



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: 2 534 331

61 Int. Cl.:

C07D 515/22 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 24.05.2011 E 11721308 (2)
 Fecha y número de publicación de la concesión europea: 14.01.2015 EP 2576569

(54) Título: Proceso sintético para la producción de compuestos e intermedios de ecteinascidina

(30) Prioridad:

25.05.2010 EP 10382142

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 21.04.2015

(73) Titular/es:

PHARMA MAR S.A. (100.0%) Avda. de los Reyes, 1 Polígono Industrial La Mina-Norte 28770 Colmenar Viejo, Madrid, ES

(72) Inventor/es:

MARTÍN LÓPEZ, Mª JESÚS; FRANCESCH SOLLOSO, ANDRÉS y CUEVAS MARCHANTE, MARÍA DEL CARMEN

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

DESCRIPCIÓN

Proceso sintético para la producción de compuestos e intermedios de ecteinascidina

5 La presente invención se refiere a procesos sintéticos, y en particular se refiere a procesos sintéticos para producir compuestos de ecteinascidina.

Antecedentes de la invención

30

- Las ecteinascidinas es un grupo de compuestos marinos naturales y análogos de los mismos, que están bien identificados y estructuralmente caracterizados, y se divulga que tienen propiedades antibacterianas y citotóxicas. Véase, por ejemplo, la patente europea 309.477; los documentos WO 03/66638; WO 03/08423; WO 01/77115; WO 03/014127; R. Sakai et al., 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, páginas 11456-11460; R. Menchaca et al., 2003, *J. Org. Chem.* 68(23), páginas 8859-8866; e l. Manzanares et al., 2001, *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents*, 1, páginas 257-276; y referencias en los mismos. Los ejemplos de ecteinascidinas están proporcionados por ET-743, ET-729, ET-745, ET-759A, ET-759B, ET-759C, ET-770, ET-815, ET-731, ET-745B, ET-722, ET-736, ET-738, ET-808, ET-752, ET-594, ET-552, ET-637, ET-652, ET-583, ET-597, ET-596, ET-639, ET-641, y derivados de los mismos, tal como formas acetiladas, formas formiladas, formas metiladas y formas óxido.
- Las caracterizaciones estructurales de tales ecteinascidinas no dan otra vez explícitamente en el presente documento porque de la descripción detallada proporcionada en tales referencias y citas cualquier experto en esta tecnología es capaz de obtener tal información directamente de las fuentes citadas aquí y fuentes relacionadas.
- Al menos uno de los compuestos de ecteinascidina, ecteinascidina 743 (ET-743), se ha estudiado extensamente, y se hará referencia específicamente en el presente documento para ilustrar características de esta invención. ET-743 se emplea como un medicamento anticanceroso, con denominación común internacional (DCI) trabectedina, para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos (STS) avanzado y metastásico, después del fracaso de antraciclinas e ifosfamida, o quienes no son adecuados para recibir tales agentes, y para el tratamiento de cáncer de ovario sensible a platino con recaída en combinación con doxorrubicina liposómica pegilada.

ET-743 tiene una estructura tris(tetrahidroisoquinolina) compleja de fórmula

- 35 Se preparó originalmente por aislamiento de extractos del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata*. El rendimiento era bajo, y se han buscado procesos preparativos alternativos.
- El primer proceso sintético para producir compuestos de ecteinascidina se describió en la patente en EE UU 5.721.362. Este proceso empleaba sesamol como material de partida y dio ET-743 después de una secuencia larga y complicada de 38 ejemplos que cada uno describe uno o más pasos en la secuencia sintética.
 - Se divulgó una mejora en la preparación de un intermedio usado en tal proceso en la patente en EE UU 6.815.544. Incluso con esta mejora, la síntesis total no era adecuada para la fabricar ET-743 a una escala industrial.
- 45 Se describió un proceso hemisintético para producir compuestos de ecteinascidina en el documento EP 1.185.536. Este proceso emplea cianosafracina B como material de partida para proporcionar ET-743. La cianosafracina B es un antibiótico pentacíclico obtenido por fermentación de la bacteria *Pseudomonas fluorescens*.

Se divulgó una mejora en tal proceso hemisintético en el documento EP 1.287.004.

5

- Hasta la fecha se han divulgado cuatro procesos sintéticos adicionales (2 síntesis totales y 2 formales) en las solicitudes de patente JP 2003221395, WO 2007/04586, y WO 2007/087220, y en *J. Org. Chem.* 2008, 73, páginas 9594-9600.
- 10 El documento WO 2007/045686 también se refiere a la síntesis de ecteinascidinas-583 y 597 usando compuestos intermedios de fórmula:

$$\begin{array}{c} \text{OMe} \\ \text{R}_3\text{O} \\ \text{OR}_5 \\ \text{OR}_4 \\ \text{N} \\ \text{N} \\ \text{N} \\ \text{R}_7\text{O} \\ \text{OR}_6 \\ \text{O} \\ \text{N} \\$$

Se da una visión global de las estrategias de síntesis total para la síntesis de núcleo pentacíclico de ET-743 en la figura I.

Figura I

5 Objeto de la invención

10

15

20

25

Permanece la necesidad para rutas hemisintéticas alternativas para los compuestos de ecteinascidina y compuestos relacionados. Tales rutas sintéticas pueden proporcionar vías más económicas a los agentes antitumorales conocidos así como permitir la preparación de nuevos compuestos activos.

Compendio de la invención

Esta invención se refiere a un proceso para la síntesis de ecteinascidinas. También se refiere a intermedios para tal proceso, a procesos para su producción, y a su uso en la síntesis de ecteinascidinas.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un paso del proceso para la producción de una ecteinascidina de fórmula **!**:

$$R_5$$
 R_6 O R_1 O Me Me R_4 O O H N R_2 R_3

I

en donde

 R_1 y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, $C(=0)R^a$, $C(=0)OR^b$, $C(=0)NR^cR^d$, y un grupo protector para OH;

 R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^cR^d$, y un grupo protector para amino;

R₃ es CN u OH;

5

10

15

20

25

30

35

40

45

R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo:

- (a) C(=0)
- (b) CH(OR₇) o CH(NR₈R₉) en donde R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquinilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para OH; y R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para amino;
- (c) un grupo de fórmula:

en donde

 X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir; R_{10} se selecciona de hidrógeno, $C(=0)R^a$, $C(=0)OR^b$, $C(=0)NR^cR^d$, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituir y un grupo protector para OH:

R₁₁ se selecciona de hidrógeno, C(=O)R^a, C(=O)OR^b, C(=O)NR^cR^d, alquilo de C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, y alquinilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y un grupo protector para amino; o

(d) un grupo de fórmula:

Y₁ Y₂ Y₃ N R₁₀ R₁₀

en donde

 Y_1 se selecciona de hidrógeno, OR^b , $OC(=O)R^a$, $OC(=O)OR^b$, $OC(=O)NR^cR^d$, SR^e , SOR^a , SO_2R^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^cR^d$, NO_2 , NR^cR^d , $N(R^c)C(=O)R^a$, $N(R^c)-OR^b$, $C(R^a)=NOR^b$, $N(R^c)C(=O)OR^b$, $N(R^c)C(=O)NR^cR^d$; $C(R^a)=NOR^b$, $C(R^$

 Y_2 e Y_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir; R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, $C(=0)R^a$, $C(=0)OR^b$, $C(=0)NR^cR^d$, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, y alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, y

cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir:

cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para OH;

cada R^c y R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para amino;

cada R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para SH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde el proceso comprende el paso de reducir una quinona de fórmula **II** seguido por alquilación de la hidroquinona resultante con un reactivo electrofílico adecuado para dar un compuesto de fórmula **IIa** según el esquema **I**:

$$\begin{array}{c} \text{OMe} \\ \text{R}_1\text{O} \\ \text{Me} \\ \text{HO} \\ \text{OH} \\ \text{NHProt}^{\text{NH}} \\ \text{II} \\ \end{array}$$

Esquema I

en donde

5

25

30

10 R₁ es un grupo protector para OH;

 R_2 se selecciona de alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, $C(=0)R^a$, $C(=0)OR^b$, $C(=0)NR^cR^d$, y un grupo protector para amino;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir:

R^b se selecciona independientemente de alquilo de C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para OH;

R^c y R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquinilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para amino;

Prot^{NH} es un grupo protector para amino; y

Prot^{SH} es un grupo protector para SH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona intermedios de fórmula II:

$$\begin{array}{c} \text{OMe} \\ \text{R}_1\text{O} \\ \text{Me} \\ \text{HO} \\ \text{O} \\ \text{NHProt}^{\text{NH}} \\ \text{II} \\ \end{array}$$

35 en donde

R₁ es un grupo protector para OH;

 R_2 se selecciona de alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, $C(=0)R^a$, $C(=0)QR^b$, $C(=0)NR^cR^d$, y un grupo protector para amino;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquinilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir:

R^b se selecciona independientemente de alquilo de C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para OH;

 R^{c} y R^{d} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1} - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_{2} - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_{2} - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para amino;

Prot^{NH} es un grupo protector para amino; y

Prot^{SH} es un grupo protector para SH.

15

20

En un aspecto particular, la invención se refiere al uso de los intermedios de fórmula II en la producción de compuestos de fórmula I.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula **II** que comprende la desmetilación de una metoxibenzoquinona de fórmula **IIa**' según el esquema **II**:

Esquema II

en donde R₁, R₂, Prot^{NH}, y Prot^{SH} son como se han definido en la fórmula **II**.

En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso alternativo para la síntesis de un compuesto de fórmula II que comprende la desprotección y oxidación de una hidroquinona protegida de fórmula IIa" según el esquema III:

Esquema III

en donde:

ES 2 534 331 T3

 R_1 y $\text{Prot}_1^{\text{OH}}$ son grupos protectores para OH, con la condición de que R_1 se seleccione para eliminarse selectivamente en presencia de $\text{Prot}_1^{\text{OH}}$ y viceversa; y

5 R₂, Prot^{NH}, y Prot^{SH} son como se han definido en la fórmula **II**.

10

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Descripción detallada de formas de realización preferidas

La presente invención se refiere a procesos para la producción de compuestos de fórmula general I y II como se han definido anteriormente.

En los compuestos definidos por fórmulas de Markush en esta especificación, los grupos se pueden seleccionar según la siguiente orientación:

Los grupos alquilo pueden ser ramificados o sin ramificar, y preferiblemente tienen de 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. Una clase más preferida de grupos alquilo tiene de 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. Incluso más preferidos son grupos alquilo que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y butilo, incluyendo n-butilo, tert-butilo, sec-butilo e isobutilo son grupos alquilo particularmente preferidos en los compuestos de la presente invención.

Los grupos alquenilo y alquinilo preferidos en los compuestos de la presente invención pueden ser ramificados o no ramificados, tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. Una clase más preferida de grupos alquenilo y alquinilo tiene de 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. Incluso más preferidos son grupos alquenilo y alquinilo que tienen 2, 3 o 4 átomos de carbono.

Los grupos arilo adecuados en los compuestos de la presente invención incluyen compuestos con anillos únicos y múltiples, incluyendo compuestos con anillos múltiples que contienen grupos arilo separados y/o fusionados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o fusionados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono en el anillo. Preferiblemente los grupos arilo contienen desde 6 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono en el anillo. Los grupos arilo especialmente preferidos incluyen fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, bifenilo sustituido o sin sustituir, fenantrilo sustituido o sin sustituir y antrilo sustituido o sin sustituir. El grupo arilo más preferido es fenilo sustituido o sin sustituir.

Los grupos heterocíclicos adecuados incluyen grupos heteroaromáticos y heteroalicíclicos que contienen de 1 a 3 anillos separados o fusionados y desde 5 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo. Preferiblemente los grupos heteroaromáticos y heteroalicíclicos contienen de 5 hasta aproximadamente 10 átomos de anillo, más preferiblemente 5, 6 o 7 átomos de anillo. Los grupos heteroaromáticos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O, o S e incluyen, por ejemplo, cumarinilo incluyendo 8-cumarinilo, quinolilo incluyendo 8-quinolilo, isoquinolilo, pirazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolicinilo, ftalacinilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, piridacinilo, triacinilo, cinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzofurazolilo, b quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridilo. Los grupos heteroalicíclicos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O, o S e incluyen, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperacinilo, acetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidilo, oxepanilo, tiepanilo, oxacepinilo, diacepinilo, tiacepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 3-azabi-ciclo[4.1.0]heptilo, 3H-indolilo, y quinolizinilo.

Los grupos mencionados anteriormente pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados tales como OR', =0, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halógeno, COR', COOR', OCONHR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH protegido, amino protegido, SH protegido, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, en donde cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, COalquilo, CO₂H, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir. Donde tales grupos están ellos mismos sustituidos, los sustituyentes se pueden elegir de la lista anterior.

Los sustituyentes halógenos adecuados en los compuestos de la presente invención incluyen F, Cl, Br y I.

Los reactivos electrofílicos adecuados son compuestos que reaccionan con un compuesto 1,2-dihidroxiarilo para dar un compuesto [1,3]-dioxolo fusionado a arilo. Los ejemplos de reactivos electrofílicos adecuados incluyen, pero no

están limitados a LG_1 - CH_2 - LG_2 y LG_1 -CO- LG_2 donde LG_1 y LG_2 son grupos salientes que pueden ser iguales o diferentes.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable que, tras la administración al paciente es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables también están en el ámbito de la invención ya que pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales se puede llevar a cabo por métodos conocidos en la técnica.

5

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento se sintetizan a partir de un compuesto parental, que contiene una fracción básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de ambos. Generalmente, los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, 2-propanol o acetonitrilo son preferidos. Los ejemplos de sales de adición ácida incluyen sales de adición de ácido mineral tal como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de sales de adición alcalinas incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio y amonio, y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, sales de etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina y aminoácidos básicos.

Los grupos protectores adecuados los conoce bien el experto en la materia. Se proporciona una revisión general de grupos protectores en química orgánica por Wuts, P.G.M. y Greene T.W. en Protecting groups in Organic Synthesis, 4ª Ed. Wiley-Interscience, y por Kocienski P.J. en Protecting Groups, 3ª Ed. Georg Thieme Verlag. Estas referencias proporcionan secciones sobre grupos protectores para grupos OH, amino y SH. Todas estas referencias se incorporan mediante referencia en su totalidad.

Dentro del ámbito de la presente invención un grupo protector de OH se define que es la fracción unida a O resultante de la protección del grupo OH mediante la formación de un grupo OH protegido adecuado. Los ejemplos de tales grupos OH protegidos incluyen éteres, éteres de sililo, ésteres, sulfonatos, sulfenatos y sulfinatos, carbonatos y carbamatos. En el caso de éteres el grupo protector para el OH se puede seleccionar de metilo, metoximetilo, metiltiometilo, (fenildimetilsilil)-metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, p-nitrobenciloximetilo, o-nitrobencil-oximethilo, [(R)-1-(2-nitrofenil)etoxi]metilo, (4-metoxifenoxi)-metilo, guaiacolmetilo, [(p-fenilfenil)oxi]metilo, t-butoxi-metilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, metoxietoximetilo, 2-cianoetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, mentoximetilo, O-bis(2-acetoxi-etoxi)metilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilo, fluoroso, 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4metoxi-tetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)-fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(4-clorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7aoctahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 2-hidroxietilo, 2-bromoetilo, 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 1-metil-1-2,2,2-tricloroetilo, 1,1-dianisil-2,2,2-tricloroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilisopropilo, cianoetoxi)etilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(benciltio)etilo, 2-fenilselenil)etilo, t-butilo, ciclohexilo, 1-metil-1'-ciclopropilmetilo, alilo, prenilo, cinamilo, 2-fenalilo, propargilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,3,5,6tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-metoxibencilo, p-m nitrobencilo, pentadienilnitrobencilo, pentadienil-nitropiperonilo, halobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 2,6-difluorobencilo, p-cianobencilo, bencilo fluoroso, 4-fluorousalcoxibencilo, trimetilsililxililo, p-fenilbencilo, 2-fenil-2propilo, p-acilaminobencilo, p-azidobencilo, 4-azido-3-clorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, p-azidobencilo, p-azido (metilsulfinil)bencilo, p-siletanilbencilo, 4-acetoxibencilo, 4-(2-trimetilsilil)etoximetoxibencilo, 2-naftilmetilo, 2-picolilo, 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, 2-quinolinilmetilo, 6-metoxi-2-(4-metilfenil-4-quinolinmetilo, 1-pirenilmetilo, difenilmetilo, 4-metoxidifenilmetilo, 4-fenil-difenilmetilo, p,p'-dinitrobenchidrilo, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, tris(4-tbutilfenil)metilo, a-naftildifenilmetilo, p-metoxifenil-difenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)-metilo, 4-(4'-bromofenaciloxi)fenildifenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"- tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4'-dimetoxi-3"-[N-(imidazolil-metil)]tritilo, 4.4'.4"-tris(benzoiloxifenil)metilo. 4.4'-dimetoxi-3"-[N-(imidazoliletil)carbamoil]tritilo, bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4-(17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenil-metil)-4,4"dimetoxitritilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-feniltioxantilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, y 4,5-bis (etoxicarbonil)-[1,3]-dioxolan-2-ilo, S,S-dióxido de benzisotiazolilo. En el caso de éteres de sililo el grupo protector para el OH se puede seleccionar de trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo, bis(t-butil)-1-pirenil-metoxisililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxiestiril)dimetilsililo, (2hidroxiestiril)diisopropilsililo, t-butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)-etoxi] disiloxan-1-ilo, y sililo fluoroso. En el caso de ésteres el grupo protector para el OH junto con el átomo de oxígeno del OH sin proteger al que está unido forman un éster que se puede seleccionar de formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, tricloroacetamidato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifluoroacetato, t acetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, fenilacetato, difenilacetato, 3-fenilpropionato, propanoilo de tipo cadena

ES 2 534 331 T3

5

10

15

20

25

30

bisfluoroso. 4-pentenoato. 4-oxopentanoato. 4,4-(etilenditio)-pentanoato, 5[3-bis(4metoxifenil)hidroximetilfenoxi]levulinato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, pfenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, 4-bromobenzoato, 2,5-difluorobenzoato, p-nitrobenzoato, picolinato, nicotinato, (2-azidometil)fenilacetato. 2-(azidometil)benzoato. 4-azido-butirato. 2-{[(tritiltio)oxi]metil}benzoato, metoxitritiltio)oxi]metil}-benzoato, 2-{[metil(tritiltio)amino]-metil}benzoato, 2-{{[(4-metoxitritil)tio]metilamino}metil}benzoato, 2-(aliloxi)fenilacetato, 2-(preniloximetil)benzoato, 6-(levuliniloxi-metil)-3-metoxi-2-nitrobenzoato, 6-(levuliniloximetil)-3-metoxi-4-nitrobenzoato, 4-benciloxibutirato, 4-trialquilsililoxibutirato, 4-acetoxi-2,2- dimetilbutirato, 2,2-dimetil-4-pentenoato, 2-yodobenzoato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbenceno-4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, sulfonato, 2-(cloroacetoximetil)benzoato, 2-[2-(4-metoxibenciloxi)etil]benzoato. 2-[2-(benciloxi)etil]benzoato, cloroacetoxi)-etil]benzoato, 2.6-dicloro-4-2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetil-propil)-fenoxiacetato, metilfenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinoato, (E)-2-metil-2-butenoato, ο-(metoxicarbonil)benzoato, α-naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, y 2-clorobenzoato. En el caso de sulfonatos, sulfenatos y sulfinatos el grupo protector para el OH junto con el átomo de oxígeno del OH sin proteger al que se une forman un sulfonato, sulfenato o sulfinato que se pueden seleccionar de sulfato, alilsulfonato, metanosulfonato, bencilsulfonato, 2-trifluorometilbencenosulfonato, 2-[(4-nitrofenil)etil]-sulfonato, 4-monometoxitritil-sulfenato. dinitrofenilsulfenato de alquilo, 2,2,5,5,-tetrametilpirrolidin-3-ona-1-sulfinato y dimetilfosfinotiolilo. En el caso de los carbonatos el grupo protector para el OH junto con el átomo de oxígeno del OH sin proteger al que se une forman un carbonato que se puede seleccionar de carbonato de metilo, carbonato de metoximetilo, carbonato de 9fluorenilmetilo, carbonato de etilo, carbonato de bromoetilo, carbonato de 2-(metiltiometoxi)etilo, carbonato de 2,2,2tricloroetilo, carbonato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo, carbonato de 2-[dimetil(2naftilmetil)silil]etilo, carbonato de 2-(fenilsulfonil) etilo, carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo, carbonato de cis-[4-[[(metoxitritil)sulfenil]oxi]tetrahidrofuran-3-il]oxi, carbonato de isobutilo, carbonato de t-butilo, carbonato de vinilo, carbonato de alilo, carbonato de cinamilo, carbonato de propargilo, carbonato de p-clorofenilo, carbonato de pnitrofenilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, carbonato de 6-bromo-7-hidroxicumarin-4-ilmetilo, carbonato de bencilo, carbonato de o-nitrobencilo, carbonato de p-nitrobencilo, carbonato de p-metoxibencilo, carbonato de 3,4dimetoxibencilo, carbonato de antraquinon-2-ilmetilo, carbonato de 2-dansiletilo, carbonato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbonato de 2-(2,4-dinitrofenil)etilo, carbonato de 2-(2-nitrofenil)propilo, carbonato de alquilo 2-(3,4-metilendioxi-6nitrofenil)propilo, carbonato de 2-ciano-1-feniletilo, carbonato de 2-(2-piridil)amino-1-feniletilo, carbonato de 2-[Nmetil-N-(2-piridil)]amino-1-feniletilo, carbonato de fenacilo, carbonato de 3',5'-dimetoxibenzoina, ditiocarbonato de metilo y tiocarbonato de S-bencilo. Y en el caso de carbamatos el grupo protector para el OH junto con el átomo de oxígeno del OH sin proteger al que se une forman un carbamato que se puede seleccionar de dimetiltiocarbamato, *N*-fenilcarbamato, *N*-metil-*N*-(*o*-nitrofenil)-carbamato.

35 Dentro del ámbito de la presente invención un grupo protector de amino se define que es una fracción unida a N resultante de la protección del grupo amino mediante la formación de un grupo amino protegido adecuado. Los ejemplos de grupos amino protegidos adecuados incluyen carbamatos, ureas, amidas sistemas heterocíclicos, Nalquil aminas, N-alquenil aminas, N-alquinil aminas, N-aril aminas, iminas, enaminas, derivados N-metal, derivados N-N, derivados N-P, derivados N-Si y derivados N-S. En el caso de los carbamatos el grupo protector para el grupo 40 amino junto con el grupo amino al que se unen forman un carbamato que se puede seleccionar de metilcarbamato, 9-fluorenilmetil-carbamato, 2,6-di-t-butil-9-fluorenilmetilcarbamato, etilcarbamato, bis(trimetolsilil)fluorenilmetilcarbamato, 9-(2-sulfo)fluorenilmetilcarbamato, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilcarbamato, 17-tetrabenzo[a,c,q,i]fluorenilmetilcarbamato, 2-cloro-3-indenilmetil-carbamato, benz[flinden-3-ilmetilcarbamato, 1,1dioxobenzo[b]-tiofen-2-ilmetilcarbamato, 2-metilsulfonil-3-fenil-1-prop-2-eniloxicarbamato, 2,7-di-t-butil-[9,(10,10dioxo-10,10,10,10-tetraidrotioxantil)]metilcarbamato, 2,2,2-tricloroetilcarbamato, 2-trimetilsililetilcarbamato, (2-fenil-2-45 trimetilsilil)etilcarbamato, 2-feniletilcarbamato, 2-cloroetilcarbamato, 1,1-dimetil-2-haloetilcarbamato, 1,1-dimetil-2,2dibromoetilcarbamato, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilcarbamato, 2-(2'-piridil)etilcarbamato, 2-(4'-piridil)etilcarbamato, 2,2-bis(4'-nitrofenil)etilcarbamato, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilcarbamato, 2-(N,N-diciclohexilt-butilcarbamato, carboxamido)etilcarbamato. $C_8F_{19}CH_2CH_2C(CH_3)_2$ -carbamato, 1-adamantilcarbamato. 50 adamantilcarbamato, 1-(1-adamantil)-1-metiletilcarbamato, 1-metil-1-(4-bifenilil)etil-arbamato, 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1triiso-ropililoxilcarbamato, vinilcarbamato, prenilcarbamato, metil-etilcarbamato. alilcarbamato. isopropilalilcarbamato. cinamilcarbamato. 4-nitrocinamil-carbamato. 3-(3'-piridil)prop-2-enilcarbamato, hexadieniloxicarbamato, propargiloxicarbamato, but-2-inilbisoxicarbamato, 8-quinolil-arbamato, N-hidroxipiperidinilcarbamato, alquilditiocarbamato, bencicarbamato, 3,5-di-t-butilbencilcarbamato, p-metoxibencilcarbamato, p-clorobencil-carbamato, 55 nitrobencilcarbamato. *p*-bromobencilcarbamato. 2.4-diclorobencilcarbamato. 4metilsulfinilbenil-carbamato, 4-trifluorometilbencilcarbamato, C₈F₁₇CH₂CH₂-carbamato, (C₈F₁₇CH₂CH₂)₃Si-carbamato, 2-naftilmetilcarbamato, 9-antril-metilcarbamato, difenilmetilcarbamato, 4-fenilacetoxibencil-carbamato, 4-4-azidometoxibencilcarbamato, *m*-cloro-*p*-aciloxibencilcarbamato, azidobencilcarbamato. (dihidroxiboril)bencilcarbamato, 5-benzisoxazolilmetilcarbamato, 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetil-carbamato, 60 metiltioetilcarbamato, 2-metilsulfoniletilcarbamato, 2-(p-toluenosulfonil)-etilcarbamato, 2-(4-nitrofenilsulfonil)etoxicarbamato, 2-(2,4-dinitrofenilsulfonil)etoxicarbamato, 2-(4-trifluorometilfenil-sulfonil)etoxicarbamato, [2-(1,3-ditianil)] metil-carbamato. 2-fosfonioetilcarbamato. 2-[fenil(metil)sulfonio]etil-carbamato, (trifenilfosfonio)etilcarbamato, 1,1-dimetil-2-cianoetilcarbamato, 2-dansiletilcarbamato, 2-(4-nitrofenil)etilcarbamato, 4metiltiofenilcarbamato, 2,4-dimetiltiofenilcarbamato, m-nitrofenilcarbamato, 3,5-dimetoxi-bencilcarbamato, 1-metil-1o-nitrobencilcarbamato. 65 (3.5-dimetoxifenil)etilcarbamato. α-metilnitro-piperonilcarbamato. 3.4-dimetoxi-6-

2-nitrofeniletilcarbamato,

6-nitroveratrilcarbamato,

fenil(o-nitrofenil)metilcarbamato,

nitrobencilcarbamato,

ES 2 534 331 T3

metoxifenacil-carbamato, 3',5'-dimetoxibenzoincarbamato, 9-xantenilmetil-carbamato, N-metil-N-(o-N-(2-acetoxietil)-aminocarbamato, t-amilcarbamato, nitrofenil)carbamato, 1-metilciclobutilcarbamato, metilciclohexilcarbamato, 1-metil-1-ciclopropilmetilcarbamato, ciclopentilcarbamato, ciclobutilcarbamato, ciclohexilcarbamato, isobutilcarbamato, isobornilcarbamato, ciclopropilmetilcarbamato, p-deciloxibencilcarbamato, 5 diisopropil-metilcarbamato, 2,2-dimetoxi-carbonilvinilcarbamato, o-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilcarbamato, 1,1dimetil-3-(N,N-dimetil-carboxamido)propilcarbamato, butinil-carbamato, 1,1-dimetil-propinilcarbamato, 2p-(p'vodoetilcarbamato. 1-metil-1-(4'-piridil)etilcarbamato, 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etil-carbamato, metoxifenilazo)bencilcarbamato, p-(fenilazo)bencil-carbamato, 2,4,6-trimetilbencilcarbamato, isonicotinilcarbamato, 4-(trimetil-amonio)bencilcarbamato, p-cianobencilcarbamato, di(2-piridil)metilcarbamato, 2-furanilmetilcarbamato, fenilcarbamato, 2,4,6-tri-t-butilfenilcarbamato, 1-metil-1-feniletilcarbamato, y tiocarbamato de S-bencilo. En el caso 10 de ureas los grupos protectores para el grupo amino se pueden seleccionar de fenotiacinil-(10)-carbonilo, N'-ptoluenosulfonilaminocarbonilo, N'-fenilaminotio-carbonilo, 4-hidroxifenilaminocarbonilo, 3-hidroxitriptaminacarbonilo y N'-fenil-aminotiocarbonilo. En el caso de amidas el grupo protector para el grupo amino junto con el grupo amino al que se une forman una amida que se puede seleccionar de formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenil-acetamida, 3-fenilpropanamida, pent-4-enamida, picolinamida, 3-piridil-15 carboxamida, *N*-benzoilfenilalanilo, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, 2,2-dimetil-2-(*o*-nitrofenil)acetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propanamida, 3metil-3-nitrobutanamida, o-nitrocinamida, o-nitrobenzamida, 3-(4-t-butil-2,6-dinitrofrenil)-2,2-dimetilppropanamida, obenciloximetil)-benzamida, 2-(acetoximetil)-benzamida, 2-[(t-butildifenilsiloxi)-metil]benzamida, 3-(3',6'-dioxo-2',4',5'trimetilciclohexa-1',4'-dien)-3,3-dimetilpropionamida, 20 o-hidroxi-trans-cinamida, 2-metil-2-(ofenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, acetoacetamida, 3-(p-hidroxifenil)propanamida, ditiobenciloxicarbonilamino)-acetamida y N-acetilmetionina amida. En el caso de sistemas heterocíclicos el grupo protector junto con el grupo amino al que se une forman un sistema heterocíclico que se puede seleccionar de 4,5difenil-3-oxazolin-2-ona, N-ftalimida, N-dicloroftalimida, N-tetracloroftalimida, N-4-nitroftalimida, N-tiodiglicoloilo, N-25 ditiasuccinimida, N-2,3-difenilmaleimida, N-2,3-dimetilmaleimida, N-2,5-dimetilpirrol, N-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol, aducto N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclo-pentano, N-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina, N-difenilsilildietileno, 1,3dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona N-5-sustituida, 1,3-bencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona N-5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida, y 1,3,5-dioxazina. En el caso de N-alquil, N-alquenil, N-alquinil o N-aril aminas el grupo protector para el grupo amino se puede seleccionar de N-metilo, N-t-butilo, N-alilo, N-prenilo, N-cinamilo, N-fenilalilo, 30 N-propargilo, N-metoximetilo, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, N-3-acetoxipropilo, N-cianometilo, N-2-azanorbornenes, N-bencilo, N-4-metoxibencilo, N-2,4-dimetoxibencilo, N-2-hidroxibencilo, N-ferrocenilmetilo, N-2,4-dinitrofenilo, ometoxifenilo, p-metoxifenilo, N-9-fenilfluorenilo, N-fluorenilo, N'-óxido de N-2-picolilamine, N-7-metoxicumar-4ilmetilo, N-difenilmetilo, N-bis(4-metoxifenil)metilo, N-5-dibenzosuberilo, N-trifenilmetilo, N-(4-metilfenil)difenilmetilo, y N-(4-metoxifenil)difenilmetilo. En el caso de iminas el grupo protector para el grupo amino se puede seleccionar de N-1,1-dimetiltiometileno, N-bencilideno, N-p-metoxibencilideno, N-difenilmetileno, N-[2-piridil)mesitil]-metileno, N-35 (N'.N'-dimetilaminometileno), N-(N'.N'-dibencilaminometileno), N-(N'-t-butilaminometileno), N.N'-isopropilideno, N-pnitrobencilideno, N-salicilideno, N-5-clorosalicilideno, N-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno, N-ciclohexilideno, y N-tbutilideno. En el caso de enaminas el grupo protector para el grupo amino se puede seleccionar de N-(5,5-dimetil-3oxo-1-ciclohexenilo), N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, N-1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)etilo, N-(1,3-dimetil-40 2,4,6-(1H,3H,5H)-trioxopirimidina-5-iliden)metilo, N-4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenilo y N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3pirrolin-3-ilo). En el caso de derivados N-metal el grupo protector para el grupo amino se puede seleccionar de Nborano, ácido N-difenilborínico, ácido N-dietilborriníco, N-9-borabiciclononano, ácido N-difluoroborínico, y ácido 3,5bis(trifluorometil)fenilborónico; y también incluyendo N-[fenil(pentacarbenilcromio)]carbenilo, N-[fenil(pentacarboniltungsteno)]carbenilo, N-[metil(pentacarbonilcromio)]carbenilo, N-[metil(pentacarbonil-tungsteno)]carbenilo, quelato de N-cobre, quelato de N-zinc y un derivado 18-corona-6. En el caso de derivados N-N el grupo protector para el 45 grupo amino se puede seleccionar de N-nitro, N-nitroso, N-óxido, azida, triaceno y N-trimetilsililmetil-Nbencilhidracina. En el caso de derivados N-P el grupo protector para el grupo amino junto con el grupo amino al que se une forma un derivado N-P que se puede seleccionar de difenilfosfinamida, dimetiltiofosfinamida, difeniltiofosfinamida, fosforamidato de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, e iminotrifenilfosforano. En el caso de derivados N-Si el grupo protector para el NH₂ se puede seleccionar de *t*-50 butildifenilsililo y trifenilsililo. En el caso de derivados N-S el grupo protector para el grupo amino junto con el grupo amino al que se une forma un derivado N-S que se puede seleccionar de derivados de N-sulfenilo o N-sulfonilo. Los derivados de N-sulfenilo se pueden seleccionar de bencenosulfenamida, 2-nitrobencenosulfenamida, 2.4pentacloro-bencenosulfenamida, dinitrobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, metilsulfenamida, 1-(2,2,2)-trifluoro-1,1-difenil)etilsulfenamida, y N-3-nitro-2-piridinsulfenamida. Los derivados de N-55 pueden seleccionar de metanosulfonamida, trifluorometanosulfonamida, t-butilsulfonamida, 2-(trimetilsilil)etanosulfonamida, bencilsulfonamida, p-tolueno-sulfonamida, bencenosulfonamida, anisilsulfonamida, 2-nitrobenceno-sulfonamida, 4-nitrobencenosulfonamida, 2,4-dinitrobencenosulfonamida, naftalenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftil-metil)bencenosulfonamida, 2-(4-metilfenil)-6-metoxi-4-metil-sulfonamida, 9-antracenosulfonamida, piridin-2-sulfonamida, benzotiazol-2-sulfonamida, fenacilsulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-60 2,4,6-trimetoxibenceno-sulfonamida, metoxibencenosulfonamida, 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida, pentametil-benceno-sulfonamida, 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida, 4-metoxibencenosulfonamida, 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida, 3-metoxi-4-t-butilbenceno-sulfonamida y 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Dentro del ámbito de la presente invención un grupo protector de SH se define que es la fracción unida a S resultante de la protección del grupo SH mediante la formación de un grupo SH protegido adecuado. Los ejemplos de tales grupos SH protegidos incluyen tioéteres, disulfuros, tioéteres de sililo, tioésteres, tiocarbonatos y tiocarbamatos. En el caso de tioéteres el grupo protector para SH se puede seleccionar de S-alquilo, S-bencilo, S-pmetoxibencilo, S-o-hidroxibencilo, S-p-hidroxibencilo, S-o-acetoxibencilo, S-p-acetoxibencilo, S-p-nitrobencilo, S-o-acetoxibencilo, S-p-acetoxibencilo, S-p-acetoxibe nitrobencilo, S-2,4,6-trimetilbencilo, S-2,4,6,-trimetoxibencilo, S-4-picolilo, S-2-picolilo-N-óxido, S-2-quinolinilmetilo, S-9-antrilmetilo, S-9-fluorenilmetilo, S-xantenilo, S-ferrocenilmetilo, S-difenilmetilo, S-bis(4-metoxifenil)metilo, S-5dibenzosuberilo, S-trifenilmetilo, 4-metoxitritilo, S-difenil-4-piridilmetilo, S-fenilo, S-2,4-dinitrofenilo, S-2-quinolilo, S-tbutilo, S-1-adamantilo, S-metoximetilo monotioacetal, S-isobutoximetilo monotioacetal, S-benciloximetilo, S-1etoxietilo, S-2-tetrahidropiranilo monotioacetal, S-benciltiometilo ditioacetal, S-fenilthiometilo ditioacetal, derivado de tiazolidina, S-acetamidometilo aminotioacetal (Acm), S-trimetilacetamidometilo aminotioacetal, S-benzamidometilo aminotioacetal, S-aliloxicarbonilaminometilo, S-N-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(N'-piperidino)-fenil-N-aliloxicarbonilaminometilo, S-ftalimidometilo, S-fenilacetamidometilo, S-(2-nitro-1-fenil)etilo, S-2-(2,4-dinitrofenil)etilo, S-2-(4'-piridil)etilo, S-2-cianoetilo, S-2-(trimetilsilil)etilo, S-2,2-bis(carboetoxi)etilo, S-(1-m-nitrofenil-2-benzoil)etilo, S-2-fenilsulfoniletilo, S-1-(4-metilfenilsulfonil)-2-metilprop-2-il, y S-p-hidroxifenacilo. En el caso de disulfuros el grupo protector para el SH se puede seleccionar de S-S-Et, S-S-tBu [S-(tert-butilsulfanil)cisteína, S-S-tbutilo) y S-Npys (S-3-nitro-2piridinsulfenilo). En el caso de tioéteres de sililo el grupo protector para el SH se puede seleccionar de la lista de grupos que se enumeró anteriormente para la protección de OH con éteres de sililo. En el caso de tioésteres el grupo protector para el SH se puede seleccionar de S-acetilo, S-benzoilo, S-2-metoxiisobutirilo, S-trifluoroacetilo y el grupo protector para el grupo SH junto con el grupo SH al que se une forman un tioéster que se puede seleccionar de S-N-[[p-bifenilii])isopropoxi]carbonil]-N-metil-y-aminotiobutirato, y S-N-(t-butoxicarbonil)-N-metil-y-aminotiobutirato. En el caso de tiocarbonato el grupo protector para el SH se puede seleccionar de S-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, S-tbutoxicarbonilo, S-benciloxicarbonilo, S-p-metoxibenciloxicarbonilo y S-fluorenilmetilcarbonilo. En el caso de tiocarbamato el grupo protector para el SH junto con el grupo SH al que se une forman un tiocarbamato que se puede seleccionar de S-(N-etilcarbamato) y S-(N-metoximetilcarbamato).

La mención de estos grupos no se debe interpretar como una limitación del ámbito de la invención, ya que se han mencionado como una mera ilustración de grupos protectores para grupos OH, amino y SH, pero el experto en la materia puede conocer grupos adicionales que tienen dicha función, y se debe entender que también están abarcados por la presente invención.

El experto en la materia conoce bien agentes acoplantes adecuados. Los ejemplos de agentes acoplantes son N,N'diciclohexilcarbodiimida (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) y sus sales, metayoduro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (metayoduro de EDC), N,N'-diisopropicarbodiimida, meto-p-toluenosulfonato de N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida (CMC), N,N'-di-tertcarbodiimida. butilcarbodiimida, 1,3-Di-p-tolilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT), diimidazolida del ácido oxálico, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (DMC), tetrafluroborato de 2-cloro-1,3dimetilimidazolidinio (CIB), hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (CIP), hexafluorofosfato de 2-fluoro-1.3-dimetilimidazolidinio (DFIH), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotris(dimetilamino)fosfonio (BRoP), hexafluorofosfato de clorotripirrolidinofosfonio (PyClOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio, 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), tetrafluoroborato de hexafluorofosfato azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'bis(tetrametilen)uronio (HBPipU), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-bis(pentametilen)uronio (HBPipU), tetrafluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)dipiperidinocarbenio (TBPipU), hexafluorofosfato de O-(6clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HCTU), (TCTU), tetrafluoroborato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TDBTU), O-(2-oxo-1(2H)piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato de (TPTU), hexafluorofosfato de [(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HOTU), tetrafluoroborato 0-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), hexafluorofosfato de N, N, N', N'-tetrametil-O-(N-succinimidil)uronio (HSTU), tetrafluoroborato de N. N. N'. N'-tetrametil-O-(N-succinimidil)uronio (TSTU), dipirrolidino(N-succinimidiloxi)carbenio (HSPyU), anhídrido propilfosfónico (T3P) y tetrafluoroborato de S-(1-oxido-2piridil)-N.N.N'.N'-tetrametiltiouronio (TOTT).

En la presente descripción y definiciones, cuando hay varios grupos R^a, R^b, R^c, R^d o R^e presentes en los compuestos de la invención, y a menos que se indique explícitamente así, se debe entender que cada uno puede ser independientemente diferentes dentro de la definición dada, es decir R^a no representa necesariamente el grupo simultáneamente en un compuesto determinado de la invención.

Los compuestos de fórmula I se pueden obtener sintéticamente de los intermedios de fórmula II según la secuencia de reacciones clave indicada en el esquema IV:

Esquema IV

5 en donde

R₁, R₂, Prot^{NH}, y Prot^{SH} en los compuestos de fórmula **II**, **IIa**, **IIb**, **Ia** y **Ib** son como se han definido anteriormente en los intermedios de fórmula **II**;

R₂, R₃, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, X₁, X₂, Y₁, Y₂ e Y₃, en los compuestos de fórmula **ic**, **id**, **ie**, **if** y **ig** son como se han definido anteriormente en las ecteinascidinas de fórmula **i**;

LG es un grupo saliente; y

- 15 R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, y R₁₃, en los compuestos de fórmula R₇-LG, R₈-LG, R₉-LG, R₁₀-LG, R₁₁-LG, R₁₂-LG y R₁₃-LG, respectivamente, son como se han definido anteriormente en las ecteinascidinas de fórmula I siempre de que no sean hidrógeno.
- Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no están limitados a, yodo, bromo, cloro, tosilato, mesilato, nosilato, betilato, fluorosulfonato de alquilo, triflato y nonaflato.

En general, la conversión de los intermedios de fórmula II a un compuesto ecteinascidina de fórmula I puede implicar una o más de las siguientes transformaciones clave según se necesite:

- (a) Reducción del grupo quinona en el compuesto de fórmula **II** seguido por alquilación de la hidroquinona resultante con un reactivo electrofílico adecuado para dar un compuesto de fórmula **IIa**.
 - (b) Oxidación del compuesto de fórmula IIa para dar el compuesto de fórmula IIb.
 - (c) Formación del sistema de anillo en puente para proporcionar un compuesto de fórmula la.
 - (d) Desprotección de los grupos fenol y amino para dar un compuesto de fórmula lb.
 - (e) Conversión del compuesto de fórmula **lb** para dar un compuesto de fórmula **lc**.
- 15 (f) Oxidación de la α-aminolactona de fórmula **lb** a la correspondiente α-cetolactona de fórmula **ld** por transaminación.
- (g) Formación estereoespecífica de un espirotetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol de fórmula le o una espirotetrahidroisoquinolina de fórmula lf por una reacción de Pictet-Spengler a partir de la α-cetolactona de fórmula ld.
 - (h) Reducción de la α -cetolactona de fórmula **Id** a la correspondiente α -hidroxilactona de fórmula **Ig**.
 - (i) Sustitución del ciano en R₃ por un grupo hidroxi.

10

25

30

35

40

45

50

El paso (a) típicamente se efectúa por reducción del sistema de quinona a una hidroquinona usando una hidrogenación catalizada por un metal de transición o un reactivo reductor tal como Na₂S₂O₄, seguido por captura con un reactivo electrófilo adecuado, tal como CH₂Br₂, BrCH₂Cl o un reactivo divalente similar, dando directamente el sistema de anillo metilendioxi; o con un reactivo divalente, tal como tiocarbonildiimidazol, que da un sistema de anillo metilendioxi sustituido que se puede convertir al anillo deseado.

El paso (b) típicamente se efectúa por reacción con un oxidante adecuado, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno, un peróxido orgánico, un ácido perbenzoico, un peryodato, tetraacetato de plomo, óxido de plomo, dióxido de selenio, oxidantes de yodo hipervalentes tal como ácido 2-yodoxibenzoico (IBX), o con un anhídrido selénico orgánico tal como (PhSeO)₂O. Los oxidantes más preferidos son anhídridos selénicos orgánicos y oxidantes de yodo hipervalentes. Los anhídridos selénicos son incluso más preferidos. El oxidante más preferido es (PhSeO)₂O.

El paso (c) típicamente se efectúa formando un metanuro de quinona exendo en la posición 4 del anillo B, lo que permite que el metanuro reaccione con el átomo de azufre del residuo de cisteína y capture el fenóxido resultante con un reactivo acetilante tal como anhídrido acético o cloruro de acetilo para dar un compuesto de fórmula **la**. El metanuro adecuado se forma por reacción del compuesto de fórmula **lib** con el reactivo de Swern generado in situ, seguido por tratamiento con una base. Adecuadamente la ciclación se lleva a cabo eliminando el grupo protector para SH en condiciones que permiten la formación de un ion tiolato, seguido por adición nucleófila de azufre al metanuro de quinona para generar el puente de lactona de 10 miembros, y el fenóxido resultante es capturado para dar el acetato de fórmula **la**.

El paso (d) preferiblemente se efectúa por desprotección de los grupos fenol y amino en un único paso más que como dos pasos separados. Más preferiblemente, la desprotección en un recipeinte se lleva a cabo en condiciones ácidas.

El paso (e) se lleva a cabo cuando R_8 y/o R_9 no son hidrógeno y típicamente se efectúa por reacción con un compuesto de fórmula R_8LG o R_9LG y, cuando tanto R_8 como R_9 no son hidrógeno, seguido por una segunda reacción con un compuesto de fórmula R_9LG o R_8LG , respectivamente.

El paso (f) típicamente se efectúa mediante una conversión oxidativa del grupo amina en el correspondiente grupo oxo por reacción con un reactivo carbonilo adecuado tal como una 1,2-benzoquinona impedida o un carboladehído de piridina o piridinio. Los reactivos carbonilos más preferidos son el metayoduro de piridin-4-carboxaldehído y el metilbencenosulfonato de piridin-4-carboxaldehído.

60 El paso (g) típicamente se efectúa por reacción de Pictet-Spengler con una β-ariletilamina de fórmula:

$$Y_1$$
 Y_2
 Y_3
 NH_2
 NH_2
 NH_2
 NH_2

en donde Y₁, Y₂, Y₃, X₁ y X₂ son como se han definido anteriormente en ecteinascidinas de fórmula I.

El paso (h) típicamente se efectúa por reacción con un reactivo reductor adecuado. Los ejemplos de reactivos reductores adecuados son hidruros de alcoxi aluminio e hidruros de boro, por ejemplo borohidruros y cianoborohidruros. Los reactivos reductores más preferidos son borohidruros y cianoborohidruros. El reactivo reductor más preferido es NaCNBH₃ en presencia de ácido acético.

El paso (i) típicamente se lleva a cabo por reacción con una sal de metal de transición que coordina nitrilo. Las sales más preferidas son sales de Ag(I) o Cu(I). Las sales más preferidas son AgNO₃ y CuCl.

Se pueden requerir transformaciones adicionales para obtener ciertos compuestos de fórmula I y para este fin se pueden seguir los procedimientos descritos en los documentos WO 01/87895, WO 03/014127, WO 03/66638, WO 03/08423 y WO 01/77115, que se incorporan al presente documento al completo mediante referencia.

Los procesos preferidos para la síntesis de los compuestos de fórmula **le** son esos que proporcionan compuestos de fórmula **le**':

donde R_2 , R_3 , R_{12} , R_{13} , Y_1 , Y_2 e Y_3 son como se han definido anteriormente en ecteinascidinas de fórmula I.

Procesos particularmente preferidos para la síntesis de compuestos de fórmula \mathbf{I} son los que proporcionan compuestos de fórmula \mathbf{Ic} , \mathbf{Id} , \mathbf{Ie} , \mathbf{Ie} , \mathbf{If} o \mathbf{Ig} en donde R_2 es metilo, R_3 es hidroxi, X_1 , X_2 , Y_2 , Y_3 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} son hidrógeno, e Y_1 se selecciona de hidrógeno y metoxi.

Procesos particularmente preferidos para la síntesis de compuestos de fórmula I son los que emplean grupos OH protegidos con éter. Más preferiblemente los grupos OH protegidos con éter son metoxietoximetil éter y metoximetil éter. El grupo OH protegido con éter más preferido es metoxietoximetil éter.

Procesos particularmente preferidos para la síntesis de compuestos de fórmula I son los que emplean grupos amino protegidos con carbamato. Más preferiblemente los grupos amino protegidos con carbamato se seleccionan de alilcarbamato, 2,2,2-tricloroetilcarbamato, bencilcarbamato, 9-fluorenilcarbamato, y t-butilcarbamato. El grupo amino protegido con carbamato más preferido es t-butilcarbamato.

Procesos particularmente preferidos son los que emplean grupos SH protegidos con tioéter. Más preferiblemente los grupos SH protegidos con tioéter son S-9-fluorenilmetil tioéter sustituido o sin sustituir. El grupo SH protegido con tioéter más preferido es S-9-fluorenilmetil (Fm) tioéter.

Procesos más preferidos para la síntesis de compuestos de fórmula I son los que dan compuestos de fórmula:

40

25

5

Además, con esta invención se proporcionan compuestos intermedios novedosos de fórmula II:

$$\begin{array}{c} \text{OMe} \\ \text{R}_1\text{O} \\ \text{Me} \\ \text{HO} \\ \text{O} \\ \text{NHProt}^{\text{NH}} \\ \text{NHProt}^{\text{NH}} \\ \text{II} \\ \end{array}$$

5

30

en donde R_1 , R_2 , $Prot^{SH}$, y $Prot^{NH}$ son como se han definido anteriormente en la divulgación previa de intermedios de fórmula **II**.

- 10 En los compuestos de fórmula **II**, particularmente preferido R₁ es un grupo protector para OH que junto con el átomo de O al que se une forma un éter. Más preferiblemente R₁ es metoxietoximetilo o metoximetilo. El R₁ más preferido es metoxietoximetilo.
- Particularmente preferido R_2 es un alquilo de C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir, un alquenilo de C_2 - C_6 sustituido o sin sustituir o $C(=O)OR^b$, donde R^b se selecciona de alquilo de C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir o alquenilo de C_2 - C_6 sustituido o sin sustituir. Particularmente preferido R_2 es un alquilo de C_1 - C_6 sin sustituir o un alquenilo de C_2 - C_6 sin sustituir. Más preferiblemente R_2 es metilo o alilo. El R_2 más preferido es metilo.
- Particularmente preferido Prot^{NH} es un grupo protector para amino que junto con el átomo de N al que se une forma un carbamato. Más preferiblemente Prot^{NH} se selecciona de aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, y t-butiloxicarbonilo. El Prot^{NH} más preferido es t-butiloxicarbonilo.
- Particularmente preferido Prot^{SH} es un grupo protector para SH que junto con el átomo de S al que se une forma un tioéter. Más preferiblemente Prot^{SH} es un S-9-fluorenilmetilo sustituido o sin sustituir. El Prot^{SH} más preferido es S-9-fluorenilmetilo (Fm).

Los materiales de partida adecuados para la síntesis de los intermedios de fórmula **II** incluyen compuestos relacionados con los alcaloides de bis(tetrahidroisoquinolina) naturales. Tales materiales de partida se pueden preparar de diferentes clases de antibióticos de saframicina y safracina disponibles de diferentes caldos de cultivo como se detalla en el documento WO 00/69862 o por otros procesos sintéticos o bioquímicos tales como los divulgados en los documentos US 5.721.362, US 6.815.544, JP 2003221395, WO 2007/045686, WO 2007/087220 y J. Org. Chem. 2008, 73, 9594-9600, que se incorporan todos en el presente documento por completo mediante referencia.

En una forma de realización, los compuestos de fórmula **II** se obtienen a partir de cianosafracina B según la secuencia de reacciones indicada en el esquema **V**:

Esquema V

5

en donde: Prot^{OH} es un grupo protector para OH; Ar es un grupo arilo sustituido o sin sustituir; Prot^{NH} es un grupo protector para amino; Prot^{SH} es un grupo protector para SH; y R_1 y R_2 son como se ha definido anteriormente en la fórmula **II**. 10

Según esto, en esta forma de realización, el proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula II comprende el paso de desmetilar una metoxiquinona de fórmula Ila':

en donde R_1 , R_2 , $Prot^{NH}$, y $Prot^{SH}$ son como se han definido anteriormente en la divulgación previa de intermedios de fórmula **II**.

5

10

20

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **lla'** protegiendo un fenol de fórmula **llb'**:

en donde R_1 , R_2 , $Prot^{NH}$, y $Prot^{SH}$ son como se han definido anteriormente en la divulgación previa de intermedios de fórmula **II**.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **lib**' por oxidación de una hidroquinona de fórmula **lic**':

en donde R₂, Prot^{NH}, y Prot^{SH} son como se han definido anteriormente en la divulgación previa de intermedios de fórmula **II**.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **IIc**' por desprotección de un compuesto de fórmula **IId**':

5 en donde R₂, Prot^{NH}, y Prot^{SH} son como se han definido anteriormente en la divulgación previa de intermedios de fórmula II.

10

15

20

25

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **lld'** acoplando el grupo hidroxilo primario en un compuesto de fórmula **lle'** con un derivado de cisteína protegido:

OMe Prot^{OH}C $\mathsf{Prot}^\mathsf{OH}\mathsf{O}$ Me .Me OH Prot^{OH}O Prot^{OH}O `SProt^{SH} Μe Ме NHProtNH MeO MeO Prot^{OH}O ĊΝ Prot^{OH}O SProt^{SH} $\dot{N}HProt^{NH}$ lle' lld'

en donde R₂, Prot^{OH}, Prot^{NH} y Prot^{SH} son como se han definido anteriormente en la divulgación previa de intermedios de fórmula **II**.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **Ile'** convirtiendo una amina primaria de fórmula **Ilf'** a un alcohol primario con un reactivo oxidante adecuado y, opcionalmente, cuando R₂ en el compuesto de fórmula **Ile'** no es metilo, seguido por proteger el alcohol primario con un grupo protector sililo para OH, desmetilar el grupo NMe, hacer reaccionar la amina secundaria resultante con un compuesto de fórmula R₂-LG en donde LG es un grupo saliente y R₂ es como se ha definido en la fórmula **Il** excepto metilo e hidrógeno, y desproteger el alcohol primario protegido con sililo:

en donde R₂ es como se han definido anteriormente en la divulgación previa de intermedios de fórmula **II** y Prot^{OH} es un grupo protector para OH.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **IIf'** por amidolisis de un compuesto de fórmula **IIg'**:

en donde Prot^{OH} es un grupo protector para OH y Ar es un grupo arilo sustituido o sin sustituir.

5

15

20

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **lig'** por reducción de la quinona de fórmula **lih'** seguido por la protección de los grupos hidroxi:

en donde Prot^{OH} es un grupo protector para OH y Ar es un grupo arilo sustituido o sin sustituir.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **Ilh'** por reacción de cianosafracina B con un arilisocinato sustituido o sin sustituir

donde Ar es un grupo arilo sustituido o sin sustituir.

ES 2 534 331 T3

La conversión de la metoxiquinona de fórmula IIa' para dar el compuesto de fórmula II típicamente se lleva a cabo por reacción con un reactivo adecuado para la desprotección de grupos metoxi. El reactivo preferido para tal reacción es Lil en presencia de una base tal como una quinolina opcionalmente sustituida o colidina. La base más preferida es colidina. La base más preferida es 2,4,6-colidina.

5

La protección del fenol de fórmula IIb' para dar un compuesto de fórmula IIa' típicamente se lleva a cabo por reacción con un reactivo adecuado para la protección de grupos fenol. Los reactivos preferidos para tal reacción son cloruros de alcoximetilo, bromuros de alcoximetilo y cloruros de alcoxialcoximetilo. Los cloruros de alcoxialcoximetilo son reactivos particularmente preferidos. El reactivo más preferido es cloruro de metoxietoximetilo (MEMCI).

10

La oxidación de la hidroquinona de fórmula IIc' para dar un compuesto de fórmula IIb' se lleva a cabo por reacción con un reactivo oxidante adecuado. Los oxidantes particularmente preferidos con oxígeno y Pd-oxígeno. El oxidante más preferido es Pd/C-oxígeno.

La desprotección de los grupos fenol en un compuesto de fórmula IId' para dar una hidroquinona de fórmula IIc' se 15 lleva a cabo en condiciones que conoce muy bien el experto en la materia considerando la estructura de Prot^{OH}. Las condiciones particularmente preferidas son las empleadas para la desprotección de grupos fenol protegidos con alilo. Lo más preferido es una desprotección catalizada por paladio en presencia de un reactivo reductor tal como un hidruro de trialquiliestaño.

20

La preparación de un compuesto de fórmula Ild' a partir de un compuesto de fórmula Ile' típicamente se lleva a cabo por reacción con un aminoácido cisteína protegido en amino y azufre en donde el aminoácido se activa por un agente de acoplamiento tal como una carbodiimida, una sal de fosfonio, una sal de uronio, una sal de guanidinio, un reactivo derivado de imidazolio o un reactivo derivado de triazolio. Los agentes de acoplamiento más preferidos son 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) y su clorhidrato (EDC·HCI).

25

La conversión de la amina primaria de fórmula IIf' al alcohol primario de fórmula IIe' típicamente se lleva a cabo por reacción con un agente oxidante adecuado tal como un nitrito inorgánico, tetróxido de nitrógeno o un nitroferricianuro. Los reactivos oxidantes más preferidos con nitritos inorgánicos. Nitrito de sodio es el reactivo oxidante más preferido para este paso.

30

La desmetilación opcional durante la síntesis de un compuesto de fórmula IIe' típicamente implica una reacción con un oxidante adecuado para proporcionar el correspondiente N-óxido. Los oxidantes particularmente preferidos para tal reacción son perácidos. El oxidante más preferido es ácido m-cloroperbenzoico.

35

La conversión del compuesto de fórmula IIg' para proporcionar un amina primaria de fórmula IIf' se lleva a cabo por reacción con un reactivo de amidolisis adecuado. Particularmente preferido es el uso de clorotrimetilsilano/metanol o yodotrimetilsilano como reactivos de amidolisis.

40 La reducción del grupo quinona en el compuesto de fórmula IIh' típicamente se lleva a cabo usando una hidrogenación catalizada por un metal de transición o un agente reductor tal como Na₂S₂O₄. Una hidrogenación catalizada por un metal de transición es particularmente preferida. El catalizador de metal de transición más preferido es Pd/C. La protección de los grupos hidroxi del compuesto intermedio para dar un compuesto de fórmula Ilg' típicamente se lleva a cabo por reacción con un reactivo adecuado para la protección de grupos fenol. Los reactivos preferidos para tal reacción son haluros de alilo y haluros de aliloxicarbonilo. Los reactivos más preferidos 45 para tales reacciones son haluros de alilo. El reactivo más preferido es bromuro de alilo.

La formación de la urea de fórmula IIh' a partir de cianosafracina B típicamente se lleva a cabo por reacción con un isocianato de arilo. El reactivo más preferido es isocianato de fenilo.

50

En este proceso, el uso de grupos OH protegidos con éter es particularmente preferido. Más preferiblemente los grupos protegidos con éter se seleccionan de alguil silil éteres, alil éter, metoxietoximetil éter, y metoximetil éter. Los grupos OH protegidos con éter más preferidos con alil y metoxietoximetil éter.

55

En este proceso el grupo Ar particularmente preferido es fenilo.

En este proceso, el uso de grupos NH protegidos con carbamato es particularmente preferido. Más preferiblemente los grupos amino protegidos con carbamato se seleccionan de alilcarbamato, 2,2,2-tricloroetilcarbamato, bencilcarbamato, 9-fluorenilmetilcarbamato y t-butilcarbamato. El grupo amino protegido con carbamato más preferido es t-butilcarbamato.

60

En este proceso, el uso de grupos SH protegidos con tioéter es particularmente preferido. Más preferiblemente los grupos SH protegidos con tioéter son S-9-fluorenilmetil tioéteres sustituidos o sin sustituir. El grupo SH protegido con tioéter más preferido es S-9-fluorenilmetil (Fm) tioéter.

En otra forma de realización, los compuestos de fórmula II también se pueden obtener de cianosafracina B según la secuencia de reacciones indicada en el esquema VI:

en donde

5

 $Prot_1^{OH}$, $Prot_1^{OH}$ y R_1 son grupos protectores para OH, con la condición de que $Prot_1^{OH}$ y R_1 se seleccionen para ser eliminados selectivamente en presencia de $Prot_1^{OH}$ y viceversa. 10

Ar es un grupo arilo sustituido o sin sustituir; Prot^{NH} es un grupo protector para amino; Prot^{SH} es un grupo protector de SH;

y R₂ es como se ha definido anteriormente en la fórmula **II**. 15

Según esto, en esta forma de realización, el proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula **II** comprende el paso de desproteger los grupos Prot₁^{OH}O- de un compuesto de fórmula **IIa**" y oxidar la hidroquinona resultante:

en donde

5

 $\text{Prot}_1^{\text{OH}}$, y R_1 son grupos protectores para OH, con la condición de que R_1 se selecciona para ser eliminado selectivamente en presencia de $\text{Prot}_1^{\text{OH}}$ y viceversa; y

R₂, Prot^{NH} y Prot^{SH} son como se han definido anteriormente en la divulgación previa de intermedios de fórmula **II**.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **lla**" 10 acoplando el grupo hidroxilo primario en un compuesto de fórmula **llb**" con un derivado de cisteína protegido:

$$\begin{array}{c} \text{Prot}_1^{\text{OHO}} \\ \text{Prot}_1^{\text{OHO}} \\ \text{Prot}_1^{\text{OHO}} \\ \text{Prot}_1^{\text{OHO}} \\ \text{OH} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{Ho}_2\text{C} \\ \text{NHProt}^{\text{NH}} \\ \text{NHProt}^{\text{NH}} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{Prot}_1^{\text{OHO}} \\ \text{Prot}_1^{\text{OHO}} \\ \text{Prot}_1^{\text{OHO}} \\ \text{Prot}_1^{\text{OHO}} \\ \text{NHProt}^{\text{NH}} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{Ila"} \\ \end{array}$$

en donde

Prot₁^{OH}, y R₁ son grupos protectores para OH, con la condición de que R₁ se selecciona para ser eliminado selectivamente en presencia de Prot₁^{OH} y viceversa; y

R₂, Prot^{NH} y Prot^{SH} son como se han definido anteriormente en la divulgación previa de intermedios de fórmula II.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **Ilb**" por protección del fenol de fórmula **Ilc**" y, opcionalmente, cuando R₂ en el compuesto de fórmula **Ilb**" no es metilo, seguido por protección del alcohol primario con un grupo protector sililo para OH, desmetilar el grupo NMe, hacer reaccionar la amina secundaria resultante con un compuesto de fórmula R₂-LG en donde LG es un grupo saliente y R₂ es como se ha definido en la fórmula II excepto metilo, y desproteger el alcohol primario protegido con sililo:

25

en donde

5

Prot₁^{OH}, y R₁ son grupos protectores para OH, con la condición de que R₁ se selecciona para ser eliminado selectivamente en presencia de Prot₁^{OH} y viceversa; y

R₂ es como se han definido anteriormente en la divulgación previa de intermedios de fórmula II.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **IIc**" 10 convirtiendo la amina primaria en un compuesto de fórmula **IId**" a un alcohol primario con un reactivo oxidante adecuado:

15 en donde Prot₁^{OH} es un grupo protector para OH.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **Ild**" por amidolisis de un compuesto de fórmula **Ile**" para dar una amina primaria:

20

25

en donde Prot₁^{OH} es un grupo protector para OH, Ar es un grupo arilo sustituido o sin sustituir y X es O o S.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **Ile**" por reacción de un compuesto de fórmula **Ilf**" con un arilisocianato sustituido o sin sustituir o un arilisotiocianato:

en donde Prot₁^{OH} es un grupo protector para OH, Ar es un grupo arilo sustituido o sin sustituir y X es O o S.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de desprotección parcial de un compuesto de fórmula **IIg**" para proporcionar un compuesto de fórmula **II**":

en donde

5

10

Prot₁^{OH} y Prot^{OH} son grupos protectores para OH, con la condición de que Prot^{OH} se selecciona para ser eliminado selectivamente en presencia de Prot₁^{OH} y viceversa; y

Prot^{NH} es un grupo protector para amino.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar el compuesto de fórmula **Ilg**" por reducción de la hidroxiquinona de fórmula **Ilh**" seguido por protección de los grupos hidroxi:

en donde

Prot₁^{OH} y Prot^{OH} son grupos protectores para OH, con la condición de que Prot^{OH} se selecciona para ser eliminado selectivamente en presencia de Prot₁^{OH} y viceversa; y

Prot^{NH} es un grupo protector para amino.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de hidrolizar o desmetilar una metoxiquinona de fórmula **Ili**" para proporcionar un compuesto de fórmula **Ili**":

en donde Prot^{OH} es un grupo protector para OH y Prot^{NH} es un grupo protector para amino.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de proteger el fenol de fórmula **IIj**" para proporcionar un compuesto de fórmula **IIi**":

en donde Prot^{OH} es un grupo protector para OH y Prot^{NH} es un grupo protector para amino.

Además, este proceso puede comprender adicionalmente el paso de preparar un compuesto de fórmula **Ilj**" protegiendo el grupo amino de cianosafracina B:

en donde Prot^{NH} es un grupo protector para amino.

20

5

ES 2 534 331 T3

La desprotección del compuesto de formula **Ila**" se lleva a cabo según procedimientos estándar muy bien conocidos para el experto en la materia. La oxidación del intermedio desprotegido se lleva a cabo por reacción con un reactivo oxidante adecuado. Los oxidantes particularmente preferidos son oxígeno y Pd-oxígeno. El oxidante más preferido es Pd/C-oxígeno.

5

10

15

La preparación de un compuesto de fórmula **lla**" a partir de un compuesto de fórmula **llb**" típicamente se lleva a cabo por reacción con un aminoácido cisteína protegido en amino y azufre en donde el aminoácido se activa se activa por un agente de acoplamiento tal como una carbodiimida, una sal de fosfonio, una sal de uronio, una sal de guanidinio, un reactivo derivado de imidazolio o un reactivo derivado de triazolio. Los agentes de acoplamiento más preferidos son 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) y su clorhidrato (EDC·HCI).

La protección del fenol de fórmula **Ilc**" para dar un compuesto de fórmula **Ilb**" típicamente se lleva a cabo por reacción con un reactivo adecuado para la protección de grupos fenol. Los reactivos preferidos para tal reacción son cloruros de alcoximetilo, bromuros de alcoximetilo y cloruros de alcoxialcoximetilo. Los cloruros de alcoxialcoximetilo son reactivos particularmente preferidos. El reactivo más preferido es cloruro de metoxietoximetilo (MEMCI). La desmetilación opcional durante la síntesis de un compuesto de fórmula **Ilb**" típicamente implica una reacción con un oxidante adecuado para proporcionar el correspondiente N-óxido. Los oxidantes particularmente preferidos para tal reacción son perácidos. El oxidante más preferido es ácido m-cloroperbenzoico.

- La conversión de la amina primaria de fórmula **IId**" para proporcionar el alcohol primario de fórmula **IIc**" típicamente se lleva a cabo por reacción con un agente oxidante adecuado tal como un nitrito inorgánico, tetróxido de nitrógeno o un nitroferricianuro. Los reactivos oxidantes más preferidos son nitritos inorgánicos. Nitrito de sodio es el reactivo oxidante más preferido para este paso.
- La conversión del compuesto de fórmula **lle**" a una amina primaria de fórmula **lld**" típicamente se lleva a cabo por reacción con un reactivo de amidolisis adecuado. Particularmente preferido es el uso de clorotrimetilsilano/metanol o yodotrimetilsilano como reactivos de amidolisis.
- La formación de una urea o tiourea de fórmula **lle**" a partir de un compuesto de fórmula **llf**" típicamente se lleva a cabo por reacción con un isocianato de arilo o con un isotiocinato de arilo. Los reactivos particularmente preferidos para tal reacción con isotiocianatos de arilo. El reactivo más preferido es isotiocinato de fenilo.
 - La desprotección parcial del compuesto de fórmula **IIg**" para proporcionar un compuesto de fórmula **IIf**" preferiblemente se lleva a cabo en un paso en un recipiente usando condiciones ácidas.

35

- La reducción de la hidroxiquinona de fórmula **IIh**" típicamente se lleva a cabo usando una hidrogenación catalizada por un metal de transición o un agente reductor tal como $Na_2S_2O_4$. Una hidrogenación catalizada por un metal de transición es particularmente preferida. El catalizador de metal de transición más preferido es Pd/C. Los grupos hidroxi en la hidroquinona intermedia se protegen para proporcionar un compuesto de fórmula **IIg**". La protección de los grupos hidroxi típicamente se lleva a cabo por reacción con un reactivo adecuado para la protección de grupos fenol. Los grupos protectores particularmente preferidos para este paso son alilo y aliloxicarbonilo. El grupo protector más preferido es alilo.
- La conversión de la metoxiquinona de fórmula **Ili**" para dar la hidroxiquinona de fórmula **Ilh**" típicamente se lleva a cabo por reacción con un reactivo adecuado para desprotección de grupos metoxi o por reacción con un hidróxido. Los reactivos preferidos para tal reacción son un hidróxido o Lil en presencia de una base. Más preferiblemente la reacción se lleva a cabo con un hidróxido alcalino. El hidróxido alcalino más preferido es LiOH.
- La protección del fenol de fórmula **IIj**" para dar un compuesto de fórmula **IIi**" típicamente se lleva a cabo por reacción con un reactivo adecuado para la protección de grupos fenol. Los reactivos preferidos para tal reacción son cloruros de alcoximetilo, bromuros de alcoximetilo y cloruros de alcoxialcoximetilo. Los cloruros de alcoxialcoximetilo son reactivos particularmente preferidos. El reactivo más preferido es cloruro de metoxietoximetilo (MEMCI).
- La protección cianosafracina B para dar un compuesto de fórmula **IIj**" típicamente se lleva a cabo por reacción con un reactivo adecuado para la protección de grupos amino. Los reactivos preferidos para tal reacción son dicarbonatos y cloruros de alcoxicarbonilo. Los dicarbonatos son reactivos particularmente preferidos. El reactivo más preferido es dicarbonato de di-tert-butilo (Boc₂O).
- En este proceso, los grupos Prot^{OH} particularmente preferidos son los que junto con el átomo de O al que se unen forman un grupo éter. Más preferiblemente los grupos Prot^{OH} son metoxietoximetilo y metoximetilo. El grupo Prot^{OH} más preferido es metoxietoximetilo. Los grupos Prot₁OH particularmente preferidos son los que junto al átomo de O al que se unen forman grupos éter o carbonato. Más preferiblemente los grupos Prot₁OH son alilo y aliloxicarbonilo. El grupo Prot₁OH más preferido es alilo.
- 65 En este proceso el grupo Ar particularmente preferido es fenilo.

En este proceso, el uso de grupos NH protegidos con carbamato es particularmente preferido. Más preferiblemente los grupos amino protegidos con carbamato se seleccionan de alilcarbamato, 2,2,2-tricloroetilcarbamato, bencilcarbamato, 9-fluorenilmetilcarbamato y t-butilcarbamato. El grupo amino protegido con carbamato más preferido es t-butilcarbamato.

En este proceso, el uso de grupos SH protegidos con tioéter es particularmente preferido. Más preferiblemente los grupos SH protegidos con tioéter son S-9-fluorenilmetil tioéteres sustituidos o sin sustituir. El grupo SH protegido con tioéter más preferido es S-9-fluorenilmetil (Fm) tioéter.

- 10 Los ejemplos de materiales de partida adecuados para la síntesis de los compuestos de fórmula II incluyen:
 - (a) Saframicina A, saframicina H, saframicina S, saframicina Y_3 , saframicina Y_{d1} , saframicina A_{d1} , saframicina A_{d2} , saframicina AH_2 Ac, saframicina AH_1 y saframicina AH_1 Ac de fórmula:

$$\begin{array}{c} \text{OMe} \\ \text{O} \\ \text{Me} \\ \text{O} \\ \text{Me} \\ \text{O} \\ \text{N} \\ \text{NH} \\ \text{NH} \\ \text{R}_{15c} \\ \text{R}_{15b} \\ \end{array}$$

15

5

Compuesto	R ₃	R _{15a}	R _{15b}	R _{15c}
Saframicina A	CN	0		Me
Saframicina H	CN	OH	CH ₂ COMe	Me
Saframicina S	CN	0		Me
Saframicina Y₃	CN	NH ₂	Н	Me
Saframicina Y _{d1}	CN	NH ₂	Н	C ₂ H ₅
Saframicina A _{d1}	CN	0		C ₂ H ₅
Saframicina Y _{d2}	CN	NH ₂	Н	Н
Saframicina AH ₂	CN	H ^a	OH ^a	Me
Saframicina AH₂Ac	CN	Н	OAc	Me
Saframicina AH₁	CN	OH ^a	H ^a	Me
Saframicina AH₁Ac	CN	OAc	Н	Me

^a Las asignaciones son intercambiables.

(b) Safracina B y cianosafracina B de fórmula:

20

Me Me Me Me Me N
$$\overline{R}_3$$
 \overline{R}_{15a} R_{15b}

Compuesto	R ₃	R _{15a}	R _{15b}	R _{15c}
Safracina B	OH	NH_2	Н	Me
Cianosafracina B	CN	NH ₂	Н	Me

(c) Jorumicina, cianojorumicina, renieramicina E, jorunamicina A, y jorunamicina C de fórmula:

Compuesto	R ₃	R
Jorumicina	ОН	COMe
Cianojorumicina	CN	COMe
Renieramicina	OH	CO-C(CH ₃)=CH-CH ₃
Jorunamicina A	CN	Н
Jorunamicina C	CN	COCH ₂ CH ₃

- 5 que se divulgan en Charupant, K. et. al. Bioorganic Medicinal Chemistry, 2009, 17, 4548-4558.
 - d) Renieramicina T (descrita en in Daikuhara, N. et. al. Tetrahedron Letters, 2009, 50, 4276-4278)

10 e) Saframicina R

El material de partida más preferido para la síntesis de los compuestos de fórmula II es cianosafracina B de fórmula:

ES 2 534 331 T3

Cianosafracina B

Esta invención también se refiere al uso de intermedios de fórmula II en la producción de compuestos de fórmula I, y en particular en la producción de:

5

En formas de realización preferidas adicionales, las preferencias descritas anteriormente para los diferentes grupos y sustituyentes se combinan. La presente invención también se dirige a tales combinaciones de grupos y sustituciones preferidas en las formulas anteriores.

Ejemplos

15 Ejemplo 1: Síntesis del intermedio 10

Ruta A

El esquema VII proporciona un ejemplo de la síntesis del intermedio 10 (un compuesto de fórmula II).

Esquema VII

5 Síntesis del intermedio 2a

Una mezcla de cianosafracina B (1) (3,06 g, 5,6 mmol) e isocianato de fenilo (0,6 ml, 5,6 mmol) en CH₂Cl₂ (29 ml, 5,2 ml/mmol) se agitó durante 4 horas a 23°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el crudo se purificó por cromatografía rápida en columna sobre SiO₂ eluido con hexano:EtOAc (de 60:40 a 20:80) para dar **2a** puro (3,7 g, rendimiento del 100%).

 1 H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,23-6,95 (m, 6H), 6,47 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,51 (d, 1H, J= 7,7 Hz), 5,40 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35-3,02 (m, 6H), 2,48-2,41 (d, 1H, J= 18,0 Hz), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,00 (d, 3H, J= 6,0 Hz). 13 C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 185,6, 181,1, 173,9, 155,6, 154,7, 147,4, 143,6, 142,4, 138,6, 135,0, 130,5, 129,5,

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 185,6, 181,1, 173,9, 155,6, 154,7, 147,4, 143,6, 142,4, 138,6, 135,0, 130,5, 129,5, 129,0, 128,6, 123,0, 120,2, 119,7, 117,5, 117,0, 60,8, 60,5, 59,0, 56,0, 55,7, 55,1, 54,8, 49,4, 41,7, 41,4, 25,5, 24,2, 18,6, 15,7, 8,6.

MS (ES): m/z 669,2 [M+1]+.

5

10

Síntesis del intermedio 3a

Me HO Me

Me Me

N Me

N

Una suspensión de **2a** (450 mg, 0,67 mmol) y Pd sobre C (90 mg, 10%) en DMF anhídrido (10 ml, 15 ml/mmol) se desgasificó al vacío y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h a 23°C. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,45 µm sobre Cs₂CO₃ anhídrido (1,3 g, 4,0 mmol), se lavó con DMF (5 ml), y se añadió bromuro de alilo (1,7 ml, 20 mmol) a 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 23°C y se filtró a través de Celite®. Una solución acuosa saturada de NaCl se añadió a la solución filtrada que se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía rápida en columna sobre SiO₂ eluido con CH₂Cl₂:EtOAc (40:60) para dar **3a** puro (296 mg, rendimiento del 56%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,31-6,87 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 6,24 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 6,13-6,00 (m, 3H), 5,86 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,31-5,19 (m, 4H), 4,73 (dd, 1H, J= 12,3 y 5,7 Hz), 4,50 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,11 (m, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,0 (dd, 2H, J= 18,0 y 8,4 Hz), 2,45 (d, 1H, J= 18,0 Hz), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,03 (d, 3H, J=9 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 173,8, 154,5, 150,5, 150,4, 149,7, 149,1, 144,2, 139,0, 134,1, 133,8, 130,9, 129,6, 128,6, 125,0, 124,9, 124,5, 123,7, 122,2, 119,1, 118,0, 117,8, 117,7, 117,6, 74,0, 73,8, 73,3, 60,2, 60,0, 56,7, 56,4, 55,1, 49,3, 43,6, 41,6, 26,3, 25,5, 19,2, 15,8, 9,6, 6 señales de carbono solapan.

MS (ES): m/z 791.3 [M+1]⁺.

Síntesis del intermedio 4a

35

40

45

25

30

Una solución de **3a** (90 mg, 0,13 mmol) en TMSCI (0,2 ml, 1,6 mmol) en MeOH (2,45 ml, 18,8 ml/mmol) se agitó durante 6 horas a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se concentró al vacío. El crudo obtenido se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl hasta pH ácido. La fase acuosa se lavó con EtOAc (3x), se basificó con K₂CO₃ hasta pH básico, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío para dar **4a** crudo (61 mg, rendimiento del 76%) que se usó en el paso siguiente sin más purificación.

 1 H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,69 (s, 1H), 6,13-6,04 (m, 3H), 5,44-5,20 (m, 3H), 4,71 (dd, 1H, J= 12,3 y 5,4 Hz), 4,59-4,41 (m, 2H), 4,33-4,01 (m, 8H), 3,76 (s, 6H), 3,34-3,05 (m, 4H), 2,72-2,50 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,76 (dd, 1H, J= 15,6 y 12,0 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 150,1, 149,9, 149,5, 149,0, 144,4, 134,2, 134,2, 133,8, 130,8, 129,9, 129,1, 128,2, 125,8, 125,2, 124,7, 124,2, 123,8, 118,0, 74,0, 73,7, 73,5, 60,7, 60,2, 59,9, 58,9, 57,2, 56,6, 55,4, 46,5, 41,7, 29,7, 26,5, 25,8, 15,8, 9,6.

MS (ES): m/z 601,3 [M+1]⁺, 623,2 [M+23]⁺.

Síntesis del intermedio 5a

5

20

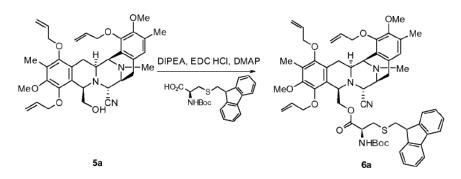
25

A una mezcla de **4a** (6,89 g, 11,5 mmol) y una solución acuosa de H₃PO₄:N_a2HPO₄ (35 ml, 0,018 g de H₃PO₄: 0,186 g de Na₂HPO₄ por ml de H₂O) en CH₂Cl₂ (69 ml, 6 ml/mmol)) se añadió en porciones una solución acuosa de NaNO₂ (7,9 ml, 23,0 mmol, 20%) durante 1 hora a 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 23°C, se diluyó con H₂O, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía rápida en columna sobre SiO₂ eluido con CH₂Cl₂:EtOAc (40:60) para dar **5a** puro (4,62 g, rendimiento del 67%).

 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,72 (s, 1H), 6,16-6,05 (m, 3H), 5,44-5,2 (m, 6H), 4,71 (dd, 1H, J= 12,3 y 5,4 Hz), 4,60-4,44 (m, 2H), 4,34-4,04 (m, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,35 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 3,28-3,22 (m, 3H), 3,13 (dd, 1H, J= 18,0 y 7,5 Hz), 2,52 (d, 1H, J= 18,0 Hz), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,90 (dd, 1H, J= 8,5 y 4,0 Hz), 1,76 (dd, 1H, J= 16,0 y 12,5 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 150,1, 149,7, 149,6, 149,2, 144,5, 134,1, 133,8, 130,9, 129,5, 125,6, 124,8, 124,6, 124,2, 123,7, 117,8, 117,6, 117,5, 73,9, 73,7, 73,5, 65,7, 60,8, 60,1, 59,8, 58,6, 57,2, 56,7, 55,4, 41,7, 26,2, 25,8, 15,7, 9,5, dos señales de carbono solapan.
MS (ES): m/z 602,3 [M+1]⁺, 624,2 [M+23]⁺.

Síntesis del intermedio 6a



A una solución de **5a** (4,65 g, 7,7 mmol) y Boc-L-Cys(Fm)-OH (6,1 g, 15,4 mmol) en CH₂Cl₂ (264 ml, 34 ml/mmol), se añadieron DIPEA (2,67 ml, 15,4 mmol), EDC·HCI (4,41 g, 23,0 mmol) y DMAP (0,938 g, 7,7 mmol) a 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 23°C, se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía rápida en columna sobre SiO₂ eluido con hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20) para dar **6a** puro (7,12 g, rendimiento del 94%).

 1 H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 5 7,75-7,28 (m, 8H), 6,60 (s, 1H), 6,13-5,99 (m, 3H), 5,42-5,16 (m, 7H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,43-3,80 (m, 10H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,28-2,81 (m, 7H), 2,61-2,48 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

40 ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): ō 170,9, 155,2, 150,5, 150,0, 149,7, 148,9, 146,0, 144,9, 141,2, 134,5, 134,2, 133,9, 130,7, 130,6, 127,8, 127,2, 125,5, 125,0, 124,8, 124,4, 123,8, 120,1, 118,4, 118,2, 117,9, 117,7, 80,34, 74,3, 74,1, 73,6, 69,0, 61,6, 60,4, 60,2, 57,4, 57,2, 56,5, 55,7, 53,6, 47,0, 41,9, 37,3, 35,6, 29,9, 28,6, 26,6, 25,8, 15,9, 9,8. MS (ES): m/z 983,3 [M+1][†].

45 Síntesis del intermedio 7a

A una suspensión de **6a** (7,12 g, 7,2 mmol) y PdCl₂(Ph₃P)₂ (814 mg, 1,16 mmol) en CH₂Cl₂ (132 ml, 18 ml/mmol), se añadieron AcOH (4,14 ml, 72,4 mmol) y Bu₃SnH (11,68 ml, 43,4 mmol) a 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 23°C, se cargó en una cromatografía rápida en columna sobre SiO₂ y se eluyó con hexano:EtOAc (de 80:20 a 60:40) para dar **7a** puro (6,28 g, rendimiento del 100%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,76-7,56 (m, 4H), 7,37-7,23 (m, 4H), 6,44-6,34 (m, 1H), 4,28-4,01 (m, 6H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,07-2,86 (m, 5H), 2,71-2,54 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

¹³C-RMN (CD₃OD, 75 MHz): δ 171,1, 147,6, 146,2, 144,3, 143,9, 143,6, 141,2, 139,9, 131,2, 129,3, 127,4, 126,9, 124,9, 124,8, 120,9, 120,2, 119,6, 118,3, 117,6, 79,6, 67,3, 61,1, 59,7, 57,8, 56,9, 56,6, 55,7, 53,8, 40,6, 36,5, 34,5, 27,5, 25,9, 25,5, 14,9, 8,6, doce señales de carbono solapan. MS (ES): m/z 863,0 [M+1][†].

Síntesis del intermedio 8a

5

10

15

Una suspensión de **7a** (1,7 g, 2,0 mmol) y Pd sobre carbono (855 mg, 10%) en MeOH (50 ml, 25,5 ml/mmol) se agitó durante 24 horas en una atmósfera de aire a 23°C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con CH₂Cl₂, y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía rápida en columna sobre SiO₂ eluido con hexano:EtOAc (de 70:30 a 60:40) para dar **8a** puro (1,41 g, rendimiento del 82%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,74-7,58 (m, 4H), 7,4-7,25 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,90 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 4,57 (m, 1H), 4,13-4,01 (m, 5H), 3,95 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,31 (d, 1H), J= 8,1 Hz), 3,15-2,88 (m, 5H), 2,53 (d, 1H, J= 18,6 Hz), 2,39 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 185,6, 181,2, 170,4, 155,5, 154,8, 146,8, 145,8, 142,9, 142,8, 140,9, 140,8, 134,8, 131,1, 130,9, 129,1, 128,6, 127,5, 126,9, 124,9, 124,8, 120,7, 119,8, 117,4, 116,1, 79,8, 63,1, 61,0, 60,8, 59,1, 56,4, 55,8, 55,4, 55,1, 52,7, 46,9, 46,6, 41,7, 41,6, 36,9, 36,6, 34,7, 34,4, 29,6, 28,2, 24,7, 15,8, 8,7.

MS (ES): m/z 861,2 [M+1][†].

Síntesis del intermedio 9a

A una solución de **8a** (4,5 g, 5,2 mmol) en CH₃N (166 ml, 32 ml/mmol), se añadieron DIPEA (18,2 ml, 104 mmol), MEMCI (8,86 ml, 78 mmol) y DMAP catalítico a 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 23°C, se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con HCl 1 M y una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía rápida en columna sobre SiO₂ eluido con CH₂Cl₂:EtOAc (de 90:10 a 70:30) para dar **9a** puro (2,51 g, rendimiento del 51%)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,73-7,58 (m, 4H), 7,40-7,29 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 5,28-5,14 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,20 (bs, 1H), 4,09-3,94 (m, 5H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (t, 2H, J= 4,8 Hz), 3,38 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,14-2,87 (m, 6H), 2,53 (d, 1H, J= 18,6 Hz), 2,40 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

13C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 185,5, 181,1, 170,4, 155,5, 154,7, 148,7, 148,2, 145,7, 142,9, 140,9, 140,8, 134,7, 130,9, 130,3, 128,5, 127,5, 127,0, 124,8, 124,7, 123,1, 119,8, 117,4, 98,1, 79,9, 71,6, 69,3, 63,3, 61,0, 60,0, 59,2, 58,9, 56,3, 56,1, 55,2, 55,0, 52,8, 46,6, 41,4, 37,3, 36,6, 34,6, 28,2, 24,8, 24,6, 15,7, 8,6. MS (ES): m/z 949,2 [M+1][†].

Síntesis del intermedio 10

5

20

Una solución de **9a** (194 mg, 0,2 mmol) en 2,4,6-colidina (4,3 ml, 21,5 ml/mmol) se desgasificó y se añadió Lil (401 mg, 3,0 mmol) a 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 23°C, se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con HCl 1 M. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía rápida en columna sobre SiO₂ eluido con hexano:EtOAc (de 50:50 a 40:60) para dar **10** puro (115 mg, rendimiento del 57%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,74-7,57 (m, 4H), 7,40-7,28 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 5,29-5,14 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,21 (bs, 1H), 4,09-3,79 (m, 8H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (t, 2H, J= 4,8 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,14-2,88 (m, 5H), 2,53 (d, 1H, J= 18,6 Hz), 2,38 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 184,9, 181,1, 170,6, 154,7, 151,0, 148,8, 148,3, 145,7, 145,6, 140,9, 132,7, 131,1, 130,3, 127,6, 127,0, 124,8, 123,1, 119,9, 117,4, 117,1, 98,2, 80,2, 71,7, 69,3, 63,1, 60,0, 59,3, 59,0, 56,1, 55,8, 55,3, 55,1, 52,8, 46,7, 41,4, 36,7, 34,8, 29,7, 28,2, 25,2, 24,8, 15,8, 8,0.
35 MS (ES): m/z 935,3 [M+1]⁺.

Ruta B

El esquema VIII proporciona otro ejemplo de la síntesis del intermedio 10.

40

Esquema VIII

5 Síntesis del intermedio 5b

El compuesto **4b** se obtuvo como se divulga en el documento WO 00/69862. Una suspensión de **4b** (1,14 g, 1,68 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (228 mg, 20% p/p) en DMF anhídrido (15 ml) se agitó durante 2 horas a 23°C en una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® a un matraz que contenía Cs₂CO₃

anhídrido (3,28 g, 10,1 mmol), se lavó con DMF (10 ml), y se añadió bromuro de alilo (2,9 ml, 33,6 mol) a 23° C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 23° C, se filtró a través de Celite®, y se lavó con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a sequedad al vacío por evaporación rotatoria. El crudo resultante se purificó por cromatografía rápida en columna sobre SiO₂ eluido con hexano:EtOAc (de 70:30 a 50:50) para dar **5b** puro (384 mg, rendimiento del 29%).

 1 H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,70 (s, 1H), 6,05 (m, 3H), 5,51 (bs, 1H), 5,38-5,17 (m, 6H), 5,11 (s, 2H), 4,88, (bs, 1H), 4,62-463 (m, 3H), 4,30-4,01 (m, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,52-3,16 (m, 6H), 3,04 (dd, J=18,0 y 7,9 Hz, 1H), 2,56 (d, J=18,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 0,98 (d, J=6,9 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171,8, 154,8, 150,1, 148,7, 148,5, 148,4, 144,5, 133,9, 133,8, 133,8, 130,9, 130,2, 125,1, 125,0, 124,8, 124,6, 124,0, 118,0, 117,9, 117,5, 117,2, 99,2, 79,3, 77,2, 73,7, 73,6, 73,4, 59,9, 59,7, 57,7, 57,2, 56,7, 56,1, 55,1, 49,6, 43,0, 41,5, 28,1, 26,3, 25,4, 18,7, 15,7, 9,8. MS (ES): m/z 802,4 [M+1]⁺.

Síntesis del intermedio 6b

5

10

15

20

25

30

35

A una solución de **5b** (370 mg, 0,46 mmol) en CH_2CI_2 (7,6 ml), se añadió TFA (1,42 ml, 18,4 mmol) a 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 23°C y se concentró a sequedad al vacío por evaporación rotatoria. El crudo obtenido se disolvió con CH_2CI_2 , se neutralizó por adición de una solución saturada acuosa de K_2CO_3 hasta pH básico, y se extrajo con CH_2CI_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrido, se filtraron y concentraron a sequedad al vacío por evaporación rotatoria para dar **6b** crudo (340 mg, rendimiento del 100%) que se usó en el siguiente paso son más purificación.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,55 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,15-5,99 (m, 3H), 5,37-5,11 (m, 7H), 4,60-4,03 (m, 9H), 3,76 (s, 3H), 3,46-3,17 (m, 5H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,60 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 1H). MS (ES): m/z 658,3 [M+1][†].

Síntesis del intermedio 7b

Una solución de **6b** (236 mg, 0,3 mmol) e isotiocianato de fenilo (0,21 ml, 1,8 mmol) en CH₂Cl₂ (65,7 ml) se agitó durante 2 horas a 23°C. La mezcla de reacción se cargó en una columna de cromatografía rápida sobre SiO₂ eluida con hexano:EtOAc (de 90:10 a 40:60) para dar **7b** puro (220 mg, rendimiento del 92%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (s, 1H), 7,39 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,13-5,96 (m, 3H), 5,79 (s, 1H), 5,45-5,11 (m, 8H), 4,62-4,34 (m, 3H), 4,34-3,99 (m, 8H), 3,77 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,35-3,16 (m, 4H), 3,0 (dd, J = 18,0 y 7,9 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,9 Hz, 1H).

Síntesis del intermedio 8b

5

10

15

20

A una solución de **7b** (295 mg, 0,32 mmol) en MeOH (2,5 ml), se añadió clorotrimetilsilano (0,24 ml, 1,92 mmol) a 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 23°C y se concentró a sequedad al vacío por evaporación rotatoria. El crudo obtenido se disolvió con EtOAc, se añadió HCl 1 M hasta pH ácido, y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se basificó con K₂CO₃ sólido, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a sequedad al vacío por evaporación rotatoria para obtener **8b** crudo (196 mg, rendimiento del 90%) que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,52 (s, 1H), 6,15-5,97 (m, 3H), 5,43-5,19 (m, 6H), 4,63-4,42 (m, 3H), 4,31-4,10 (m, 7H), 3,76 (s, 3H), 3,34-3,22 (m, 3H), 3,10 (dd, J = 18,2 y 7,6 Hz, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,62 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,77 (m, 1H).

3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,77 (m, 1H). 13 C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 150,7, 149,0, 146,8, 144,6, 143,2, 134,2, 134,0, 130,8, 129,4, 125,3, 121,3, 118,6, 118,2, 117,8, 117,8, 117,0, 74,3, 73,7, 61,0, 60,7, 57,5, 56,8, 55,7, 46,3, 41,9, 29,9, 26,5, 25,8, 16,1, 10,3, cuatro señales de carbono solapan.

Síntesis del intermedio 9b

OMe HO Me NaNO₂, H₃PO₄/NaH₂PO₄

NH₂

25

A una mezcla de **8b** (120 mg, 0,21 mmol) y solución de H₃PO₄:Na₂HPO₄ (0,63 ml, 8,6 ml de H₂O: 0,151 g de H₃PO₄: 1,6 g de Na₂HPO₄) en CH₂Cl₂ (1,3 ml)) se añadió lentamente una solución acuosa de NaNO₂ (7,9 ml, 0,31 mmol, 20%) durante 1 hora a 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 23°C, se diluyó con H₂O, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrido, se filtraron y concentraron a sequedad al vacío por evaporación rotatoria. El crudo se purificó por cromatografía rápida en columna sobre SiO₂ eluido con hexano:EtOAc (de 70:30 a 60:40) para dar **9b** puro (68 mg, rendimiento del 54%).

30

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,49 (s, 1H), 6,16-5,97 (m, 3H), 5,79 (s, 1H), 5,44-5,18 (m, 6H), 4,61-4,41 (m, 3H), 4,31-4,18 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,35-3,08 (m, 6H), 2,53 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,84 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 150,1, 148,5, 146,6, 144,5, 143,0, 134,0, 133,9, 130,3, 129,0, 125,7, 125,0, 124,4,

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 150,1, 148,5, 146,6, 144,5, 143,0, 134,0, 133,9, 130,3, 129,0, 125,7, 125,0, 124,4, 120,7, 117,9, 117,5, 117,4, 117,3, 116,8, 77,2, 74,0, 73,6, 73,5, 65,9, 60,8, 60,7, 58,5, 57,1, 56,7, 55,4, 41,6, 26,0, 25,8, 15,7, 9,9.

Síntesis del intermedio 10b

A una solución de **9b** (20 mg, 0,033 mmol) en THF (0,2 ml), se añadieron 1-clorometoxi-2-metoxietano (4,4 μl, 0,039 mmol) y NaH (1,5 mg, 0,038 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 23°C, se añadió una cantidad catalítica de NaH y la agitación se mantuvo durante 1 hora adicional a 23°C. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de NaCl, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrido, se filtraron y concentraron a sequedad al vacío por evaporación rotatoria. El crudo se purificó por cromatografía rápida en columna sobre SiO₂ eluido con hexano:EtOAc (de 70:30 a 60:40) para dar **10b** puro (16,5 mg, rendimiento del 75%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,72 (s, 1H), 6,16-5,97 (m, 3H), 5,47-5,16 (m, 8H), 4,61-4,41 (m, 3H), 4,30-4,19 (m, 4H), 4,05-3,81 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,34-3,10 (m, 5H), 2,50 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,78 (m, 1H). MS (ES): m/z 676,2 [M+1]⁺.

Síntesis del intermedio 11b

5

10

15

30

35

A una solución de **10b** (75 mg, 0,11 mmol) y Boc-L-Cys(Fm)-OH (88 mg, 0,22 mmol) en CH₂Cl₂ (2,3 ml), se añadieron DIPEA (38 μl, 0,22 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (63 mg, 0,33 mmol) y DMAP (13 mg, 0,11 mmol) a 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 23°C, se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrido, se filtraron y concentraron a sequedad al vacío por evaporación rotatoria. El crudo se purificó por cromatografía rápida en columna sobre SiO₂ eluido con hexano:EtOAc (de 70:30 a 60:40) para dar **11b** puro (81 mg, rendimiento del 70%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76-7,61 (m, 4H), 7,38-7,26 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 6,12-5,96 (m, 3H), 5,44-5,13 (m, 8H), 4,53-3,82 (m, 13H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,25-2,83 (m, 8H), 2,63-2,48 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,17-2,14 (m, 6H), 1,72 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170,6, 154,9, 150,2, 150,1, 148,5, 148,4, 148,2, 145,7, 144,8, 144,7, 140,9, 140,9, 134,0, 133,84, 133,76, 130,5, 127,6, 127,0, 125,3, 124,9, 124,8, 124,1, 123,7, 119,9, 118,2, 118,0, 117,5, 117,4, 117,3, 98,2, 80,1, 77,2, 73,9, 73,4, 71,7, 69,3, 61,4, 59,7, 59,0, 57,2, 56,9, 56,3, 55,4, 53,4, 46,9, 46,8, 41,5, 37,0, 35,4, 29,7, 28,3, 26,2, 25,5, 23,6, 15,7, 9,9.

Síntesis del intermedio 10 a partir del intermedio 11b

A una suspensión de **11b** (13 mg, 0,013 mmol) y $PdCl_2(Ph_3P)_2$ (1,5 mg, 0,0021 mmol) en CH_2Cl_2 (0,3 ml), se añadieron AcOH (7 μ l, 0,13 mmol) y n-Bu₃SnH (21 μ l, 0,078 mmol) a 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 23°C y se cargó en una columna de cromatografía rápida sobre SiO_2 eluida con diferentes mezclas de hexano:EtOAc (90:10, 70:30, 40:60) para dar **10** puro (10,4 mg, rendimiento del 90%).

 1 H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): $\bar{\delta}$ 7,74-7,57 (m, 4H), 7,40-7,28 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 5,29-5,14 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,21 (bs, 1H), 4,09-3,79 (m, 8H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (t, 2H, J= 4,8 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,14-2,88 (m, 5H), 2,53 (d, 1H, J= 18,6 Hz), 2,38 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). 13 C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): $\bar{\delta}$ 184,9, 181,1, 170,6, 154,7, 151,0, 148,8, 148,3, 145,7, 145,6, 140,9, 132,7, 131,1, 130,3, 127,6, 127,0, 124,8, 123,1, 119,9, 117,4, 117,1, 98,2, 80,2, 71,7, 69,3, 63,1, 60,0, 59,3, 59,0, 56,1, 55,8, 55,3, 55,1, 52,8, 46,7, 41,4, 36,7, 34,8, 29,7, 28,2, 25,2, 24,8, 15,8, 8,0.
MS (ES): m/z 935,3 [M+1] $^{+}$.

Ejemplo 2: Síntesis de ET-743

5

10

Esquema IX

5 El esquema **IX** anterior proporciona un ejemplo de síntesis de ET-743 a partir del intermedio **10**.

Síntesis del intermedio 11

Una suspensión de **10** (56 mg, 0,06 mmol) y Pd sobre carbono (17 mg, 10%) en CH₃CN anhídrido (3,0 ml, 51 ml/mmol) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 horas a 23°C. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,45 µm sobre KF (34 mg, 0,6 mmol), se lavó con CH₃CN (2 ml), y se añadió diyodometano (0,19 ml, 2,4 mmol) a 23°C. La mezcla de reacción se calentó durante 20 horas a 70°C, se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía rápida en columna sobre SiO₂ eluido con CH₂Cl₂:EtOAc (de 90:10 a 80:20) para dar **11** puro (20 mg, rendimiento del 36%) que mostró características espectroscópicas y espectrométricas idénticas a las descritas para este compuesto en el documento WO 01/87895.

Los compuestos 12, 13, 14, 15, ET-770 y ET-743 son obtenibles según los procedimientos descritos en los documentos WO 00/69862, WO 01/87895 y WO 03/008423.

15 Ejemplo 3: Síntesis del compuesto 17

5

El esquema X anterior proporciona un ejemplo de síntesis del compuesto 17 a partir del intermedio 10.

5

Los compuestos **16** y **17** son obtenibles a partir de intermedio **15** usando los mismos procedimientos que los previamente descritos en el documento WO03/014127.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula I

$$R_5$$
 R_6 OMe R_1O Me R_2 $N-R_2$ R_3

5

en donde:

 R_1 y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, $C(=0)R^a$, $C(=0)OR^b$, $C(=0)NR^cR^d$, y un grupo protector para OH;

I

10

 R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^cR^d$, y un grupo protector para amino;

15 R₃ es CN u OH;

R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo:

(a) C(=0)

20

(a) C(-C),
 (b) CH(OR₇) o CH(NR₈R₉) en donde R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquinilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para OH; y R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquinilo de C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para amino;

25

(c) un grupo de fórmula:

30

en donde X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir; R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^cR^d$, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir; o

(d) un grupo de fórmula:

35

en donde

 Y_1 se selecciona de hidrógeno, OR^b , $OC(=O)R^a$, $OC(=O)OR^b$, $OC(=O)NR^cR^d$, SR^e , SOR^a , SO_2R^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^cR^d$, NO_2 , NR^cR^d , $N(R^c)C(=O)R^a$, $N(R^c)-OR^b$, $N(R^c)-OR^b$, $N(R^c)C(=O)NR^cR^d$; CR^d , CR^d ,

 C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir;

 Y_2 e Y_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir; R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^cR^d$, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir; y

cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir;

cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para OH;

cada R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para amino;

cada R^e se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para SH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde el proceso comprende el paso de reducir una quinona de fórmula **II** seguido por la alquilación de la hidroquinona resultante con un reactivo electrofílico adecuado para dar un compuesto de fórmula **IIa**:

en donde

R₁ es un grupo protector para OH;

 R_2 se selecciona de alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^cR^d$, y un grupo protector para amino:

 R^a se selecciona de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir;

 R^b se selecciona independientemente de alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para OH:

 $R^{c}y$ R^{d} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1} - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_{2} - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_{2} - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para amino;

Prot^{NH} es un grupo protector para amino; y

5

10

15

20

25

30

35

40

Prot^{SH} es un grupo protector para SH.

2. Un proceso según la reivindicación 1, que comprende además el paso de oxidar el compuesto de fórmula **Ila** para dar un compuesto de fórmula **Ilb**:

$$\begin{array}{c} \text{OMe} \\ \text{R}_1\text{O} \\ \text{OH} \\ \text{Me} \\ \text{OH} \\ \text{N} \\ \text{N}$$

en donde R₁, R₂, Prot^{SH} y Prot^{NH} son como se han definido en la fórmula **II** de la reivindicación 1.

3. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además el paso de formar un sistema de anillos en puente para proporcionar un compuesto de fórmula **la**:

$$\begin{array}{c} \text{OMe} \\ \text{R}_1\text{O} \\ \text{Me} \\ \text{OH} \\ \text{H} \\ \text{N} \\$$

en donde R₁, R₂, Prot^{SH} y Prot^{NH} son como se han definido en la fórmula **II** de la reivindicación 1.

- 4. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde Prot^{SH} es un grupo S-9-fluorenilmetilo (Fm).
- 5. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además el paso de desproteger un compuesto de fórmula **la** para dar un compuesto de fórmula **lb**:

en donde

25

10

15

 R_1 , R_2 , y $Prot^{NH}$ son como se han definido en la fórmula II de la reivindicación 1.

- 6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_1 es un grupo metoxietoximetilo y $Prot^{NH}$ es un grupo t-butoxicarbonilo.
- 7. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además el paso de oxidar la α-aminolactona de fórmula **lb** a la correspondiente α-cetolactona de fórmula **ld** por transaminación:

$$\begin{array}{c} \mathsf{NH}_2 \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{NH}_2 \\ \mathsf{$$

en donde R₂ es como se ha definido en la fórmula I de la reivindicación 1 y R₃ es ciano.

8. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además el paso de formar estereoespecíficamente un compuesto espirotetrahidroisoquinolina de fórmula If a partir de la α-cetolactona de fórmula Id por una reacción de Pictet-Spengler:

en donde

- R₂, X₁ y X₂ son como se han definido en la fórmula I de la reivindicación 1 y R₃ es ciano.
- 9. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además el paso de sustitución del grupo ciano en R₃ en el compuesto de fórmula **Ig** por un grupo hidroxi:

$$\begin{array}{c} X_1 \\ MeO \end{array}$$

$$\begin{array}{c} X_1 \\ NH \\ MeO \end{array}$$

$$\begin{array}{c} X_1 \\ NH \\ MeO \end{array}$$

$$\begin{array}{c} X_1 \\ NH \\ MeO \end{array}$$

$$\begin{array}{c} NH \\ MeO \end{array}$$

$$\begin{array}{c} OMe \\ AcO \\ OH \\ N-R_2 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} OMe \\ Me \\ OH \\ N-R_2 \end{array}$$

en donde R₂, X₁ y X₂ son como se han definido en la fórmula I de la reivindicación 1.

20

5

10

- 10. Un proceso según la reivindicación 8 o 9 en donde X₁ y X₂ son H.
- 11. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además el paso de formar estereoespecíficamente un compuesto espirotetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol de fórmula le a partir de la α-cetolactona de fórmula le por una reacción de Pictet-Spengler:

$$\begin{array}{c} Y_1 \\ Y_2 \\ Y_3 \\ NH \\ NH \\ \end{array}$$

10 en donde

15

25

5

 R_2 , Y_1 , Y_2 e Y_3 son como se han definido en la fórmula I de la reivindicación 1 y R_3 es ciano.

12. Un proceso según la reivindicación 11, que comprende además el paso de sustitución grupo ciano en R₃ en el compuesto de fórmula **le** por un grupo hidroxi:

$$\begin{array}{c} Y_1 \\ Y_2 \\ Y_3 \\ NH \\ H \\ O \\ O \\ CH_3 \\ CH$$

en donde R_2 , Y_1 , Y_2 e Y_3 son como se han definido en la fórmula I de la reivindicación 1.

- 20 13. Un proceso según la reivindicación 11 o 12 en donde Y₁ es hidrógeno o metoxi, e Y₂ e Y₃ son hidrógeno.
 - 14. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₂ es metilo.
 - 15. Un proceso según la reivindicación 9 o 10 en donde el compuesto de fórmula If es ET-743:

16. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el compuesto de fórmula le es:

5 17. Un compuesto de fórmula II:

en donde

10

15

20

30

R₁ es un grupo protector para OH;

 R_2 se selecciona de alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^cR^d$, y un grupo protector para amino;

 R^a se selecciona de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir:

 R^b se selecciona independientemente de alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para OH;

R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo de C_2 - C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y un grupo protector para amino;

Prot^{NH} es un grupo protector para amino; y

Prot^{SH} es un grupo protector para SH.

- 18. Un compuesto según la reivindicación 17, en donde R₁ es un grupo protector éter para OH.
- 35 19. Un compuesto según la reivindicación 17 o 18, en donde R₂ es metilo.
 - 20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en donde Prot^{NH} junto con el grupo amino al que se une forma un carbamato y Prot^{SH} junto con el átomo de S al que se une forma un tioéter.
- 40 21. Un compuesto según la reivindicación 20, en donde Prot^{NH} es t-butiloxicarbonilo y Prot^{SH} es S-9-fluorenilmetilo (Fm).

22. Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula II que comprende un paso de proceso de desmetilar una metoxiquinona de fórmula Ila':

en donde:

5

15

R₁ es como se ha definido en la reivindicación 17 o 18;

R₂ es como se ha definido en la reivindicación 17 o 19; y Prot^{NH} y Prot^{SH} son como se han definido en la reivindicación 17, 20 o 21. 10

Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula II que comprende desproteger los grupos Prot₁^{OH}O-23. de un compuesto de fórmula **lla**" y oxidar la hidroquinona resultante:

$$\begin{array}{c} OMe \\ R_1O \\ OProt_1^{OH} \\ N \\ Prot_1^{OH}O \\ OProt_1^{OH}O \\ OProt_1^$$

en donde

en donde R₁ y Prot₁^{OH} son grupos protectores para OH, con la condición de que R₁ se seleccione para ser eliminado selectivamente en presencia de Prot₁^{OH} y viceversa; R₂ es como se ha definido en la reivindicación 17 o 19; y Prot^{NH} y Prot^{SH} son como se han definido en la reivindicación 17, 20 o 21.