

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 966**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2011** **PCT/SE2011/051034**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2012** **WO12030284**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2011** **E 11822219 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017** **EP 2611811**

54 Título: **Nuevo procedimiento de preparación de ciclolignanos**

30 Prioridad:

31.08.2010 SE 1050894
31.08.2010 US 378435 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.07.2017

73 Titular/es:

AXELAR AB (100.0%)
Fogdevreten 2
171 65 Solna, SE

72 Inventor/es:

AXELSSON, MAGNUS;
BREMBERG, ULF;
LINDÉN, AURI y
VON KIESERITZKY, FREDRIK

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 621 966 T3

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

DESCRIPCION

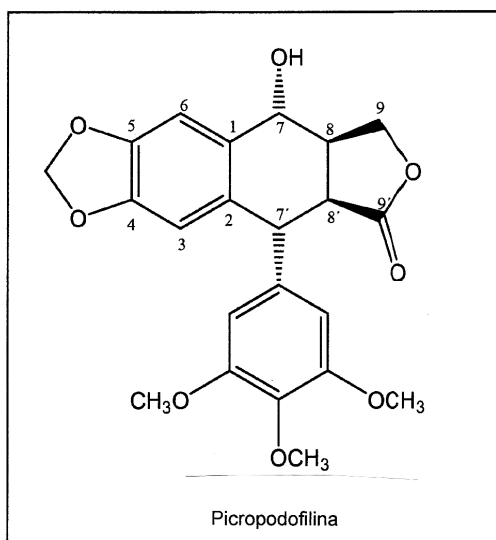
Nuevo procedimiento de preparación de ciclolignanos

Campo de la invención

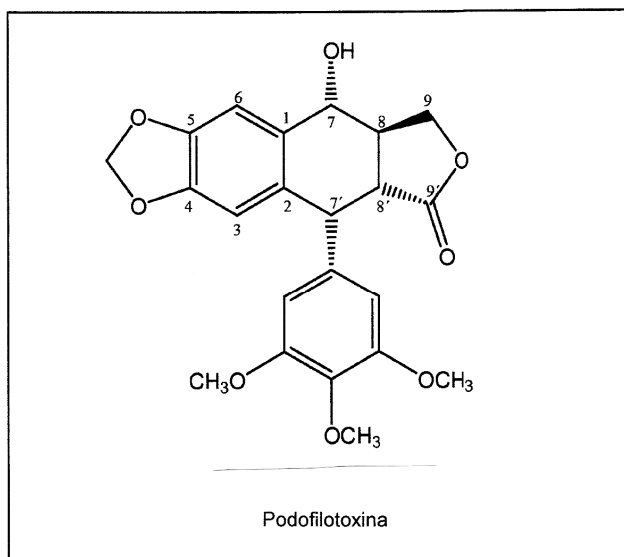
- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de compuestos cíclicos que pueden ser transformados adicionalmente en picropodofilina y derivados de la misma. Más específicamente, la invención se refiere a una reacción en un solo reactor para la preparación de ligandos policíclicos que implican el cierre del anillo y epimerización.

Antecedentes de la invención

- 10 La picropodofilina es un compuesto que pertenece a la clase de compuestos denominados ciclolignanos. La estructura química de la picropodofilina es compleja con un sistema de anillo cíclico fusionado y cuatro centros quirales adyacentes. La estereoquímica del anillo lactona muestra una configuración *cis* conteniendo dos enlaces beta carbono-carbono, es decir, los enlaces 8-9 y 8'-9' están localizados en o por encima del plano del anillo de carbono. El grupo hidroxilo y el anillo trimetoxi bencilo están conectados a los carbonos 7 y 7', respectivamente, mediante enlaces alfa.



- 15 Durante mucho tiempo, la picropodofilina ha atraído poco interés, puesto que se estimaba que poseía poca o ninguna actividad biológica. Por el contrario, su estereoisómero podofilotoxina, que tiene una configuración *trans* en el anillo lactona, ha sido estudiado durante décadas debido a sus propiedades citotóxicas. La podofilotoxina es igualmente el material de partida para la síntesis de etopósido y otros inhibidores topoisomerasa II.



Sin embargo, la investigación ha revelado que la picropodofilina no muestra realmente propiedades biológicas interesantes.

En la Patente WO 02/102804 se divulga que la picropodofilina es un inhibidor potente y específico del receptor del factor de crecimiento 1 de tipo insulina (IGF-1R) y puede usarse en el tratamiento de enfermedades dependientes del IGF-R1 tales como varios tipos de cáncer, por ejemplo melanoma maligno, sarcoma de Ewing, cáncer de mama, cáncer de próstata y leucemia, así como en el tratamiento de soriasis, arterioesclerosis y acromegalia. Igualmente, se ha mencionado que la picropodofilina puede usarse para potenciar los efectos de fármacos anti-cáncer.

La Patente WO 2007/097707 divulga el uso de picropodofilina en la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, nefropatía, retinopatía, degeneración macular, retinopatía de premadurez, oclusión de la vena retinal central, oclusión de la vena retinal ramal, glaucoma rubeótico, enfermedad del ojo tiroideo, rechazo de injerto de córnea y quemaduras químicas de córnea, y para contracepción.

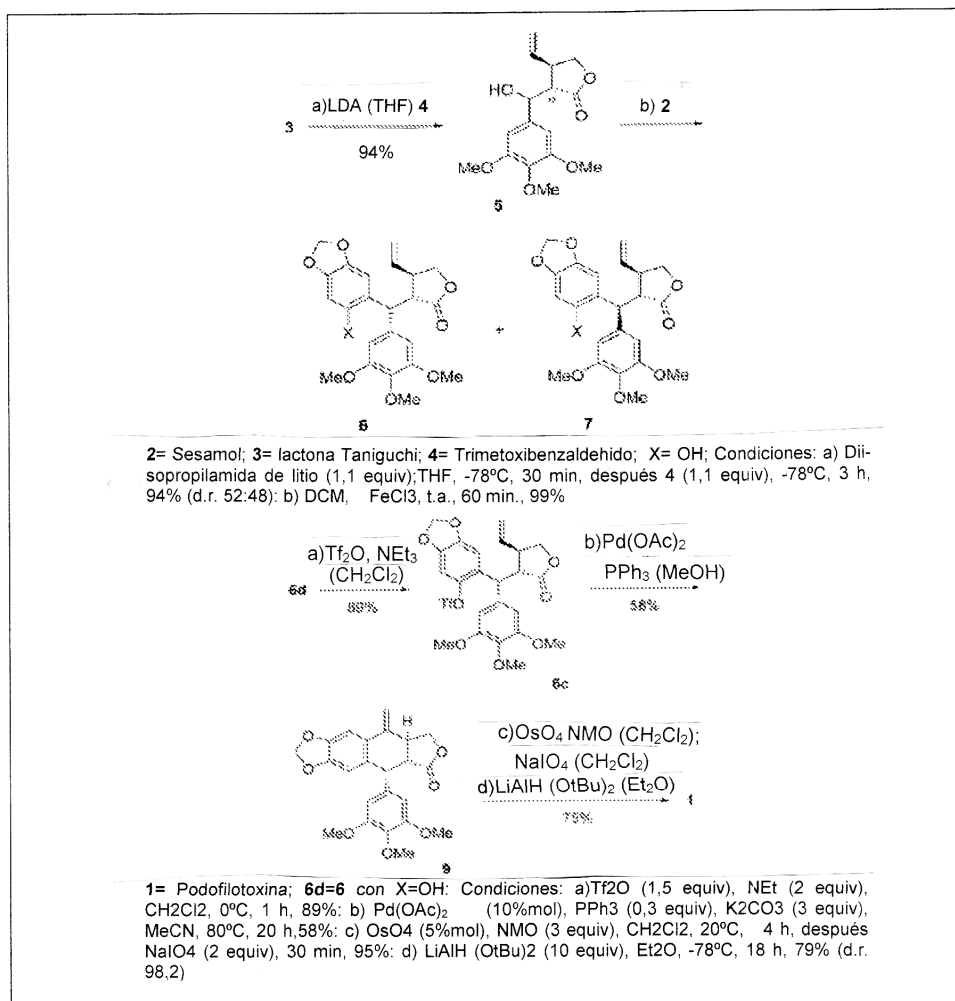
La Patente WO 2009/157858 divulga el uso de picropodofilina para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades o estados caracterizado por un sistema inmune hiperactivo tal como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, asma, dermatitis eczematosa, y rechazo de injerto posterior al trasplante.

Usualmente, la picropodofilina se obtiene a partir de su estereoisómero podofilotoxina mediante epimeración. La fuente principal de podofilotoxina son diversas especies de podofilium, el cual, puede encontrarse, fundamentalmente, en China. Debido a su facilidad de extracción, el *Podophyllum emodi* es una planta altamente preferida, pero esta planta es difícil de cultivar y está empezando a extinguirse en el estado salvaje, lo cual ha dado lugar a que el gobierno chino haya otorgado a esta planta el más alto nivel de protección. El *Podophyllum peltatum* y el *Podophyllum versipelle* constituyen otras fuentes de plantas de podofilotoxina, pero proporcionan menos podofilotoxina pura tras la extracción. La extracción de las especies de podofilium proporciona podofilotoxina, la cual ha de ser manipulada con gran cuidado debido a sus propiedades citotóxicas. La falta de facilidad de acceso a las especies podofilium, la necesidad de una manipulación cuidadosa de las plantas venenosas y la podofilotoxina citotóxica, y el hecho que las especies podofilium sean igualmente usadas para la extracción de otros compuestos biológicamente activos son todos ellos factores que contribuyen a un alto coste de los productos e incierta disponibilidad de podofilotoxina, así como picropodofilina.

Un procedimiento para la conversión de podofilotoxina en picropodofilina está divulgado en el Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 75, No. 11, Noviembre 1986, por Ole Buchardt y otros, en las páginas 1076-1080. Se informa de que el rendimiento de picropodofilina pura es del 78%.

Las complejas estructuras de podofilotoxina y picropodofilina las han hecho ser objetivos atractivos para los químicos orgánicos interesados en la síntesis total de compuestos estructuralmente complejos que muestran actividad biológica, a veces también con el objetivo de encontrar una vía de síntesis adecuada para ser llevada a cabo en una gran escala. La mayoría de las síntesis totales publicadas tienen como objetivo la síntesis de podofilotoxina, cuyos inconvenientes han sido indicados anteriormente, la cual es posteriormente epimerizada en picropodofilina al final de la secuencia de reacción. Por ejemplo, las vías de síntesis que implican la epimerización de podofilotoxina en picropodofilina están descritas en Angew. Chem., Int. Ed., vol. 47, pág. 7557, (2008) y en Org. Lett., vol. 11, (no. 3), pág. 597, (2009). Es una desventaja el llevar a cabo una etapa de reacción química crucial al final de una larga secuencia de reacción, ya que el valor del material, es decir, las transformaciones que experimenta el compuesto en la secuencia de reacción, se incrementa con cada etapa de reacción y un fallo en una última etapa de la síntesis sería, en consecuencia, costosa. Algunas publicaciones mencionan vías de síntesis en las cuales se forma picropodofilina sin acudir a la vía de la podofilotoxina. Por ejemplo, en Angew. Chem., Int. Ed., vol. 47, pág. 7557, (2008), se menciona una de dichas vías, pero esta vía produce también una cantidad substancial de un sub-producto.

La vía de síntesis para la podofilotoxina (la cual, a continuación, puede ser isomerizada a picropodofilina) usada en Angew. Chem., Int. Ed., vol. 47, pág. 7557, (2008), se representa en el Esquema I.



Esquema I

Otra publicación que menciona una vía de síntesis para la formación de picropodofilina sin acudir a la vía de la podofilotoxina se describe en Chem. Commun., pág. 184, (2004). Sin embargo, cuando los autores de la presente invención intentaron repetir esta vía de síntesis se encontraron problemas durante la síntesis del material de partida del sulfóxido enantiopuro. Las dificultades de obtener el sulfóxido fueron confirmadas por los autores del artículo del Chem. Comm.

Abad-Reyes y otros, en Avances en Química, vol. 3, (no. 1), págs. 27-34, (2008), describen productos formados en la reacción de Takai de derivados de podofilotoxina.

En consecuencia, existe además la necesidad de una síntesis mejorada de picropodofilina y derivados de la misma.

Abreviaturas

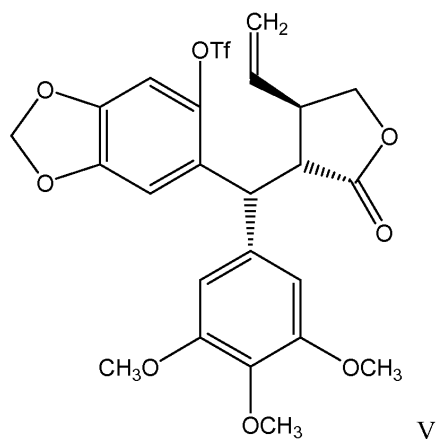
Cat.	Catalítico
dba	Dibencilidenoacetona
DCM	Diclorometano
15 DMSO	Dimetil sulfóxido
equiv.	Equivalentes
EtOAc	Acetato de etilo
g	gramo

	h	hora
	HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
	LCMS	Cromatografía líquida- Espectrometría de masa
	M	Molar
5	MS	Espectroscopia de masa
	mg	Miligramo
	min	Minuto
	ml	Mililitro
	mm	Milímetro
10	mmol	Milimol
	NMO	<i>N</i> -metilmorfolina- <i>N</i> -óxido
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	Pd(dppf)DCM	Complejo con diclorometano de Pd(dppf)CH ₂ Cl ₂ [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaldio(II)
	Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencidenoacetona)dipaladio(0)
15	t.a.	Temperatura ambiente
	Rt	Tiempo de retención
	Tf	Trifilo, más formalmente conocido como trifluorometanosulfonilo
	OTf	Triflato, más formalmente conocido como trifluorometanosulfonato
	TFA	Acido trifluoro acético
20	s	singlete
	d	doblete
	dd	doblete de doblete
	m	multiplete
	app	aparente
25	% en peso	% en peso
	% en vol	% en volumen
	Å	Angstrom

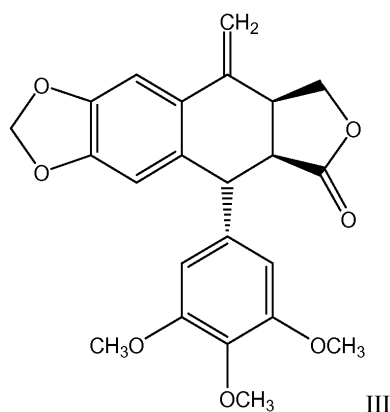
Descripción de la invención

30 Es un objeto de la presente invención el superar o al menos mitigar algunas de las desventajas asociadas con la técnica anterior.

La presente invención está basada en el inesperado hallazgo de que es posible epimerizar y ciclar un compuesto de Fórmula (V) en una reacción en un solo reactor usando las condiciones de reacción de Heck.



El producto resultante es un compuesto de Fórmula (III) que tiene una configuración *cis* en el anillo lactona por tener dos enlaces beta carbono-carbono, es decir, los enlaces 8-9 y 8'-9' están localizados por encima del plano del anillo de carbono.



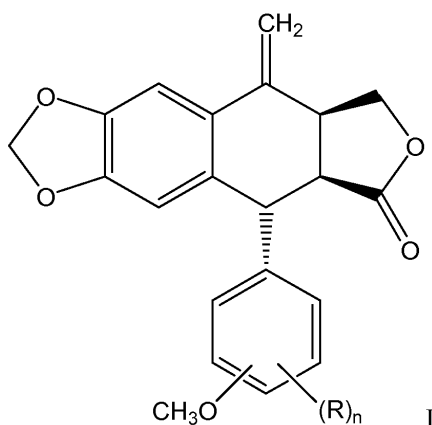
5

El compuesto de Fórmula (III) puede usarse en la síntesis de, por ejemplo, picropodofilina y análogos de la misma.

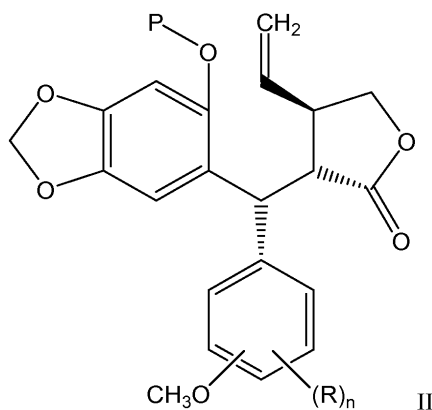
En el presente documento, la expresión condiciones de reacción de Heck se entiende que significa una cantidad estequiométrica o catalítica de uno o más compuestos de metales de transición, tales como compuestos de paladio o níquel, los cuales pueden ser el mismo o diferentes, en la presencia de una base. Los compuestos de metales de transición, tales como compuestos de paladio o níquel, pueden agregarse a la mezcla de reacción o generarse *in situ* en la mezcla de reacción. Típicamente, el metal de transición es paladio. Además, el compuesto de paladio puede ser Pd(0), es decir, paladio en el estado de oxidación cero, Pd(0) unido a uno o más ligandos o paladio en otros estados de oxidación capaces de generar un catalizador de Heck activo. La reacción de Heck está descrita en Advanced Organic Chemistry, 5th Ed., Smith, M.B., March, J.; Sección 14-19, páginas 931-932. Los compuestos de metales de transición pueden ser Ni(0) o Ni(II). Para ejemplos de reacciones de Heck que usan catalizadores de níquel, véase, por ejemplo, Li; Pei, W.; Chen, S., J. Chem. Res., págs. 388-389, (2006), e Inamoto, K.; Kuroda, J.; Danjo, T.; Sakamoto, T.; Synlett, págs. 1624-1626, (2005), y para una revisión, véase: Ackermann, L.; Born, R; Reacciones de Mizoroki-Heck con metales distintos de paladio, en The Mizoroki-Heck Reaction; Oestrich, M, Ed.; John Wiley & Sons Ltd.; Chichester, U.K., págs. 383-403, (2009). (DOI: 10.1002/97804707.16076.ch10).

La reacción en un solo reactor presenta las ventajas de determinación de la estereoquímica del anillo lactona dentro de la configuración *cis* deseada en una fase inicial de la secuencia de reacción, acortándose, de esta forma, la vía de síntesis a la picropodofilina, así como evitando la manipulación de la podofilotoxina tóxica.

Un aspecto deseado de la presente invención proporciona un procedimiento en un solo reactor para la preparación de un compuesto de Fórmula (I)



en la que R, que puede ser la misma o diferente, es OH, OCH₃, OCH₂CH₃, F, Cl, CH₃ o CF₃, y n es 0, 1, 2, 3, ó 4; que comprende la ciclación de un compuesto de Fórmula (II)



5 en la que

R y n son tal como se han definido para la Fórmula (I), y

P es un grupo de activación:

en la presencia de

i, una base;

10 ii. un disolvente prótico;

iii. y un componente de metal de transición;

realizándose dicho procedimiento bajo condiciones de reacción de Heck.

15 En un aspecto de la invención, el componente del metal de transición está seleccionado entre Pd(0), un compuesto que contiene Pd(II), un compuesto que contiene Pd(0), una mezcla de compuestos que contienen Pd(II) y Pd(0), y una mezcla de Pd(0) y un compuesto que contiene Pd(ii) y/o Pd(0).

En un aspecto adicional de la invención, el componente de metal de transición es Ni(0) o Ni(II), tal como acetato de níquel tetrahidrato - Ni(II)(OAc)₄·4H₂O que tiene el número CAS 6018-89-9, o acetilacetato de níquel(II) - Ni(II)(acac)₂ que tiene el número CAS # 3264-82-2.

20 En un aspecto adicional de la invención, el componente del metal de transición es el catalizador de Hermann-Beller, que tiene el nombre químico de *trans*-Di-(μ-acetato)bis(o-[di-o-tolil-fosfino]bencil)dipaladio(II) y el CAS # 172418-32-5.

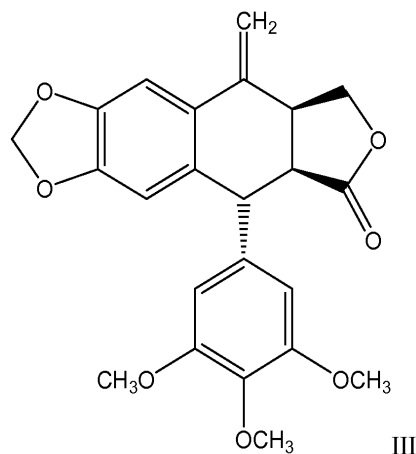
En aspecto adicional de la invención, el componente del metal de transición es Pd-118 (PdCl₂(dtbpf), que tiene el nombre químico 1,1-bis[(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y el CAS # 95408-45-0.

25 En un aspecto de la invención, el complejo del metal de transición es Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (Pd(dppf).DCM), que tiene el nombre químico [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II).

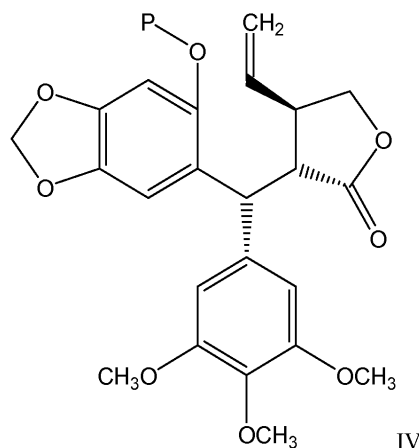
Sin desear unirse a ninguna teoría específica, se estima que el grupo de activación P actúa mediante la activación de la etapa de adición oxidativa catalizada por paladio de la ciclación de Heck.

En un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento en el que R en la Fórmula (I) y (II) es OCH₃.

- 5 En otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento tal como se describe en la presente invención, para la preparación de un compuesto de Fórmula (III)



que comprende la ciclación de un compuesto de Fórmula (IV)



en la que P es un grupo de activación.

- 10 En un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento tal como se describe en la presente invención, en el que el grupo de activación P está seleccionado entre el grupo que consiste en trifluorometanosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato y 4-nitrobencenosulfonato.

- 15 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento tal como se describe en la presente invención, en el que la base es una base inorgánica, tal como una base inorgánica seleccionada entre el grupo que consiste en K₂CO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, NaOH, Cs₂CO₃, KOH, NaOH, Na₃PO₄, Na₂HPO₃, K₃PO₄, K₂HPO₄, y NH₄OH.

En un aspecto adicional de la invención, la base puede ser una base amina tal como amoníaco, trimetil amina, metil amina y diisopropil etilamina.

- 20 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento tal como se describe en la presente invención, en el que el compuesto que contiene Pd(0) está seleccionado entre el grupo que consiste en Pd(dppf).DCM, tetraquis(trifenilfosfina)Pd(0), Pd₂(dba)₃, diclorobis(trifenilfosfina)paladio(0), acetato de paladio(II), acetato de paladio(II) trifenilfosfina, cloruro de paladio (II), cloruro de paladio(II) trifenilfosfina y negro de paladio.

En un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento tal como se describe en la presente invención, en el que el disolvente es un disolvente prótico.

En un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento tal como se describe en la presente invención, en el que el disolvente práctico está seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y *tert*-metanol.

5 En un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento tal como se describe en la presente invención, en el que el disolvente comprende 0,001-50% en volumen de agua.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento tal como se describe en la presente invención, en el que el disolvente comprende 2-20% en volumen de agua.

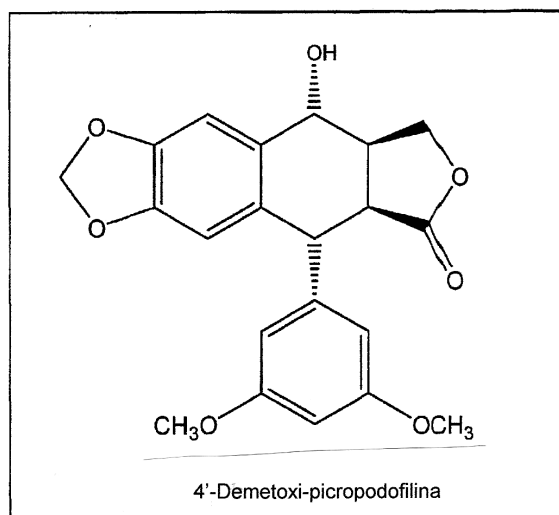
En un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento tal como se describe en la presente invención, en el que el disolvente comprende 0,001-20% en volumen de agua.

10 En un aspecto adicional de la invención, el disolvente comprende 5% en volumen de agua.

En un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento tal como se describe en la presente invención, que comprende además calentamiento durante la ciclación del compuesto de Fórmula (II).

15 Igualmente, se describe en la presente invención un procedimiento de obtención de picropodofilina o derivados de la misma, que comprende un procedimiento de acuerdo con cualquier aspecto previo de la invención y tal como se describe en el presente documento.

Igualmente, tal como se describe en la presente invención, se proporciona un procedimiento de obtención de 4'-demetoxi-picropodofilina que comprende un procedimiento de acuerdo con cualquier aspecto previo de la invención y tal como se describe en el presente documento.



20 En un aspecto de la invención, el calentamiento durante la ciclación del compuesto de Fórmula (II) puede tener lugar a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta 150°C.

En un aspecto adicional de la invención, el calentamiento durante la ciclación del compuesto de Fórmula (II) puede tener lugar a una temperatura de desde 40°C hasta 120°C.

25 En un aspecto adicional de la invención, el calentamiento durante la ciclación del compuesto de Fórmula (II) puede tener lugar a una temperatura de desde 30°C hasta 100°C.

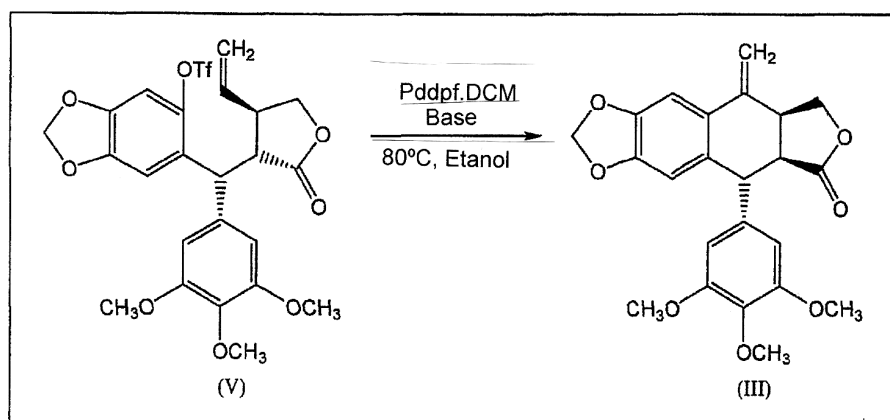
En un aspecto de la invención, el calentamiento durante la ciclación del compuesto de Fórmula (II) puede tener lugar a una temperatura de desde 40°C hasta 90°C.

En un aspecto de la invención, el calentamiento durante la ciclación del compuesto de Fórmula (II) puede tener lugar a una temperatura de desde 60°C hasta 80°C.

30 En un aspecto de la invención, el calentamiento durante la ciclación del compuesto de Fórmula (II) puede tener lugar a una temperatura de desde 50°C hasta 80°C.

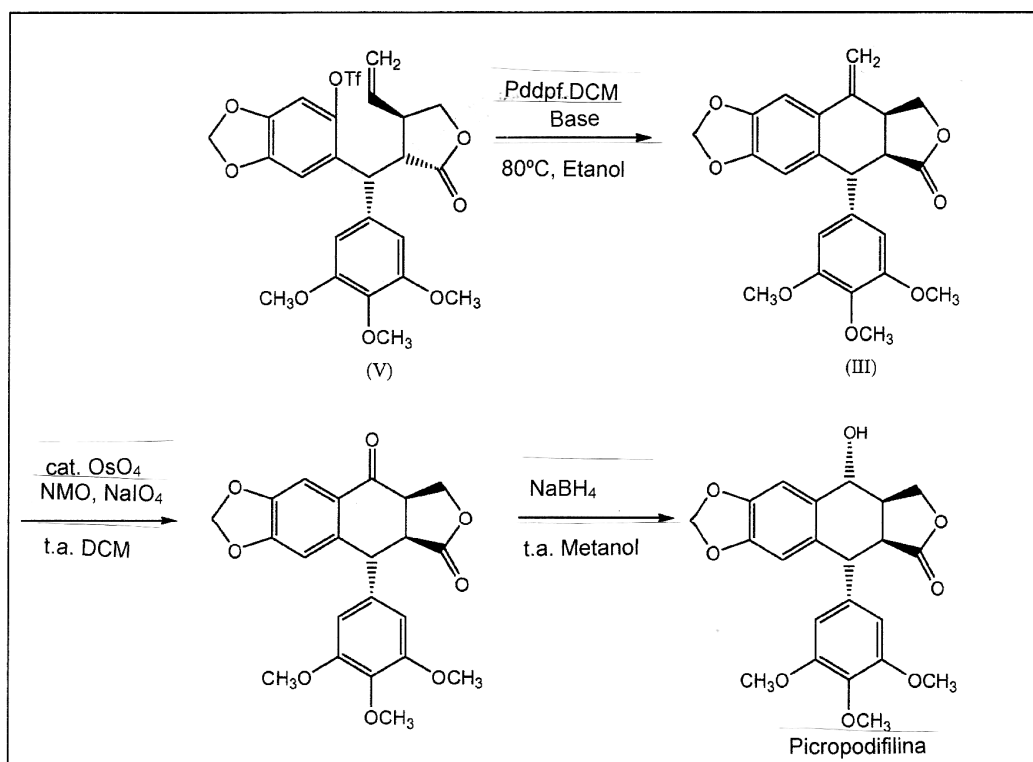
En un aspecto adicional de la invención, el calentamiento durante la ciclación del compuesto de Fórmula (II) puede tener lugar a una temperatura de desde 70°C hasta 80°C.

En un aspecto de la invención, el compuesto de Fórmula (V) se cicló dentro del compuesto de Fórmula (III) tal como se representa en el Esquema II, a continuación.



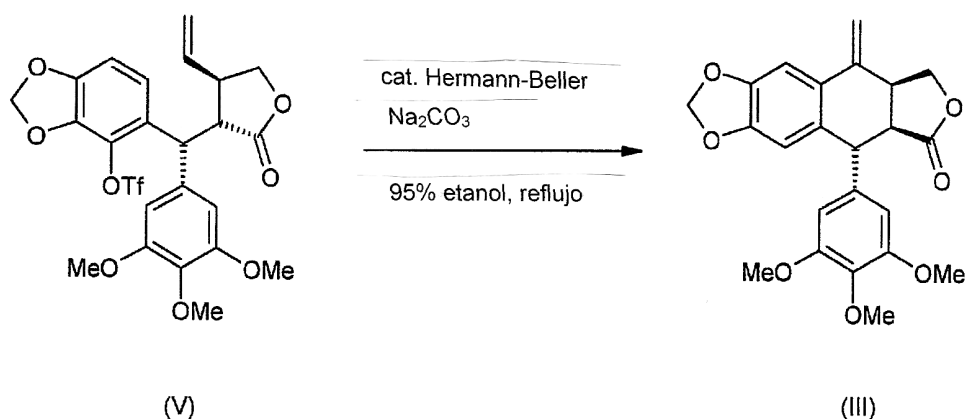
Esquema II

- 5 La reacción de ciclación de la invención se usó con buen éxito en la síntesis de picropodofilina tal como se representa en el Esquema III, a continuación.



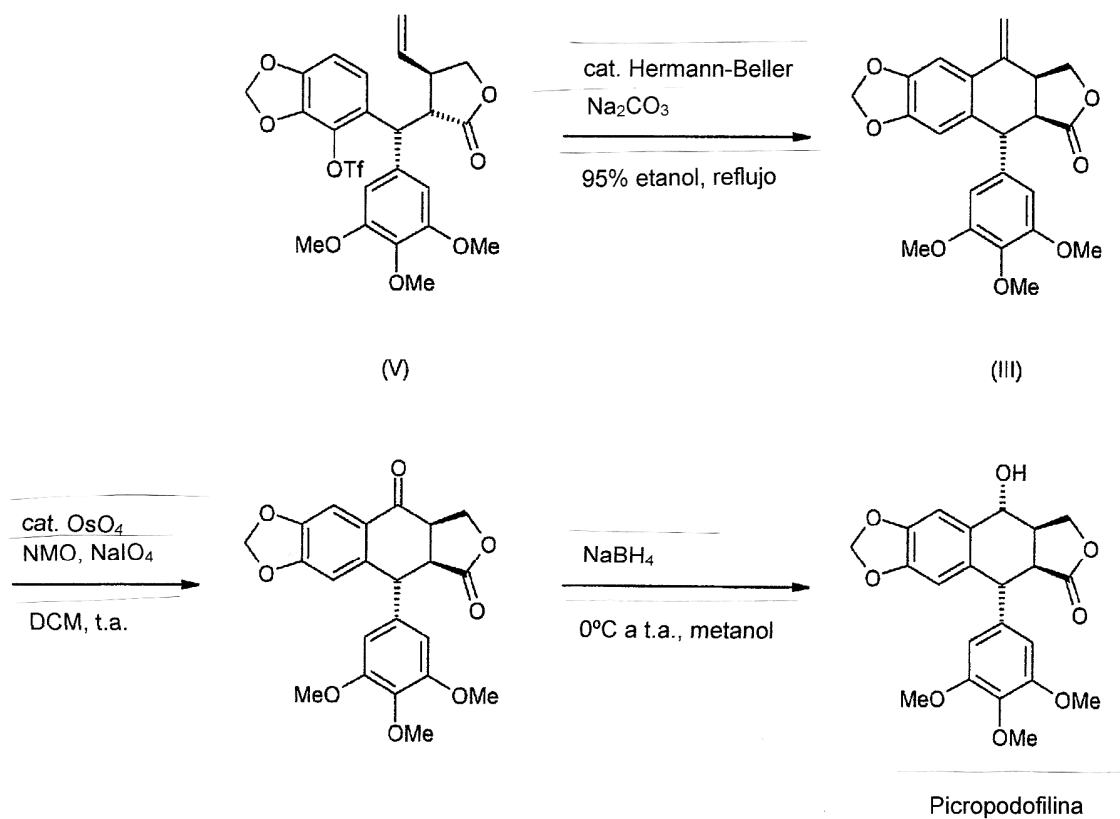
Esquema III

- 10 En un aspecto adicional de la invención, el compuesto de Fórmula (V) se cicló dentro del compuesto de Fórmula (III) tal como se representa en el Esquema IV, a continuación.



Esquema IV

Igualmente, se describe en la presente invención la reacción de ciclación de la invención que se usó con buen éxito en la síntesis de picropodofilina tal como se representa en el Esquema V, a continuación.



5

Esquema V

En los Esquemas II y III, el derivado trifluorometanosulfonato V usado como el material de partida, se sintetizó por la misma vía que el compuesto 6c representado en el Esquema I. La comparación con el Esquema I que conduce a la podofilotoxina (la cual, a continuación, requiere una etapa de isomerización a picropodofilina) muestra que el procedimiento de la invención acorta la secuencia de reacción a la picropodofilina a una etapa, e igualmente presenta la ventaja de tener la epimerización a picropodofilina en una fase inicial.

10

Todos los materiales de partida comerciales se adquirieron de Sigma-Aldrich, Fluka, TCI y Merck y se usaron tal como se recibieron, sin purificación adicional.

Los aspectos y realizaciones anteriores pueden combinarse con cualquier otra realización, aspecto o reivindicación de la invención descrita aquí anteriormente o posteriormente.

15

La invención se ilustra, pero no se limita, mediante los Ejemplos siguientes.

Ejemplos

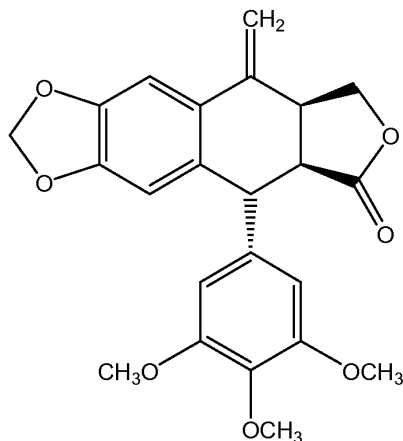
Ejemplo General. Procedimientos Experimentales

Todos los disolventes usados fueron de grado HPLC o mejor, cuando las condiciones anhidras lo requirieron, se agregaron un exceso de tamices moleculares 3 Å a una porción del disolvente al menos 24 horas antes de su uso, para asegurar la sequedad. La resonancia magnética nuclear (NMR) ^1H se registró sobre un espectrómetro Bruker Advance DPX 400 a 400.1 MHz. Los espectros de masa de ionización por electropulverización de baja resolución se obtuvieron usando un espectrómetro de masa Agilent, tanto en modo de ionización positiva como negativa. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo sobre gel de sílice 60 de Merck (malla 230-400). Los datos de LCMS analítica se obtuvieron con un espectrómetro de masa Agilent; Agilent 1100 system; ACE column 3 C8, (50x3,0 mm, 5 μM); Gradiente: 10-97% de acetonitrilo en agua/0,1% de TFA, en 3 min (flujo: 1,0 ml/min); o espectrómetro de masa Agilent; Agilent 1100 system; Columna Xterra C18 (50x3,0 mm, 5 μM); Gradiente: 10-97% de acetonitrilo en agua/10 mM de NH_4HCO_3 10 mM a pH 10, en 3 min (flujo: 1,0 ml/min).

Los nombres de las estructuras químicas se determinaron usando Marvin Sketch 5.3.6, ChemAxon.

Ejemplo 1

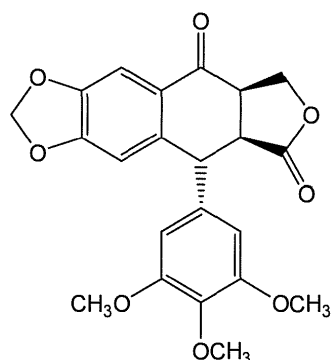
Síntesis de (11S,15S)-16-metilideno-10-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,6,13-trioxatetraciclo[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]hexadeca-1,3(7),8-trien-12-ona



Se disolvió trifluorometanosulfonato de 6-[[[(4R)-4-etenil-2-oxoxolan-3-il](3,4,5-trimetoxifenil)metil]-2H-1,3-benzodioxol-5-ilo (2,20 g, 3,93 mmol) (obtenido de acuerdo con Stadler, O.; Bach, T., Angew. Chem. Int. Ed., vol. 47, págs. 7557-7559, (2008) en etanol al 95%. Se agregaron Pd(dppf).DCM (0,96 g, 1,18 mmol) y K_2CO_3 (1,63 g, 11,8 mmol) y después de una corta agitación, la reacción se calentó a 80°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de sílice tamponado con Celite y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se filtró nuevamente a través de un lecho de sílice tamponado con Celite. El producto bruto obtenido mediante evaporación en vacío (0,83 g, 51%) se aisló en forma de un sólido de color amarillo-naranja. Cromatografía de sílice eluyendo con Pentano:EtOAc 1:1 $\rightarrow$ 1:2. LCMS: ACE 3 C8, 50 x 3,0 mm, 10-97% de metanol en 0,1% de TFA, en agua, 1,0 ml/min; 80%. MS: 428 (100), 411, 429. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]: 3,67-3,82 (m, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,98 (s app., 1H), 4,0 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 5,92 (s app., 1H), 5,94 (s app., 1H), 6,23 (s, 1H), 6,50-6,55 (m, 2H), 6,85 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 2

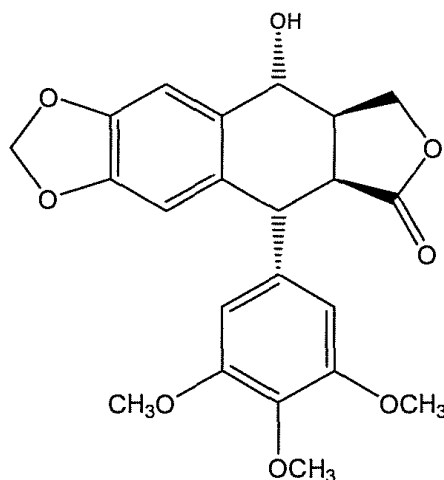
Síntesis de (11R,15S)-16-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,6,13-trioxatetraciclo[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]hexadeca-1,3(7),8-trieno-10,14-diona



Se suspendieron (11S,15S)-16-metilideno-10-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,6,13-trioxatetraciclo[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1,3(7),8-trien-12-ona obtenida en el Ejemplo 1 (0,730 g, 1,22 mmol) y óxido de N-metil morfolina (solución al 50% en peso en agua, 1,25 ml, 5,34 mmol), en diclorometano (60 ml). A la suspensión se agregó tetróxido de osmio (solución al 4% en peso en agua, 0,37 ml, 0,060 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después de haberse consumido la mayor parte del material de partida (durante el fin de semana), se agregó NaIO₄ (0,52 g, 2,44 mmol) y la reacción se agitó durante un tiempo adicional de 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de tiosulfato sódico acuoso (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron, proporcionando 630 mg (85% de rendimiento) del producto con 75% de pureza. Otra carga de cetona se purificó mediante filtración a través de un lecho de sílice tamponado con Celite y eluyó con heptano:EtOAc 1:1. LCMS: ACE 3 C8, 50 x 3,0 mm, 10% a 97% de acetonitrilo en 0,1% de TFA en agua, 1 ml/min; Rt = 2,091.

Ejemplo de Referencia 3

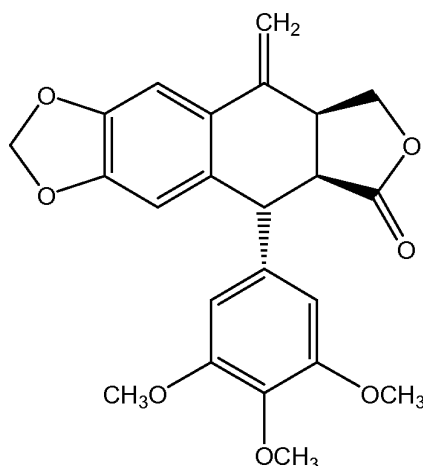
Síntesis de picropodofilina, es decir, (11S,15R)-16-hidroxi-10-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,6,13-trioxatetraciclo[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1,3(7),8-trien-12-ona



Se suspendió (11R,15S)-16-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,6,13-trioxatetraciclo[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1,3(7),8-trieno-10,14-diona obtenida en el Ejemplo de Referencia 2 (848 mg, 2,06 mmol) en metanol (50 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó borohidruro sódico (117 mg, 3,08 mmol) y la suspensión se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas y se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 0,1 M. El producto precipitó en forma de un sólido de color blanco. El producto bruto se lavó con metanol-agua y se purificó mediante cromatografía de sílice pentano:EtOAc 1:3 → 1:5 a 221 mg del producto del epígrafe (26%). El análisis mediante LCMS usando ACE 3 C8, 50 x 3,0 mm 10%-97% de acetonitrilo en 0,1% de TFA en agua, 1 ml/min, mostró 97% de pureza cromatográfica. MS [M-OH]⁺ 397 y [M+1]⁺ 415. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 2,50-2,58 (m, 1H), solapamiento con señal de residuo de disolvente), 3,42 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,76 (s, 6H), 3,92 (d, 1H), 3,98 (s amplio, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,51 (dd, 1H), 5,42 (d app, 2H), 6,03 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,08 (s, 1H).

Ejemplo 4

Síntesis de (11S,15S)-16-metilideno-10-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,6,13-trioxatetraciclo[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1,3(7),8-trien-12-ona



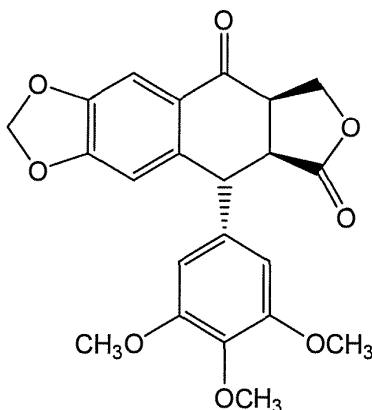
Se disolvió trifluorometanosulfonato de 6-[[[(4R)-4-etenil-2-oxoxolan-3-il](3,4,5-trimetoxifenil)metil]-2H-1,3-benzodioxol-5-ilo (obtenido de acuerdo con Stadler, O.; Bach, T., Angew. Chem. Int. Ed., vol. 47, págs. 7557-7559, (2008) (6,70 g, 11,95 mmol) en etanol al 95% (250 ml). Se agregaron carbonato sódico anhidro (3,80 g, 35,85 mmol) y catalizador de Hermann-Beller (CAS # 172418-32-5) (0,45 g, 0,60 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 horas. Después de enfriamiento, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se eluyó con etanol (100 ml). El filtrado se concentró, proporcionando un sólido (3,08 g). Rendimiento: 63%. El material obtenido se usó tal cual en la siguiente etapa. Se obtuvo una muestra analítica mediante cromatografía de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo 1:1 → 1:2.

LCMS: ACE 3 C8, 50 x 3,0 mm, 10%-97% de metanol en 0,1% de TFA, en agua, 1,0 ml/min; 80%. MS: 428 (100), 411, 429.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]: 3,67-3,82 (m, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,98 (s app., 1H), 4,0 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 5,92 (s app., 1H), 5,94 (s app., 1H), 6,23 (s, 1H), 6,50-6,55 (m, 2H), 6,85 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 5

Síntesis de (11R,15S)-16-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,6,13-trioxatetraciclo[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]hexadeca-1,3(7),8-trieno-11,14-diona



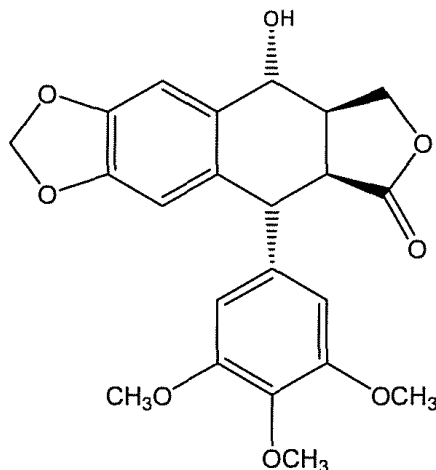
Se suspendieron (11S,15S)-16-metilideno-10-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,6,13-trioxatetraciclo[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]-hexadeca-1,3(7),8-trien-12-ona obtenida en el Ejemplo 4 (6,00 g, 14,63 mmol) y óxido de N-metil morfolina (solución al 50% en peso en agua, 9,01 ml, 43,90 mmol), en diclorometano (100 ml). Se agregó tetróxido de osmio (solución al 4% en peso en agua, 4,54 ml, 0,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó peryodato sódico (6,26 g, 29,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante tiosulfato sódico acuoso (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El material se purificó mediante filtración sobre un lecho de gel de sílice, el cual se eluyó con acetato de etilo al 50% en hexano. El filtrado se concentró, proporcionando un sólido (5,43 g). Rendimiento: 90%.

El material obtenido se usó tal cual en la etapa siguiente.

LCMS: ACE 3 C8, 50 x 3,0 mm, 10% a 97% de acetonitrilo en 0,1% de TFA en agua, 1 ml/min; MS: 413 (100).

Ejemplo de Referencia 6

Síntesis de picropodofilina, es decir, (11S,15R)-16-hidroxi-10-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,6,13-trioxatetraciclo[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]hexadeca-1,3(7),8-trien-12-ona

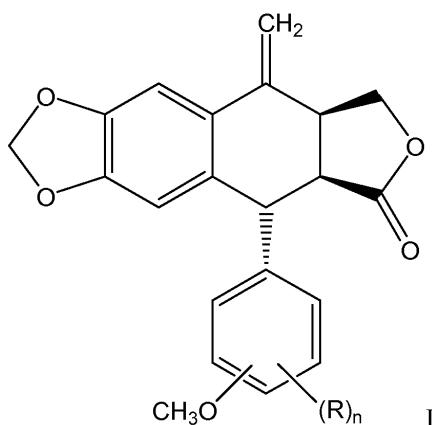


- 5 Se suspendió (11R,15S)-16-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,6,13-trioxatetraciclo[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]hexadeca-1,3(7),8-trien-10,14-diona obtenida en analogía con el Ejemplo 5 (40 g, 97,09 mmol) en metanol (700 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se agregó borohidruro sódico (7,39 g, 194,18 mmol) en porciones durante 2 horas y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se agregó acetato amónico acuoso (1 M, 200 ml) y el precipitado formado se recogió mediante filtración. La torta del filtro se lavó con metanol al 50% en volumen en
- 10 agua (4 x 50 ml) y se secó hasta peso constante bajo vacío durante una noche para obtener un sólido. El líquido madre se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml); la solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtración y concentración, el residuo se combinó con el sólido seco y se recristalizó a partir de diclorometano y hexano, proporcionando un sólido de color blanco (32,3 g). Rendimiento: 80,4%.
- 15 LCMS: ACE 3 C8, 50 x 3,0 mm, 10%-97% de metanol en 0,1% de TFA, en agua, 1,0 ml/min; mostró 97% de pureza cromatográfica, MS [M+NH₄]⁺ 432 (100), [M-OH]⁺ 397.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,50-2,58 (m, 1H, solapamiento con señal de residuo de disolvente), 3,42 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,76 (s, 6H), 3,92 (d, 1H), 3,98 (s ancho, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,51 (dd, 1H), 5,42 (d app, 2H), 6,03 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,08 (s, 1H). Rotación específica: [α]_D²⁸ (c = 0,27 en cloroformo) +13,0°.

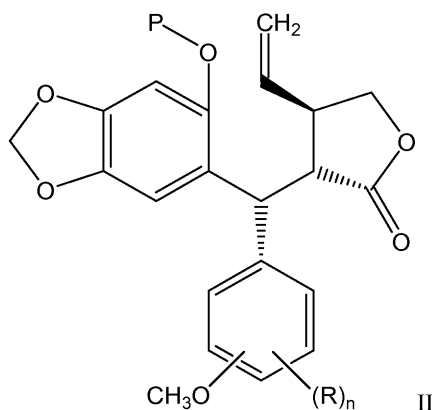
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento en un solo reactor para la preparación de un compuesto de Fórmula (I)



en la que

- 5 R, que puede ser la misma o diferente, es OH, OCH₃, OCH₂CH₃, F, Cl, CH₃ o CF₃, y n es 0, 1, 2, 3, ó 4; que comprende la ciclación de un compuesto de Fórmula (II)



en la que

R y n son tal como se han definido para la Fórmula (I); y

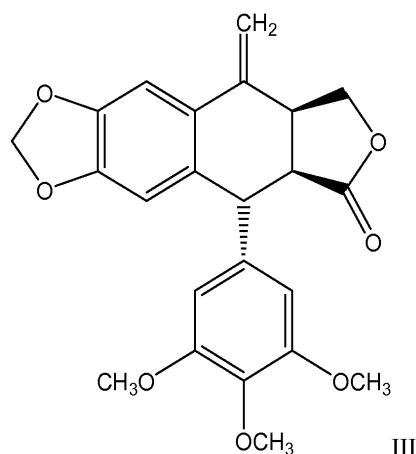
- 10 P es un grupo de activación:

en la presencia de

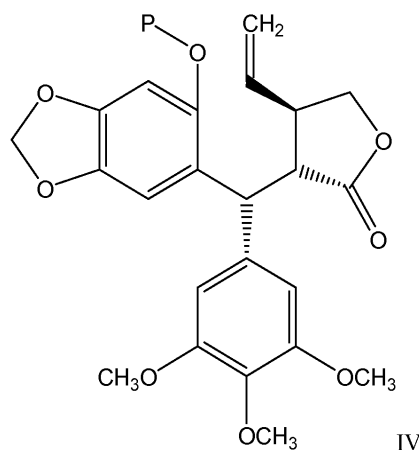
- i, una base;
- ii. un disolvente prótico; y
- iii. un componente de metal de transición;

- 15 realizándose dicho procedimiento bajo condiciones de reacción de Heck.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de Fórmula (III)



que comprende la ciclación de un compuesto de Fórmula (IV)



3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el componente del metal de transición está seleccionado entre Pd(0), un compuesto que contiene Pd(II), un compuesto que contiene Pd(0), una mezcla de compuestos que contienen Pd(II) y Pd(0), y una mezcla de Pd(0) y un compuesto que contiene Pd(ii) y/o Pd(0).
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el componente del metal de transición es Ni(0) o Ni(II).
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el componente del metal de transición es el catalizador de Hermann-Beller.
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el componente del metal de transición es Pd-118.
7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el grupo de activación P está seleccionado entre el grupo que consiste en trifluorometanosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato y 4-nitrobencenosulfonato.
8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la base es una base inorgánica.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la base está seleccionada entre el grupo que consiste en K₂CO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, NaOH, Cs₂CO₃, KOH, NaOH, Na₃PO₄, Na₂HPO₃, K₃PO₄, K₂HPO₄, y NH₄OH.
10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la base es una base amina.
11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la base amina está seleccionada entre amoníaco, trimetil amina, trietil amina y diisopropil etilamina.
12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el compuesto que contiene Pd(0) está seleccionado entre el grupo que consiste en Pd(dppf).DCM, tetraquis(trifenilfosfina)Pd(0),

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, diclorobis(trifenilfosfina)paladio(0), acetato de paladio(II), acetato de paladio(II) trifenilfosfina, cloruro de paladio (II), cloruro de paladio(II) trifenilfosfina y negro de paladio.

13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el disolvente prótico está seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y *tert*-butanol.
- 5 14. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que el disolvente comprende 0,001-50% en volumen de agua.
15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el disolvente comprende 2-20% en volumen de agua.
- 10 16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el disolvente comprende 0,001-20% en volumen de agua.
17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el disolvente comprende 5% en volumen de agua.
18. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que comprende además calentamiento durante la ciclación del compuesto de Fórmula (II).
- 15 19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que dicha ciclación tiene lugar a una temperatura de desde temperatura ambiente hasta 150°C, desde 40°C hasta 120°C, desde 30°C hasta 100°C, desde 40°C hasta 90°C, desde 50°C hasta 80°C o desde 70°C hasta 80°C.