hz, 6H), 0,58 (c, $J = 7,0$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (62 MHz, CDCl_3): δ 74,296, 66,562, 26,872, 9,530, 6,881, 6,747, 5,008, 4,335.
- 30
- 35 Etapa 4: Se añadió gota a gota una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en diclorometano (16,1 ml, 32 mmol) a -78 °C a una solución de DMSO (4,56 ml, 64 mmol) en diclorometano (30 ml). La reacción se agitó durante 15 minutos a -78 °C y después se añadió a través de una cánula una solución del producto de la Etapa 3 (2,33 g, 7,3 mmol) en diclorometano (20 ml). La agitación se continuó durante una hora a -78 °C seguido de 45 minutos a -40 °C. Después, la solución se enfrió de nuevo a -78 °C y se trató con trietilamina (15,2 ml, 109 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después se interrumpió con agua, el producto se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 5%/hexanos) proporcionó el producto en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 50%. ^1H RMN (360 MHz, CDCl_3): δ 9,56 (s, 1H), 3,87 (1H), 1,63 (2H), 0,94 (t, 9H), 0,91 (t, 3H), 0,59 (c, 6H). ^{13}C RMN (90 MHz, CDCl_3): δ 204,440, 78,458, 25,767, 8,968, 6,501, 4,714.
- 40
- 45 Etapa 5: A una suspensión de CrCl_2 anhidro (1,456 g, 11,85 mmol) en THF (10 ml) se le añadió a 0 °C una solución de yodoformo (1,575 g, 4,0 mmol) en THF (6 ml) y una solución del aldehído de la Etapa 4 (280 mg, 1,48 mmol) en THF (6 ml) mediante una aguja de punta doble. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C y durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, hexanos) proporcionó el producto puro en forma de un líquido amarillento (rendimiento del 67%). ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 6,49 (dd, $J = 14,4$ Hz, $J' = 6,2$ Hz, 1H), 6,18 (dd, $J = 14,3$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H), 3,97 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8,1$ Hz, 9H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,59 (c, $J = 8,8$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 148,996, 76,258, 75,813, 30,395, 9,271, 6,780, 4,814.
- 50
- 55

Ejemplo 2



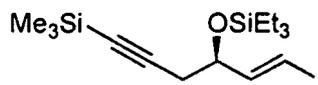
5 Etapa 1. A una solución de trimetilsilil acetileno (2,50 ml, 17,74 mmol) en THF (20 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió gota a gota una solución 2,0 M de n-butil litio en pentano (8,8 ml, 17,6 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió un complejo de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (2,25 ml, 17,6 mmol) y la agitación continuó durante 10 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Finalmente, se añadió mediante una cánula una solución del glicidol protegido (Ejemplo 1) (3,34 g, 17,74 mmol) en THF (10 ml) y la reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Después, la mezcla resultante se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó el producto puro en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 63%. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 3,76 (m, 1H), 3,70 (dd, $J = 9,9\text{ Hz}$, $J' = 4,3\text{ Hz}$, 1H), 3,59 (dd, $J = 10,0\text{ Hz}$, $J' = 5,8\text{ Hz}$, 1H), 2,43 (dd, $J = 5,7$, $J' = 2,3\text{ Hz}$, 1H), 10 0,92 (t, $7,8\text{ Hz}$, 9H), 0,58 (c, $J = 7,8\text{ Hz}$, 6H), 0,30 (s, 9H). ^{13}C RMN (62 MHz, CDCl_3): δ 102,796, 70,155, 65,071, 63,602, 24,489, 6,704, 5,793, 4,345, 0,003.

15 Etapa 2: A una solución del producto de alcohol de la Etapa 1 (3,49 g, 12,2 mmol) en CH_2Cl_2 (36 ml) se le añadieron gota a gota a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2,6-Lutidina (3,2 ml, 26,8 mmol) y tertbutildimetilsililoxi triflato (4,1 ml, 18,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después, la solución se vertió en una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 5%/hexanos) proporcionó el producto puro con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 3,88 (c, $J = 5,7$, 1H), 3,52 (d, $J = 5,8\text{ Hz}$, 2H), 2,51 (dd, $J = 16,9\text{ Hz}$, $J' = 6,0\text{ Hz}$, 1H), 2,38 (dd, $J = 16,5\text{ Hz}$, $J' = 5,8\text{ Hz}$, 1H), 1,12 (t, $J = 8,4\text{ Hz}$, 9H), 0,98 (s, 9H), 0,69 (c, $J = 8,1\text{ Hz}$, 6H), 0,30 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,12 (s, 3H). ^{13}C RMN (62 MHz, CDCl_3): δ 104,760, 85,843, 72,270, 72,108, 20 66,744, 66,367, 25,926, 6,801, 4,425, 0,108, -4,389, -4,573.

25 Etapa 3: A una solución 0,1 M del diol protegido de la Etapa 2 (3,1 g, 7,75 mmol) en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 :MeOH (78 ml) enfriada a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió ácido canforsulfónico (1,80 g, 7,75 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 0,5 h. Después, la mezcla de reacción se trató con trietil amina (4,7 ml, 33 mmol), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 30%/hexanos) proporcionando el producto puro en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 80%. ^1H RMN (360 MHz, CDCl_3): δ 3,91 (c, $J = 5,4$, 1H), 3,62 (dd, $J = 15,9\text{ Hz}$, $J' = 5,6\text{ Hz}$, 1H), 3,51 (dd, $J = 15,7\text{ Hz}$, $J' = 5,4\text{ Hz}$, 1H), 2,45 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 30 0,30 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,12 (s, 3H). ^{13}C RMN (62 MHz, CDCl_3): δ 103,242, 86,710, 71,471, 66,070, 25,768, 25,191, 18,041, -0,127, -4,832.

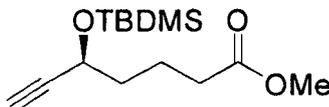
35 Etapa 4: A una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en diclorometano (4,6 ml, 9,2 mmol) se le añadió gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una solución de DMSO (0,96 ml, 12,4 mmol) en 15 ml de diclorometano. La reacción se agitó durante 15 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se añadió mediante una cánula una solución del alcohol de la Etapa 3 (1,77 g, 6,19 mmol) en diclorometano (20 ml). La agitación se continuó durante 45 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, la solución se trató con trietilamina (4,1 ml, 29,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después se inactivó con agua y el producto se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 5%/hexanos) proporcionó el producto en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 87%. ^1H RMN (360 MHz, CDCl_3): δ 9,60 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 2,60 (dd, $J = 15,2\text{ Hz}$ y $5,6\text{ Hz}$, 1H), 2,43 (dd, $J = 15,3\text{ Hz}$ y $10,1\text{ Hz}$, 1H), 0,97 (s, 9H), 0,27 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,12 (s, 3H). ^{13}C RMN (90 MHz, CDCl_3): δ 204,187, 103,427, 86,509, 70,633, 25,741, 25,276, 18,647, -0,109, -4,257.

Ejemplo 3



45 A una suspensión de CrCl_2 anhidro (2,058 g, 16,74 mmol) en THF (8 ml) se le añadió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solución de yodoformo (2,225 g, 5,65 mmol) en THF (6 ml) y una solución del aldehído del Ejemplo 2 (586 mg, 2,10 mmol) en THF (4 ml) mediante una aguja de doble punta. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y durante 2 horas a temperatura ambiente. Se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, hexanos) proporcionó el producto puro en forma de un líquido amarillento (rendimiento del 67%). ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (dd, $J = 14,4\text{ Hz}$ y $5,8\text{ Hz}$, 1H), 6,30 (dd, $J = 14,1\text{ Hz}$ y $1,4\text{ Hz}$, 1H), 4,18 (c, $J = 6,3\text{ Hz}$, 1H), 2,36 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,18 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H). ^{13}C RMN (62 MHz, CDCl_3): δ 147,399, 102,986, 87,248, 55 77,126, 73,768, 29,356, 25,892, -0,111, -4,589.

Ejemplo 4



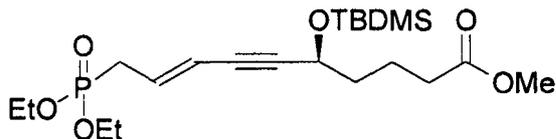
5 Etapa 1. A una suspensión agitada de tricloruro de aluminio (5,57 g, 41,8 mmol) en dicloruro de metileno (35 ml) a -5 °C se le añadió mediante una cánula una solución de butanoato de metil-4-cloroformilo (3,6 ml, 26,12 mmol) en dicloruro de metileno (7 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la suspensión se transfirió mediante una cánula gruesa a una solución de bis(trimetilsilil) acetileno (5,9 ml, 26,12 mmol) en dicloruro de metileno (15 ml) enfriado a -10 °C. Después de agitar durante 4 horas, la suspensión resultante se trató con ácido clorhídrico diluido enfriado con hielo (0,1 M) para disolver las sales de aluminio. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexanos) proporciona el producto puro con un rendimiento del 64%. ¹H RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 3,64 (s, 3H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,93 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 0,20 (s, 9H). ¹³C RMN (62 MHz, CDCl₃): δ 186,430, 173,190, 101,530, 97,621, 51,316, 43,935, 32,327, 18,563, -1,293.

20 Etapa 2. A una solución 0,5 M de (S)-Alpino Borano en THF (44 ml, 22 mmol) a 0 °C se le añadió lentamente mediante una cánula una solución del ceto-éster de la Etapa 1 (3,42 g, 15,1 mmol) en THF (5 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de enfriar a 0 °C, se inyectó acetaldehído (3,75 ml) para destruir el exceso de reactivo. Después de 5 minutos de agitación a 0 °C, se añadió éter dietílico (10 ml) seguido de la adición gota a gota de etanolamina (1,35 ml). La solución resultante se diluyó con éter y se lavó con cloruro sódico saturado. La porción de éter se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, éter etílico al 30% en hexanos) proporciona el producto puro con un rendimiento del 84% y 90% de e.e. (determinado por la preparación de su éster de Mosher y analizando los espectros de ¹⁹F RMN). ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 4,32 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,33 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,71 (m, 4H), 0,12 (s, 9H). ¹³C RMN (62 MHz, CDCl₃): δ 174,056, 106,365, 89,453, 62,207, 51,417, 37,030, 33,742, 20,526, -0,419.

30 Etapa 3. A una solución de hidroxi-éster de la Etapa 2 (2,1 g, 9,2 mmol) en CH₂Cl₂ (36 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C 2,6-lutidina (2,4 ml, 20,2 mmol) y terc-butildimetilsililoxi triflato (3,2 ml, 13,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después, la solución resultante se vertió en una solución de NH₄Cl saturado y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 5%/hexanos) proporcionó el producto puro en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 95%. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 4,31 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,68 (m, 4H), 0,86 (s, 9H), 0,12 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,07 (s, 3H). ¹³C RMN (62 MHz, CDCl₃): δ 174,046, 107,384, 88,704, 62,931, 51,453, 37,667, 33,497, 25,778, 20,780, -0,407, -4,506, -5,065.

40 Etapa 4. El hidroxi-éster protegido de la Etapa 3 (3,0 g, 8,3 mmol) en THF/EtOH (16 ml/8 ml) se trató con una solución de nitrato de plata (5,63 g, 33 mmol) en agua/EtOH (8 ml/8 ml) a 0 °C. La suspensión sólida de color amarillo resultante se dejó calentar a 25 °C y después se trató con una solución de cianuro potásico (3,78 g, 58 mmol) en agua (8 ml). El producto se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó el producto puro en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 89%. ¹H RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 4,33 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,35 (s, 1H), 2,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,70 (m, 4H), 0,89 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,10 (s, 3H). ¹³C RMN (62 MHz, CDCl₃): δ 173,943, 85,166, 72,432, 62,262, 51,549, 37,735, 33,598, 25,624, 20,694, 18,202, -4,670, -5,250.

Ejemplo 5



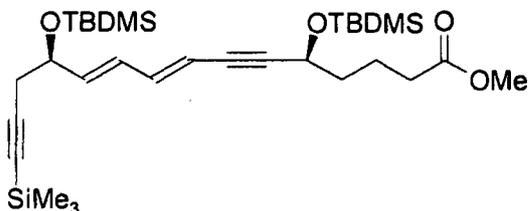
50 Etapa 1: A 0,5 g (2,5 mmol) de bromuro de 3-bromo-propeno en 0,83 g (5 mmol) se le añadió trietilfosfito (puro) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 3 h. El exceso de fosfato se retiró al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa.

55 Etapa 2: A una solución del producto de fosfonato de la Etapa 1 (257 mg, 1,0 mmol) en 7 ml de benceno seco, se le añadieron 270 mg (1,0 mmol) del alquino del Ejemplo 4, (230 mg, 0,2 mmol), *tetraquis*(trifenil fosfina)paladio, 76 mg (0,4 mmol) de yoduro de cobre (I) y trietilamina (1,01 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente,

durante una noche. La retirada del disolvente y la cromatografía en columna (MeOH al 1% en éter dietílico) dieron el producto (220 mg, 60%). Este compuesto mostró datos espectroscópicos y analíticos satisfactorios.

Ejemplo 6

5

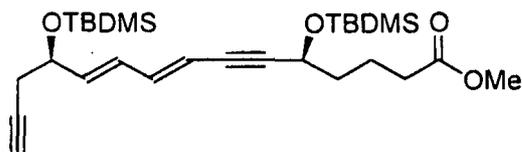


10

A una solución de fosfonato del Ejemplo 5 (217 mg 0,486 mmol) en 3 ml de THF seco, enfriada a -78 °C se le añadieron 0,51 ml de bis(trimetilsilil)amida sódica 1 M (0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 min y se añadió el aldehído protegido con TBDMS, preparado de acuerdo con el Ejemplo 3 (136 mg, 0,5 mmol) en 2,5 ml de THF. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h, se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min más. Se añadió una solución acuosa sat. de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con éter. La retirada del disolvente al vacío y la cromatografía en columna (acetato de etilo al 3% en hexanos) dieron 120 mg (43%) del producto.

Ejemplo 7

15



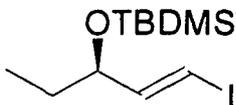
20

A una solución del producto del Ejemplo 7 (127 mg, 0,22 mmol) en THF/EtOH (2 ml/1 ml) se le añadió una solución de nitrato de plata (106 mg, 0,63 mmol) en agua/EtOH (1 ml/1 ml) a 0 °C. La suspensión sólida de color amarillo resultante se dejó calentar a 25 °C y después se trató con una solución de cianuro potásico (71 mg, 1,09 mmol) en agua (1 ml). El producto se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, éter dietílico al 4%/hexanos) proporcionó el producto puro en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 89%. ¹H RMN (250 MHz, C₆D₆): δ 6,58 (dd, J = 15,3 Hz y 10,9 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 16,0 y 11,0 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 16,3 Hz y 6,3 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,20 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,20 (m, 4H), 2,12 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 1,78 (m, 4H), 1,03 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,17 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,02 (s, 3H). ¹³C RMN (62 MHz, CDCl₃): δ 173,891, 140,738, 137,433, 129,200, 111,125, 93,363, 83,432, 80,947, 71,306, 70,197, 63,012, 51,452, 37,889, 33,516, 28,296, 25,792, 20,566, 18,075, -4,419, -4,578, -4,861, -5,014.

25

30

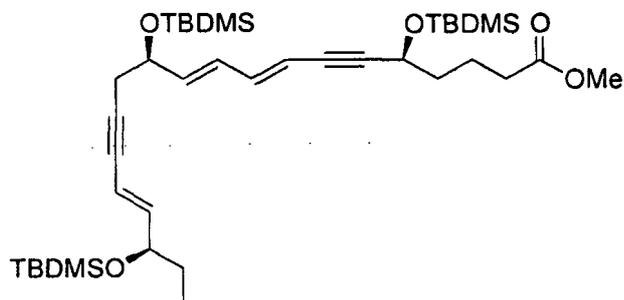
Ejemplo 8



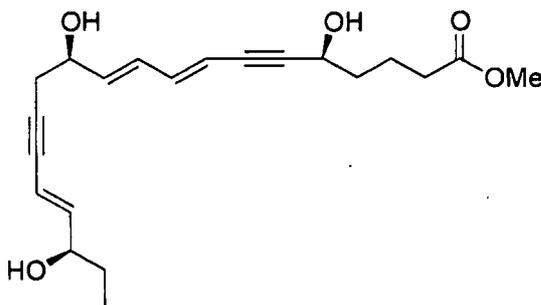
35

Se preparó de forma similar al Ejemplo 1. El producto dio datos espectroscópicos satisfactorios.

Ejemplo 9

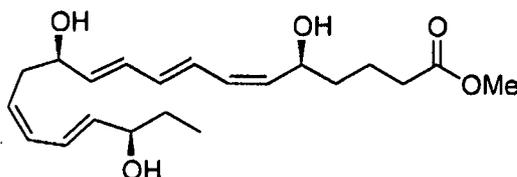


- 5 Se preparó a partir del yoduro de vinilo del Ejemplo 1 y el alquino del Ejemplo 7 usando el procedimiento de acoplamiento del Ejemplo 5 (Etapa 2). ^1H RMN (500 MHz, C_6D_6): δ 6,59 (dd, $J = 15,2$ Hz y $10,9$ Hz, 1H), 6,24 (dd, $J = 15,2$ y $11,0$ Hz, 1H), 6,14 (dd, $J = 15,5$ Hz y $5,3$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J = 14,8$ Hz y $5,6$ Hz, 1H), 5,59 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,54 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,24 (c, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,94 (c, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 1,02 (s, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,28 (s, 3H), 0,19 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, C_6D_6): 8 173, 131, 145,665, 141,248, 138,411, 129,420, 111,518, 109,904, 93,989, 87,526, 84,119, 81,048, 73,998, 72,025, 63,570, 50,913, 38,321, 33,587, 31,253, 29,235, 26,014, 21,163, 18,413, 9,221, -4,207, -4,421, -4,603, -4,621, -4,772, -5,094.

15 Ejemplo 10

- 20 Una solución del producto del Ejemplo 9 (40 mg, 0,065 mmol) en THF (1 ml) se trató con TBAF 1,0 M (0,32 ml, 0,32 mmol) a 0°C . La reacción se agitó durante 3 h y después se vertió en agua y se extrajo con éter. Los extractos de éter se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. Después, la solución etérea se trató con un exceso de diazometano recién preparado en éter para convertir el ácido libre en el producto. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, MeOH al 4%/CH₂Cl₂) proporcionó el producto puro con un rendimiento del 90%. ^1H RMN (500 MHz, C_6D_6): δ 6,55 (dd, $J = 15,5$ Hz y $10,9$ Hz, 1H), 6,16 (dd, $J = 15,2$ Hz y $11,0$ Hz, 1H), 6,05 (dd, $J = 15,5$ Hz y $5,3$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 5,61 (dd, $J = 14,6$ Hz y $5,5$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 11,2$ Hz y $5,3$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 11,0$ Hz y $6,7$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,06 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, C_6D_6): δ 173,819, 145,219, 141,143, 136,647, 130,007, 111,340, 109,915, 92,672, 85,857, 84,082, 81,330, 73,505, 70,225, 62,533, 51,488, 37,097, 33,599, 29,912, 28,658, 20,615, 9,451. HPLC: columna de fase inversa Beckman Ultrasphere (agua al 30% en MeOH, 3,8 ml/min, 252 bar): tiempo de elución = 5,41 min.

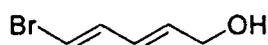
Ejemplo 11



- 35 A una solución del producto bis-acetilénico del Ejemplo 10 (7,7 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadieron catalizador de Lindlar (1,5 mg, 20% en peso), quinolina (4 μl), y la mezcla de reacción se agitó en la

atmósfera estática de hidrógeno. Se tomaron muestras cada 20 minutos para el análisis por HPLC (agua al 30% en MeOH), y la reacción se detuvo en una conversión del 60%. La solución resultante se filtró sobre una capa de celite y se separó por HPLC (agua al 45% en MeOH), proporcionando el producto puro con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (500 MHz, C₆D₆): δ 6,54 (dd, J = 14,8 Hz y 11,5 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 14,9 Hz y 11,7 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 16,0 Hz y 10,5 Hz, 1H), 6,11 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 14,7 Hz y 11,1 Hz, 1H), 5,95 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 15,4 Hz y 6,4 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 14,9 Hz y 6,0 Hz, 1H), 5,42 (dt, J = 10,8 Hz y 8,1 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,38 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 4,03 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 3,83 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,2-2,4 (m, 4H), 2,08 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H), 0,85 (t, J = 6,7 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, C₆D₆): δ 177,135, 137,855, 137,106, 134,923, 134,057, 131,093, 130,273, 129,637, 128,428, 126,868, 125,269, 73,554, 71,747, 67,609, 37,123, 36,223, 33,835, 30,576, 21,165, 9,867. HPLC: Columna de fase inversa Beckman Ultrasphere (agua al 30% en MeOH, 3,8 ml/min, 254 bar): tiempo de elución = 8,43 min.

Ejemplo 13

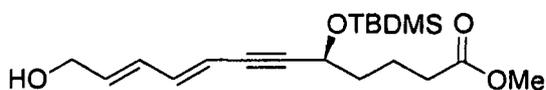


Etapa 1: A una solución 7,4 M de KOH (31,0 g, 553 mmol) en agua (75 ml) enfriada a -20 °C se le añadió 1-sulfonato de piridinio (21,6 g, 136 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a -20 °C y después durante 4 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó durante 1/2 h a 40 °C antes de enfriarse a 0 °C. El precipitado de color parduzco se retiró por filtración, se lavó con acetona y después se recristalizó en metanol, proporcionando un producto puro en forma de cristales de color amarillo-naranja (11,3 g, 82,96 mmol, rendimiento del 61%). ¹H RMN (360 MHz, DMSO): δ 9,05 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,00 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 13,5 Hz y 9,1 Hz, 2H).

Etapa 2: A una solución de PPh₃ (21,57 g, 82,4 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml) enfriada a 0 °C se le añadió directamente NBS (14,67 g, 82,4 mmol). Después de que la adición se completara, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. En este punto, se añadió directamente sal de glutacetaldehído potásico de la etapa 1 (5,6 g, 41,2 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución de tampón a pH 7,0 y se extrajo con CH₂Cl₂. Después, los extractos combinados se secaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, trietilamina al 2%/éter dietílico al 10%/hexanos) proporcionó el producto en forma de un líquido incoloro (3,27 g, 20,35 mmol, rendimiento del 49%). ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 9,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 13,2 Hz y 11,0 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,86 (dd, J = 15,4 Hz y 10,9 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 15,3 Hz y 7,5 Hz, 1H). ¹³C RMN (62 MHz, CDCl₃): δ 191,965, 146,490, 135,457, 132,172, 118,633.

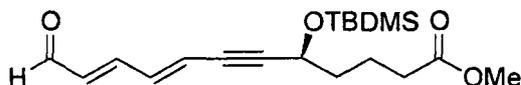
Etapa 3. A una solución del dienal (4,14) (0,9 g, 5,59 mmol) en metanol (15 ml) se le añadieron CeCl₃ (1,38 g, 5,59 mmol) y NaBH₄ (0,21 g, 5,59 mmol). Después de cinco minutos, la reacción se trató con una solución diluida de HCl hasta un pH neutro y se extrajo con éter. Después, los extractos combinados se secaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó el producto en forma de un líquido incoloro (0,80 g, 4,98 mmol, rendimiento del 89%). ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6,71 (dd, J = 13,5 Hz y 10,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 14,5 Hz y 9,7 Hz, 1H), 5,84 (dt, J = 14,6 Hz y 6,1 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 4,6 Hz, 2H). ¹³C RMN (62 MHz, CDCl₃): δ 136,698, 133,278, 128,087, 108,994, 62,750.

Ejemplo 14



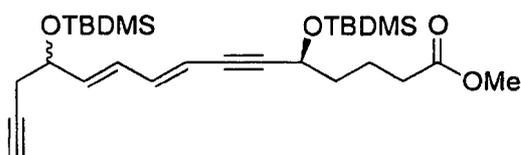
A una solución de bromuro de vinilo del Ejemplo 13 (0,74 g, 4,51 mmol) en Et₂NH (8 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (160 mg, 0,14 mmol) y la solución protegida de la luz se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una pequeña cantidad de benceno (4 ml) para disolver por completo el catalizador. Después, a la solución homogénea resultante se le añadió a través de una cánula una solución del alquino del Ejemplo 4 (1,25 g, 4,61 mmol) en Et₂NH (8 ml) y CuI (88 mg, 0,46 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter. Después, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó el producto puro en forma de un líquido incoloro (1,52 g, 4,33 mmol, rendimiento del 96%). ¹H RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 6,61 (dd, J = 15,7 Hz y 10,6 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 14,8 Hz y 10,9 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 14,4 Hz), 5,48 (dt, J = 15,1 Hz y 5,2 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,14 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,05 (s, 9H), 0,27 (s, 3H), 0,18 (s, 3H). ¹³C RMN (62 MHz, CDCl₃): δ 141,705, 136,071, 129,466, 111,138, 93,991, 84,393, 63,859, 62,789, 51,161, 38,516, 33,831, 26,244, 21,391, -3,936, -4,648.

Ejemplo 15



- 5 A una solución de dimetilsulfóxido (0,66 ml, 8,5 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se le añadió gota a gota a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ cloruro de oxalilo (0,56 ml, 6,4 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Se añadió alcohol del Ejemplo 14 (1,5 g, 4,26 mmol) a través de una aguja de punta doble y la solución resultante se agitó durante 45 minutos más a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A la mezcla de color blanco turbia se le añadió lentamente trietilamina (2,96 ml, 21,3 mmol) que se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 5%/hexanos) proporcionó el producto puro en forma de un líquido incoloro (1,31 g, 3,75 mmol, rendimiento del 87%). ^1H RMN (360 MHz, C_6D_6): δ 9,50(d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 14,7 Hz y 11,3 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 14,6 Hz y 11,2 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 14,9 Hz y 8,2 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,16 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,18 (s, 3H). ^{13}C RMN (62 MHz, CDCl_3): δ 191,944, 172,975, 148,566, 138,933, 133,120, 119,950, 98,691, 83,368, 63,524, 50,987, 38,019, 33,504, 25,921, 21,021, 18,370, -4,320, -4,931.

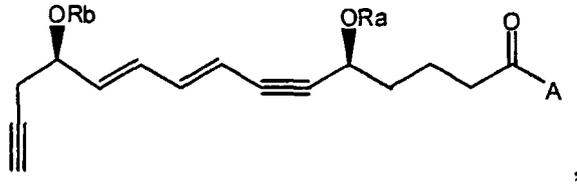
Ejemplo 16



- 20 A una solución del ácido alenil borónico (518 mg, 6,18 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron tamices moleculares (3,0 g) y D-tartrato de diisopropilo (2,6 ml, 12,36 mmol) y la solución resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 24 h con agitación suave cada cierto tiempo. Después, la solución obtenida de éster alenil borónico quiral se canuló a un nuevo matraz y se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. En este punto, se añadió una solución del aldehído del Ejemplo 15 (665 mg, 1,9 mmol) en tolueno (10 ml) a través de una aguja de punta doble, y la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 h y después se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Después, la solución resultante se inactivó con una solución diluida de HCl, se extrajo con éter, después se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 5%/hexanos) proporcionó el producto puro en forma de un líquido incoloro (592 mg, 1,52 mmol, rendimiento del 80%). A una solución del producto de alcohol obtenido (592 mg, 1,52 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadieron gota a gota a $0\text{ }^\circ\text{C}$ 2,6- lutidina (0,40 ml, 3,34 mmol) y triflato de terc-butildimetilsiloxi (0,41 ml, 2,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después, la solución resultante se vertió en una solución de NH_4Cl saturado y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 2%/hexanos) proporcionó el producto puro (4,4) en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 95%. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 6,52 (dd, J = 15,5 Hz y 10,9 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 15,2 y 11,0 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 15,5 Hz y 5,3 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,31 (c, J = 5,9 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 1,95 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 1,82 (m, 4H), 0,97 (s, 18H), 0,18 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). ^{13}C RMN (62 MHz, CDCl_3): δ 173,891, 140,738, 137,433, 129,200, 111,125, 93,363, 83,432, 80,947, 71,306, 70,197, 63,012, 51,452, 37,889, 33,516, 28,296, 25,792, 20,566, 18,075, -4,419, -4,578, -4,861, -5,014.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5 en la que

A es hidroxí, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino o dialquilamino; y

10 Ra y Rb se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, acilo, sililo, alcoxiacilo y aminoacilo, en donde alquilo se refiere a un radical alquilo saturado o insaturado de cadena lineal, ramificada y cíclico que contiene hasta aproximadamente 20 carbonos, incluyendo opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, heterociclo C₃-C₆, arilo, halo, hidroxí, amino, alcoxi y sulfonilo y/o que contiene opcionalmente hasta 10 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; y arilo se refiere a un radical arilo que puede contener hasta 10 heteroátomos y puede contener

15 opcionalmente fusionado a otro anillo arilo o cicloalquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente entre hidrógeno, acilo, alcoxiacilo y aminoacilo.

20 3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que Ra y Rb son hidrógeno y A es OR, donde R se selecciona entre hidrógeno, alquilo y arilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R es hidrógeno.