



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 255 425**

② Número de solicitud: 200402456

⑤ Int. Cl.:  
**C07C 233/23** (2006.01)  
**C07C 215/26** (2006.01)  
**A61K 31/133** (2006.01)  
**A61P 3/00** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **15.10.2004**

⑩ Prioridad: **25.11.2003 ES 200302767**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2006**

Fecha de la concesión: **26.06.2007**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **16.08.2007**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**16.08.2007**

⑦ Titular/es:  
**Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
Serrano, 117  
28006 Madrid, ES**

⑦ Inventor/es: **Fabrias Domingo, Gemma;  
Llebaria Soldevila, Amadeu;  
Casas Brugulat, Josefina;  
Triola Guillem, Gemma y  
Bedia Girbes, Carmen**

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Procedimiento para la obtención de compuestos derivados de ciclopropenilesfingosina.**

⑤ Resumen:

Procedimiento para la obtención de compuestos derivados de ciclopropenilesfingosina.

En la presente invención se describe un nuevo procedimiento de síntesis de derivados de ciclopropenilesfingosina, los cuales pueden ser utilizados en la elaboración de composiciones farmacéuticas con distintas aplicaciones.

ES 2 255 425 B1

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de compuestos derivados de ciclopropenilfosfingosina.

## 5 Sector de la técnica

El presente invento es de interés para el sector farmacéutico. Se refiere a un nuevo de compuestos derivados de ciclopropenilfosfingosinas como moduladores de la actividad de las ceramidasas y, por tanto, de los niveles intracelulares de ceramida, así como a procedimientos útiles para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

## 10 Estado de la técnica

La ceramida es un importante transmisor lipídico (Hannun *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 3125; Merrill, *Nutr. Rev.* 1992, 50, 78, Kolesnick y Fuks, *J. Exp. Med.* 1995, 181, 1949, Chao *et al.*, *Mol. Cell. Neurosci.* 1995, 6, 91; Liscovitch, *Trends Biochem. Sci.* 1992, 17, 393). Existen una serie de agentes extracelulares y de estrés, como son el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la interleucina- $1\beta$ , el ácido retinoico, el ligando Fas, algunos agentes quimioterapéuticos, las radiaciones ionizantes, etc., que provocan un aumento de los niveles endógenos de ceramida (Hannun *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 3125; Hannun y Obeid, *Trends Biochem. Sci.* 1995, 20, 73; Ballou *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 20044; Quintans *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994, 202, 710), Dobrowsky *et al.*, *Science* 1994, 265, 1596; Yanaga y Watson, *FEBS Lett.* 1992, 314, 297; Dressler y Kolesnick, *Science* 1992, 255, 1715). La ceramida intracelular generada interviene como mediador, en respuesta a estos estímulos externos, en importantes procesos, tales como la diferenciación celular, la apoptosis, la supresión del crecimiento celular, etc. En este sentido, se ha demostrado que algunos análogos exógenos de la ceramida son capaces de provocar estos mismos efectos en distintos tipos de células (Hannun *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 3125; Okazaki *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1990, 265, 15823; Bielawska *et al.*, *FEBS Lett.*, 1992, 307, 211; Obeid *et al.*, *Science* 1993, 259, 1769; Lauderkind *et al.*, *J. Exp. Med.* 1995, 182, 599; Goldkorn *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 16092).

La relevancia de la ceramida en fisiología celular se ha demostrado también mediante estudios en los que se examina la actividad específica de algunos análogos de las ceramidas. Así, por ejemplo, se ha comprobado que la D-eritro-N-acetilfosfingosina exhibe actividades semejantes a las de la ceramida natural (Bielawska *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 26226; Fishbein *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 9255), mientras que su análogo saturado (D-eritro-N-acetilfosfinganina) carece de los efectos de la ceramida (Bielawska *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 26226; Tepper *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995, 92, 8443), si bien ambos compuestos se incorporan y metabolizan de forma prácticamente idéntica (Bielawska *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 26226) lo cual sugiere que la falta de actividad del derivado saturado se debe a su incapacidad para interaccionar con dianas celulares relevantes. Efectivamente, la D-eritro-N-acetilfosfingosina, pero no la D-eritro-N-acetilfosfinganina, activa la fosfatasa de proteínas CAPP *in vitro* (Fishbein *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 9255; Dobrowsky *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 15523).

Por otra parte, algunos de los efectos originados por la ceramida se han podido conseguir mediante manipulación del metabolismo de la misma. Por ejemplo, por adición de esfingomielinasa bacteriana, que cataliza la hidrólisis de la esfingomielina a la ceramida, se produce una acumulación de la ceramida y se consiguen los mismos efectos que mediante la adición de ceramidas permeables a las células en cultivo (Okazaki *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1989, 264, 19076; Mathias *et al.*, *Science* 1993, 259, 519). En otro ejemplo, el PDMP y compuestos relacionados, que inhiben la glicosidación de la ceramida (Abe *et al.*, *J. Biochem.* (Tokyo) 1992, 111, 191), también conducen a un aumento de los niveles intracelulares de la misma, produciéndose una serie de efectos similares a los conseguidos con análogos de ceramidas.

Todo esto, junto con otros precedentes, han llevado a establecer un papel crucial de la ceramida en la regulación de distintos aspectos de la biología celular.

La ceramida es la molécula central en la biosíntesis de los esfingolípidos y los glicoesfingolípidos. La ceramida se origina intracelularmente mediante dos rutas metabólicas: la anabólica y la catabólica. En esta última, la ceramida se genera mediante hidrólisis de los glicoesfingolípidos catalizada por hidrolasas, o por hidrólisis de la esfingomielina, siendo esta última conocida como el "ciclo de la esfingomielina". La hidrólisis de la esfingomielina está mediada por esfingomielinasas (ácida o neutra), las cuales se activan por una serie de ligandos naturales y también por señales de estrés celular, como las radiaciones ionizantes, algunos fármacos, etc.

La biosíntesis *de novo* de la ceramida (ruta anabólica) se inicia por la condensación de la serina con el palmitoil CoA para formar 3-cetoesfinganina, que es después reducida a esfinganina. Mediante la acilación de la esfinganina se genera la dihidroceramida, la cual, por acción de una desaturasa, es transformada en la ceramida.

Una vez biosintetizada, la ceramida sirve de precursora de lípidos más complejos, como son la esfingomielina y los glicoesfingolípidos (Hannun, *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 3125; Merrill y Jones, *Biochim. Biophys. Acta* 1990, 1044, 1; Van Echten y Sandhoff *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 53412; Hakomori, *Annu. Rev. Biochem.* 1981, 50, 733). La transformación de la ceramida en la esfingomielina implica la transferencia de fosfato de colina desde una molécula de fosfatidilcolina al C1-OH de la ceramida, generándose diacilglicerol, que es otro importantísimo mediador de señales celulares. Finalmente, la ceramida puede transformarse, mediante hidrólisis de la función amida por acción de ceramidasas, en la esfingosina (Hannun, *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 3125, Spence *et al.*, *Biochem. Cell Biol.* 1986, 64,

## ES 2 255 425 B1

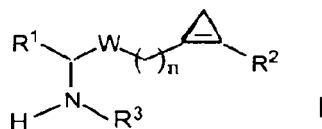
400; Slife *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1989, 264, 10371), la cual, a su vez, es fosforilada en C1-OH por una kinasas, dando lugar al fosfato de 1-esfingosina, que es también un mediador lipídico de gran relevancia. Mediante la esfingosina-1-fosfato liasa, el fosfato de 1-esfingosina puede ser transformado en el fosfato de etanolamina y el 2-hexadecenal. Por tanto, las ceramidasa constituyen una forma de regular la interconversión ceramida-esfingosina. Se han descrito al menos tres tipos de ceramidasa distintas: una ceramidasa lisosomal (Koch *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 33110; Li *et al.*, *Genomics* 1998, 50), cuyo defecto genético causa la enfermedad de Farber (Sugita *et al.*, *Science* 1972, 178, 1100); ceramidasa alcalinas procedentes de distintos organismos (Yada *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 12677; Okino *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 14368; Okino *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 36616), una ceramidasa no lisosomal con actividad óptima a pH neutro/ligeramente alcalino, que se ha identificado en distintos organismos (El-Bawab *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 27948; Tani *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2000, 235, 11229; El-Bawab *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 21508), entre ellos el hombre, donde es de localización mitocondrial (El-Bawab *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 21508).

Además de la enfermedad de Farber, ocasionada por una disminución o pérdida de actividad de la ceramidasa ácida, existen varias enfermedades que derivan o están asociadas a una hiperproliferación celular por disminución de los niveles de ceramida y consiguiente pérdida de capacidad de apoptosis. Por lo tanto, el desarrollo de moléculas capaces de modular las actividades de las enzimas implicadas en la metabolización de la ceramida constituye una aproximación al descubrimiento de nuevos fármacos. En este contexto, existen varios inhibidores de ceramidasa descritos, tanto en publicaciones científicas (Bielawska *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 12646; Usta *et al.*, *Biochemistry*, 2001, 40, 9657) como en patentes (WO9744019 y WO03005965). Sin embargo, ninguno de estos compuestos químicos presenta la estructura que se describe en esta patente. Por otra parte, si bien se conocen derivados de ciclopropenilesfingosina, su utilidad se refiere a inhibición de la dihidroceramida desaturasa (Triola *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 1960; WO0250018).

### 25 Explicación de la invención

Constituye un objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de dichos compuestos de fórmula general I

30



35

donde:

40 n es un número entero que puede presentar cualquier valor.

W es -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, -C(=O)-, -C(=NOH)-, -C(=N-NH<sub>2</sub>)-, -C(=S)-, -CH(SH)-

R<sup>1</sup> se selecciona entre el conjunto integrado por:

45

i. H

ii. Un radical -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-OH, -CH=N-OH, -CH=N-NH<sub>2</sub>, -C(=O)H, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-P(=O)(OH)<sub>2</sub>.

50

iii. Un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, -C(OH)R<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(SH)R<sup>4</sup>, -C(=S)R<sup>4</sup>, -C(=N)R<sup>4</sup> o -C(NH)R<sup>4</sup> donde n puede ser 0 ó 1, R<sup>4</sup> puede ser cualquier radical alquilo, alqueno o alquino, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en cualquier posición, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener sustituyentes en cualquier posición.

55

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo formado por:

i. H,

60

ii. un radical alquilo, alqueno o alquino, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en cualquier posición, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener sustituyentes en cualquier posición.

65 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo formado por:

i. H,

## ES 2 255 425 B1

ii. un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en una o más de sus posiciones, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener o no sustituyentes en cualquier posición.

iii. un grupo  $-(C=X)-Y-R^5$  o un grupo  $-(C=X)-R^5$  donde X puede ser O, S o N, Y puede ser O, S, NH o  $-CHOH$  y  $R^5$  puede ser

iii.i H,

iii.ii un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en una o más de sus posiciones, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener o no sustituyentes en cualquier posición,

caracterizado porque comprende los siguientes pasos:

a) una etapa de reacción del aldehído de Garner, su enantiómero o un análogo cualquiera de éstos con un ciclopropenillitio en tetrahidrofurano para obtener una mezcla de alcoholes diastereoméricos eritro/treo en una proporción comprendida entre (70:30) y (85:15),

b) los intermedios obtenidos en la reacción anterior a) se someten a tratamiento en medio básico para obtener un sistema bicíclico de dihidrooxazolo(3,4,0)oxazol-3-ona, que se hidroliza en medio ácido suave para dar un hidroxicarbamato,

c) cuyo tratamiento con una disolución etanólica de NaOH conduce a la correspondiente amina, y

d) por N-acilación, dicha amina se convierte en los análogos ciclopropénicos finales.

A título ilustrativo, los derivados de ciclopropenilfosfingosina así producidos pueden utilizarse para la elaboración de composiciones farmacéuticas para el diagnóstico de la enfermedad de Farber y en la elaboración de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades humanas o animales tales como la enfermedad de Farber, el cáncer, enfermedades cardiovasculares ó enfermedades inflamatorias.

### Breve descripción de las figuras

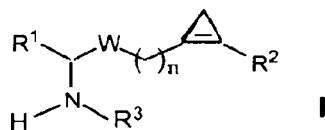
Figura 1. *Esquema de síntesis de los compuestos Ia.* a) 1. n-Butillitio, tetrahidrofurano,  $-23^{\circ}\text{C}$ , 2 horas; 2. (R)-(+)-ii, tetrahidrofurano/hexametilfosforotriamida; 3. Cromatografía en columna; b) 1. n-Butillitio, tetrahidrofurano,  $-23^{\circ}\text{C}$ , 2 horas; 2.  $\text{ZnBr}_2$ , tetrahidrofurano; 3. (R)-(+)-ii, tetrahidrofurano; 4. Cromatografía en columna; c) 1. n-Butillitio, tetrahidrofurano,  $-23^{\circ}\text{C}$ , 2 horas; 2.  $\text{ZnBr}_2$ , tetrahidrofurano; 3. (S)-(-)-ii, tetrahidrofurano; 4. Cromatografía en columna; d) 1. Triflato de trimetilsililo, 2,6-lutidina, tetrahidrofurano; 2. cloruro de octanoilo, piridina, metanol/cloroformo.

Figura 2. *Síntesis de los compuestos (1S, 2R)-Ib y (1S, 2R)-Ic.* a) 1. n-Butillitio, tetrahidrofurano,  $-23^{\circ}\text{C}$ , 2 horas; 2. (S)-(-)-ii, tetrahidrofurano/hexametilfosforotriamida; 3. Cromatografía en columna; b) 1. Triflato de trimetilsililo, 2,6-lutidina, tetrahidrofurano; 2. cloruro del ácido 12(4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazolo)dodecanoico, piridina, metanol/cloroformo; c) b) 1. Triflato de trimetilsililo, 2,6-lutidina, tetrahidrofurano; 2. cloruro del ácido N-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-dodecanoilo (Biodipy), piridina, metanol/cloroformo.

Figura 3. *Síntesis de los compuestos (1S, 2R)-Id, (1S, 2R)-Ie y (1S, 2R)-If.* a) NaH, THF  $0^{\circ}\text{C}$ , después  $25^{\circ}\text{C}$  18 h; b) p-TsOH, MeOH  $25^{\circ}\text{C}$  6h; c) 2N NaOH/EtOH,  $80^{\circ}\text{C}$  3 h; d) MsCl,  $\text{NEt}_3$ /cat DMAP  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $0^{\circ}\text{C}$ , después  $\text{NaBH}_4$ , DMSO  $40^{\circ}\text{C}$ , 7 h; e) 2N NaOH/EtOH,  $80^{\circ}\text{C}$  3 h; f) THF/50%NaOAc,  $0^{\circ}\text{C}$  10 min, después cloruro de n-octanoilo  $25^{\circ}\text{C}$  5 h; g)  $\text{Me}_3\text{O-BF}_4/2,6\text{-di-}t\text{-butilpiridina}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $25^{\circ}\text{C}$  24 h; h) DAST,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $-78^{\circ}\text{C}$  1 h,  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$  9 h, después  $25^{\circ}\text{C}$ .

### Descripción de la invención

Constituye un objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de dichos compuestos de fórmula general I



donde:

n es un número entero que puede presentar cualquier valor.

W es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{NOH})-$ ,  $-\text{C}(=\text{N-NH}_2)-$ ,  $-\text{C}(=\text{S})-$ ,  $-\text{CH}(\text{SH})-$

## ES 2 255 425 B1

R<sup>1</sup> se selecciona entre el conjunto integrado por:

- i. H
- 5 ii. Un radical -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-OH, -CH=N-OH, -CH=N-NH<sub>2</sub>, -C(=O)H, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-P(=O)(OH)<sub>2</sub>.
- 10 iii. Un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, -C(OH)R<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(SH)R<sup>4</sup>, -C(=S)R<sup>4</sup>, -C(=N)R<sup>4</sup> o -C(NH)R<sup>4</sup> donde n puede ser 0 ó 1, R<sup>4</sup> puede ser cualquier radical alquilo, alqueniilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en cualquier posición, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener sustituyentes en cualquier posición.

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo formado por:

- 15 i. H,
- ii. un radical alquilo, alqueniilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en cualquier posición, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener sustituyentes en cualquier posición.
- 20

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo formado por:

- 25 i. H,
- ii. un radical alquilo, alqueniilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en una o más de sus posiciones, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener o no sustituyentes en cualquier posición.
- 30 iii. un grupo -(C=X)-Y-R<sup>5</sup> o un grupo -(C=X)-R<sup>5</sup> donde X puede ser O, S o N, Y puede ser O, S, NH o -CHOH y R<sup>5</sup> puede ser
- iii.i H,
- 35 iii.ii un radical alquilo, alqueniilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en una o más de sus posiciones, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener o no sustituyentes en cualquier posición,

caracterizado porque comprende los siguientes pasos:

- 40 a) una etapa de reacción del aldehído de Garner, su enantiómero o un análogo cualquiera de éstos con un ciclopropenillitio en tetrahidrofurano para obtener una mezcla de alcoholes diastereoméricos eritro/treo en una proporción comprendida entre (70:30) y (85:15),
- 45 b) los intermedios obtenidos en la reacción anterior a) se someten a tratamiento en medio básico para obtener un sistema bicíclico de dihidrooxazolo(3,4,0)oxazol-3-ona, que se hidroliza en medio ácido suave para dar un hidroxycarbamato,
- c) cuyo tratamiento con una disolución etanólica de NaOH conduce a la correspondiente amina, y
- 50 d) por N-acilación, dicha amina se convierte en los análogos ciclopropénicos finales.

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados siguiendo los métodos generales que se presentan en las Figuras 1-3. En las Figuras 1 y 2 se describe un método para la síntesis de los compuestos (1*R*,2*R*)-, (1*S*, 2*S*)- y (1*R*, 2*S*)-Ia (Figura 1), (1*S*, 2*R*)-Ib y (1*S*, 2*R*)-Ic (Figura 2). El aldehído de Garner o su enantiómero se tratan con una disolución del 2-alquil-1-ciclopropenil-litio, que puede prepararse, por ejemplo, por el procedimiento descrito en Al-Dulayymi *et al.*, *Tetrahedron* 1996, 52, 12509, en una mezcla de tetrahidrofurano y hexametilfosfortriamida, obteniéndose una mezcla de alcoholes diastereoméricos eritro/treo en una proporción (90:10). Siguiendo este mismo procedimiento, pero llevando a cabo la condensación del organolítico con el aldehído en presencia de ZnBr<sub>2</sub>, se obtiene una mezcla de alcoholes *eritro/treo* en una proporción (9:91). Los enantiómeros puros pueden aislarse, por ejemplo, por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Por hidrólisis de los grupos protectores, por ejemplo por reacción con triflato de trimetilsililo en presencia de 2,6-lutidina, y N-acilación del producto resultante con un ácido activado (por ejemplo, cloruro de ácido o anhídrido) en piridina se obtiene el compuesto final deseado.

65 Por otra parte, en la Figura 3 se describe un procedimiento alternativo que se aplica a la síntesis de los compuestos (1*S*, 2*R*)-Id, (1*S*, 2*R*)-Ie y (1*S*, 2*R*)-If. Este método consiste en la transformación del intermedio (1'*R*,4*S*)-iii en el sistema bicíclico (1'*R*, 4*S*)-iv mediante tratamiento con NaH. La hidrólisis en medio ácido suave de dicho biciclo conduce al hidroxycarbamato (1*S*, 2*R*)-v. Este es un intermedio sintético muy versátil, pues puede transformarse en

## ES 2 255 425 B1

la amina (1*S*,2*R*)-vi por tratamiento con una disolución etanólica de NaOH, o, previo cambio del grupo hidroxilo por el sustituyente deseado, en otras aminas diversas. Por *N*-acilación de éstas se pueden obtener diferentes análogos modificados en el grupo hidroxilo primario, como son, por ejemplo, los compuestos (1*S*, 2*R*)-Id, (1*S*, 2*R*)-Ie y (1*S*, 2*R*)-If que se describen en el ejemplo 12.

5

A título ilustrativo los compuestos obtenidos por el procedimiento de la presente invención son moduladores de la actividad de las ceramidasas.

### Ejemplos de realización

10

Sin que ello presuponga una limitación en la aplicación de la presente invención que se define en las reivindicaciones especificadas más adelante, algunos aspectos de la presente invención se describen con detalle en los ejemplos que siguen.

15 Ejemplo 1

(1*R*, 2*S*)-*N*-(2-hidroxi-1-hidroximetil-2-(2-tridecil-1-ciclopropenil)etil)octanamida ((1*R*, 2*S*)-Ia)

El compuesto (1*R*, 2*S*)-Ia se sintetiza mediante condensación del (*R*)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidincarbóxilato de *tert*-butilo ((*R*)-(+)-ii) con el 2-tridecil-1-ciclopropenillitio, obtenido a partir del 1-pentadecino siguiendo la secuencia de reacciones que se describen en Al Dulayymi *et al.*, *Tetrahedron* 1996, 52, 12509. Se añaden 2 equivalentes de *n*-butillitio (disolución 1.5 M en hexano) a 1 equivalente de tribromociclopropano i disuelto en tetrahidrofurano anhidro manteniendo la temperatura por debajo de -50°C y se deja subir lentamente la temperatura hasta 0°C. A la disolución resultante se añade 1 equivalente del (*R*)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidincarbóxilato de *tert*-butilo ((*R*)-(+)-ii), disuelto en hexametilfosforotriamida, manteniendo la temperatura por debajo de -65°C. Tras dos horas de agitación se añade disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con éter dietílico. La evaporación del éter conduce a una mezcla de alcoholes diastereoméricos (1'*S*, 4*R*)/(1'*R*, 4*R*)-iii (90:10), que se separan por cromatografía cuidadosa en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/hexano (10:1). El isómero (1'*S*, 4*R*)-iii se desprotege con triflato de trimetilsililo de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 5, obteniéndose así un aminoalcohol que, por acilación de la amina con cloruro de octanoílo, conduce al producto final (1*R*, 2*S*)-Ia (Figura 1). IR (NaCl): 1550, 1644, 3010, 3287 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.37 (CH<sub>2</sub>), 14.04 (CH<sub>3</sub>), 14.10 (CH<sub>3</sub>), 22.59 (CH<sub>2</sub>), 22.67 (CH<sub>2</sub>), 25.71 (CH<sub>2</sub>), 25.84 (CH<sub>2</sub>), 27.29 (CH<sub>2</sub>), 29.99 (CH<sub>2</sub>), 29.20 (CH<sub>2</sub>), 29.34 (CH<sub>2</sub>), 29.44 (CH<sub>2</sub>), 29.57 (CH<sub>2</sub>), 29.64 (CH<sub>2</sub>), 31.66 (CH<sub>2</sub>), 31.90 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 53.70 (CHNH), 63.21 (CH<sub>2</sub>OH), 70.66 (CHOH), 107.53 (CH), 115.50 (CH), 173.98 (NHCOR). RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, 6H, *J*=6.2), 1.01 (s, 1H), 1.25 (s, 28H), 1.60 (m, 4H), 2.24 (t, 2H, *J*=7.2), 2.45 (dt, 2H, *J*=7.6, *J*'=1.2), 3.71 (dd, 1H, *J*=11.4, *J*'=3.4), 3.87 (dd, 1H, *J*=11.2, *J*'=4), 4.18 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 6.37 (d, 1H NH).

Ejemplo 2

40 (1*S*, 2*S*)-*N*-(2-hidroxi-1-hidroximetil-2-(2-tridecil-1-ciclopropenil)etil)octanamida ((1*S*, 2*S*)-Ia)

En un balón de 250 mL provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se disponen 0.93 g (2.09 mmol) de tribromociclopropano i disuelto en 30 mL de éter dietílico anhidro. La disolución se enfría a -20°C y se añaden, gota a gota, 2.8 mL (4.6 mmol) de una disolución 1.6 M de *n*-butillitio en hexano. Una vez acabada la adición, se deja subir la temperatura hasta 0°C, se añaden 0.50 mg (2.25 mmol) de bromuro de zinc, y se agita durante 1 hora a 0°C y 1 hora a 25°C. A continuación, se enfría a -78°C y se adiciona gota a gota una disolución de (*S*)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidincarbóxilato de *tert*-butilo ((*S*)-(-)-ii) (0,4 g, 1,75 mmoles) en 20 mL de éter dietílico anhidro. Una vez finalizada la adición, se dejar subir la temperatura hasta 25°C y se agita a esta temperatura durante 24 horas. Se trata con disolución saturada de cloruro amónico y se extrae exhaustivamente con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora el disolvente y se obtienen 0,515 g, (1,14 mmoles) de alcoholes diastereoméricos (1'*R*, 4*S*)/(1'*S*, 4*S*)-iii en una proporción (10:90), que se separan por cromatografía cuidadosa en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo (8:1) como eluyente. Se obtienen 451 mg (1,0 mmoles, 57%) del isómero (1'*S*, 4*S*)-iii, que se desprotege con triflato de trimetilsililo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 5, obteniéndose así un aminoalcohol que, por acilación de la amina con cloruro de octanoílo, conduce al producto final (1*S*, 2*S*)-Ia (Figura 1). IR: 3290, 1650, 1545 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H: 0.87 (t, *J* = 6.0, 6H), 0.98 (s, 1H), 1.20-1.40 (s, 28H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, *J* = 7.0, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.5, 2H), 2.93 (bs, 1H), 3.84 (dd, *J* = 2.5 y 2.0, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.93 (d, *J* = 3.0, 1H), 6.15 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz); RMN de <sup>13</sup>C: 8.4, 14.0, 14.0, 22.5, 22.6, 25.7, 27.3, 28.9, 29.1, 29.3, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 31.6, 31.8, 36.7, 53.9, 63.9, 69.0, 107.8, 115.9, 174.0. (α)<sub>D</sub> -7.1 (c 0.51, CHCl<sub>3</sub>). HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>3</sub>: 437.3869; encontrado: 437.3867.

60 Ejemplo 3

(1*R*, 2*R*)-*N*-(2-hidroxi-1-hidroximetil-2-(2-tridecil-1-ciclopropenil)etil)octanamida (1*R*, 2*R*)-Ia)

65 Siguiendo el mismo procedimiento anterior, a partir del (*R*)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidincarbóxilato de *tert*-butilo (0,54 g, 2,36 mmoles) se obtienen 0,383 g (0,88 mmol, 37% de rendimiento) de (1*R*, 2*R*)-Ia. (α)<sub>D</sub> + 7.0 (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>). HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>3</sub>: 437.3869; encontrado: 437.3871.

## ES 2 255 425 B1

### Ejemplo 4

(1*S*, 2*R*)-*N*-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-2-(2-tridecil-1-ciclopropenil)etil)-12-(4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazolo)dodecanamida (1*S*, 2*R*)-Ib

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, a partir del (*S*)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidincabo-  
xilato de *tert*-butilo (18 mg, 0,047 mmoles) y empleando el cloruro del ácido 12(4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazolo)  
dodecanoico en la etapa de *N*-acilación, se obtienen 25 mg (0,036 mmol, 78% de rendimiento) de (1*S*, 2*R*)-Ib. IR  
(NaCl): 787, 1301, 2853, 2925 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, 6H, *J*=6.2), 1.01 (s, 1H), 1.25 (s, 28H),  
10 1.60 (m, 4H), 2.24 (t, 2H, *J*=7.2), 2.45 (dt, 2H, *J*=7.6, *J'*=1.2), 3.71 (dd, 1H, *J*=11.4, *J'*=3.4), 3.87 (dd, 1H, *J*=11.2,  
*J'*=4), 4.18 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 6.06 (d, 1H, *J*=7.5), 6.37 (d, 1H NH), 8.45 (d, 1H, *J*=7.5). HRMS calculado para  
C<sub>27</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>3</sub>: 688.6523; encontrado: 688.6542.

### Ejemplo 5

15 *Procedimiento general de desprotección de los intermedios iii con triflato de trimetilsililo y posterior N-acilación*

A una disolución del 2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (iii) (0.5 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se  
adicionan en atmósfera de argón a 25°C 0.4 mL (3.5 mmoles) de 2,6-lutidina recién destilada. Se agita durante 10  
20 minutos, se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 0.27 mL (1.5 mmoles) de triflato de trimetilsililo. Se agita durante  
30 minutos a 0°C y se trata con tampón de fosfatos 0.1 M a pH 8.0. El producto se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases  
orgánicas se lavan sucesivamente con tampón de fosfatos, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y disolución saturada de  
NaCl. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se evapora el disolvente y el residuo resultante se disuelve en cloroformo/metanol (2:1)  
25 (2,5 mL) y piridina (2,5 mL) y se trata, a 0°C, con 0.7 mmoles de cloruro de octanoílo. Se agita durante 18 horas a  
25°C. El producto se extrae con CHCl<sub>3</sub> (10 mL) y las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución saturada de  
NaCl. Se evapora el disolvente de la disolución orgánica y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre  
gel de sílice.

### Ejemplo 6

30 *Dihidrooxazolo(3,4,0)oxazol-3-ona (1'R, 4S)-iv*

A 355 mg (0.78 mmol) de (1'*R*, 4*S*)-iii disueltos en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) se añaden, a 0°C en atmósfera  
de argón, 63 mg (1.57 mmol) de NaH. Se agita durante 18 h a 25°C, se añade disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y el  
35 producto se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos se lavan con disolución saturada de NaCl y se secan. Por  
eliminación del disolvente se obtiene (1'*R*, 4*S*)-iv (250 mg, 0.66 mmol, 85%), que se somete a las transformaciones  
siguientes sin purificar. RMN de <sup>1</sup>H: 0.90 (t, *J* = 6.3, 3H), 1.05 (s, 2H), 1.20-1.40 (m, 20H), 1.44 (s, 3H) 1.54 (t, *J* =  
7.0, 2H), 1.72 (s, 3H), 2.47 (dt, *J* = 1.5 y 8.3, 2H), 3.56 (t, *J* = 8.5, 1 H), 3.94 (dd, *J* = 8.5 y 6.5, 1 H), 4.55 (ddd, *J* =  
6.4, 8.0 y 8.5, 1H), 5.55 (d, *J* = 8.5, 1H); RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz): 9.3, 14.1, 22.6, 23.3, 25.8, 27.0, 27.8, 29.2, 29.3,  
40 29.5, 29.6, 31.9, 61.4, 64.9, 71.5, 94.8, 103.1, 118.9, 158.5.

### Ejemplo 7

45 *Oxazolidin-2-ona (1S, 2R)-v*

Una disolución del crudo de la reacción anterior (250 mg, 0.66 mmol) y TsOH (12 mg, 0.06 mmol) en MeOH (10  
mL) se agita a 25°C durante 6 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina y el residuo reaultante se disuelve  
en acetato de etilo. La disolución orgánica se lava con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y de NaCl y se seca. Se elimina  
el disolvente obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH  
50 (97:3)). Se obtienen 150 mg (0.44 mmol, 67%) of (1*S*, 2*R*)-v. IR: 3315, 1726, 2858. RMN de <sup>1</sup>H: 0.88 (t, *J* = 6.5, 3H),  
1.08 (d, sistema AB, *J* = 8.0 y 21, 1H), 1.15 (d, sistema AB, *J* = 8.0 y 21, 1 H), 1.2-1.4 (m, 20H), 1.58 (t, *J* = 7.0, 2H),  
2.49 (dt, 2H, *J* = 7.0 y 1.0 Hz), 3.09 (bs, 1H), 3.63 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 5.64 (d, *J* = 8.5, 1H), 6.59 (bs, 1H). RMN  
de <sup>13</sup>C: 9.7, 14.1, 22.7, 25.9, 26.9, 29.3, 29.3, 29.4, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9, 57.5, 62.4, 74.3, 102.6, 119.6, 159.7. (α)<sub>D</sub>-  
29.9 (c 0.88, CHCl<sub>3</sub>).

### Ejemplo 8

60 *Oxazolidin-2-ona (1S, 2R)-viii*

Una disolución de (1*S*, 2*R*)-v (90 mg, 0.278 mmol) y 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0.92 mL, 4.12 mmol) en 10 mL de  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se añade sobre 411 mg (2.78 mmol) de tetrafluoroborato de trimetiloxonio. Después de 24 h de agitación  
a 25°C, se añade disolución saturada de NaCl y el producto se extrae con acetato de etilo. Se obtienen un aceite que se  
purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3) para dar (1*S*, 2*R*)-viii (43 mg, 0.126  
65 mmol, 45%). RMN de <sup>1</sup>H: 0.87 (t, *J* = 6.5, 3H), 1.04 (d, *J* = 8.0, 1H), 1.11 (d, sistema AB, *J* = 8.0 y 0.5, 1 H), 1.2-  
1.4 (m, 20H), 1.58 (t, *J* = 7.0, 2H), 2.48 (t, *J* = 7.0, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 8, 1H);  
RMN de <sup>13</sup>C: 8.7, 14.1, 22.7, 25.9, 26.9, 29.3, 29.3, 29.4, 29.6, 29.6, 31.9, 55.5, 59.3, 72.2, 73.8, 102.8, 119.3, 158.5.  
(α)<sub>D</sub> -20.38 (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>).

## ES 2 255 425 B1

### Ejemplo 9

#### *Oxazolidin-2-one (1S, 2R)-vii*

5 A una disolución de (1S, 2R)-v (123 mg, 0.38 mmol), trietilamina (106  $\mu$ L, 0.76 mmol) y dimetilaminopiridina (cantidad catalítica) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (10 mL) se añaden a 0°C, 59  $\mu$ L (0.76 mmol) de MsCl. Se agita a 25°C durante 15 minutos, se vierte sobre una disolución de HCl 1 N y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lava con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y de NaCl y se seca. Se elimina el disolvente y 45 mg (0.1 mmol) del residuo resultante se disuelven en dimetilsulfóxido anhidro (4 mL) y se tratan con  $\text{NaBH}_4$  (41 mg, 1.1 mmol) a 40°C durante 7 h. Se añade  
10 agua y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca y se evapora el disolvente, obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo (2:1)) para dar 23 mg (0.07 mmol, 66%) de (1S, 2R)-vii. RMN de  $^1\text{H}$ : 0.87 (t,  $J = 6.3$ , 6H), 1.08 (d, sistema AB,  $J = 8.5$ , 1H), 1.13 (d, sistema AB,  $J = 8.0$ , 1H), 1.12 (d,  $J = 6.5$ , 3H), 1.40-1.20 (m, 20H), 1.58 (m, 4H), 2.45 (t,  $J = 7.0$  y 0.5, 2H), 4.15 (m, 1H), 5.56 (d,  $J = 7.5$ , 1H), 5.66 (bs). RMN de  $^{13}\text{C}$ : 9.6, 14.1, 17.2, 22.7, 25.9, 27.0, 29.3, 29.3, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9, 51.8, 76.5, 103.6, 118.7, 1590-.0. ( $\alpha$ )<sub>D</sub> -3.77 (c 0.99,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Ejemplo 10

#### *Oxazolidin-2-ona (1S, 2R)-ix*

20 Una disolución de (1S, 2R)-v (86 mg, 0.26 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (10 mL) se trata, a -78°C y en atmósfera de argón, con DAST (68  $\mu$ L, 0.52 mmol). Se calienta hasta 25°C durante 9 h y se agita a esta temperatura durante 12 h. Se enfría a 0°C y se añaden unas gotas de MeOH. El producto se extrae con éter dietílico y la fase orgánica se lava sucesivamente con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y disolución saturada de NaCl, y se seca. Se elimina el disolvente y se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo (2:1)) para dar 70 mg (0.21 mmol, 82%) of (1S, 2R)-ix. RMN de  $^1\text{H}$ : 0.87 (t,  $J = 6.5$ , 6H), 1.08 (d, sistema AB,  $J = 7.5$ , 1H), 1.14 (d, sistema AB,  $J = 8.0$  Hz), 1.2-1.4 (m, 20 H), 1.58 (m, 4H), 2.49 (dt,  $J = 7.0$  y 1.0, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.48 (m, 1H) 5.67 (d,  $J = 7.5$ , 1H), 6.1 (bs, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$ : 9.7, 14.1, 22.7, 25.9, 26.9, 29.3, 29.3, 29.6, 29.6, 31.9, 55.4 (d,  $J = 20.5$ ), 69.8, 73.4 (d,  $J = 65$ ), 82.4 (d,  $J = 170$ ), 102.0, 120.3, 158.5.  $^{19}\text{F}$  NMR: -35.47 (m). ( $\alpha$ )<sub>D</sub> -20.62 (c 0.16,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Ejemplo 11

#### *Aminodiol (1S, 2R)-vi*

35 Una disolución de (1S, 2R)-v (13 mg, 0.038 mmol) en una disolución 2N de NaOH en EtOH (1,3 mL) se agita a 80°C durante 3 h. Después de este período de tiempo, se añade una disolución 1 N de HCl hasta pH neutro y el producto se extrae con cloroformo, obteniéndose 11 mg (0.035 mmol, 93%) del aminodiol (1S, 2R)-vi. IR: 3306, 2853. RMN de  $^1\text{H}$ : 0.88 (t,  $J = 6.5$ , 3H), 0.98 (d, sistema AB,  $J = 8.5$ , 1 H), 1.05 (d, sistema AB,  $J = 8.5$ , 1H), 1.20-1.40 (m, 20H), 1.58 (t,  $J = 7.0$ , 2H), 1.98 (bs, 4H), 2.47 (dt,  $J = 7.5$  y 1.0, 2H), 3.65 (m, 3H), 4.64 (d,  $J = 4.0$  Hz); RMN de  $^{13}\text{C}$ : 8.0, 14.1, 22.7, 25.9, 27.3, 29.3, 29.4, 29.6, 29.6, 31.9, 56.1, 64.2, 69.7, 107.8, 115.1. ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 3.0 (c 0.87,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Ejemplo 12

#### *Desprotección y N-acilación de los intermedios (1S, 2R)-vii, (1S, 2R)-viii y (1S, 2R)-ix*

La etapa de hidrólisis del grupo carbamato se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 11 y los crudos resultantes se acilan tal como se describe en el ejemplo 5.

50 (1S,2R)-Id. IR: 3304, 2926, 1636. RMN de  $^1\text{H}$ : 0.87 (t,  $J = 6.5$ , 6H), 0.98 (s, 2H), 1.12 (d,  $J = 6.5$ , 3H), 1.40-1.20 (m, 20H), 1.59 (m, 4H), 2.17 (t,  $J = 7.0$ , 2H), 2.44 (t,  $J = 7.0$ , 2H), 4.31 (dq,  $J = 2.5$  y 7.0, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 5.67 (d,  $J = 7.5$ , 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$ : 8.3, 14.0, 14.1, 15.7, 22.6, 22.7, 25.7, 25.9, 27.3, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.4, 29.6, 29.6, 31.7, 31.9, 36.8, 49.7, 71.5, 107.7, 115.1, 173.6. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -19.15 (c 0.38,  $\text{CHCl}_3$ ).

55 (1S, 2R)-Ie. IR: 3297, 2930, 2852, 1654. RMN de  $^1\text{H}$ : 0.87 (t,  $J = 6.5$ , 6H), 0.99 (d, sistema AB,  $J = 8.5$ , 1 H), 1.03 (d, sistema AB,  $J = 8.5$ , 1 H), 1.40-1.20 (m, 20H), 1.59 (m, 4H), 2.22 (t,  $J = 7.5$ , 2H), 2.45 (t,  $J = 7.0$  y 1.0, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.54 (dd,  $J = 2.5$  y 9.5, 1H), 3.62 (dd,  $J = 3.5$  y 9.5, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 6.28 (d,  $J = 8.5$ , 1H); NMR de  $^{13}\text{C}$ : 8.5, 14.0, 14.1, 22.6, 22.7, 25.7, 25.9, 27.3, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.7, 31.9, 36.8, 51.7, 59.2, 70.7, 73.3, 108.1, 114.7, 173.3. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +2.26 (c 0.53,  $\text{CHCl}_3$ ).

60 (1S, 2R)-If. IR: 3292, 3075, 2922, 1649. RMN de  $^1\text{H}$ : 0.88 (t,  $J = 6.0$ , 6H), 1.02 (s, 2H), 1.2-1.4 (m, 20H), 1.62 (m, 4H), 2.23 (t,  $J = 7.0$ , 2H), 2.46 (dt,  $J = 7.0$  y 2.0, 2H), 4.30 (dm,  $J = 28.0$ , 1H), 4.54 (sistema AB,  $J = 3.0$ , 10.0 y 47.5, 1H), 4.64 (sistema AB,  $J = 4.0$  y 10.0 y 47.0, 1H) 4.78 (bs, 1H), 6.07 (bs,  $J = 8.5$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$ : 8.3, 14.0, 14.1, 22.6, 22.7, 25.6, 25.8, 27.3, 28.8, 29.2, 29.4, 29.4, 29.6, 29.6, 31.6, 31.9, 36.7, 52.8 (d,  $J = 17.4$ ), 68.8, 83.2 (d,  $J = 168.5$ ), 107.1, 115.9, 173.5. RMN de  $^{19}\text{F}$ : 40.20 (dt,  $J = 28$  y 47). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -5.34 (c 0.78,  $\text{CHCl}_3$ ).

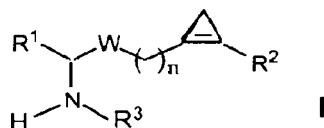


# ES 2 255 425 B1

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de compuestos derivados de ciclopropenilfosfina de fórmula general I

5



10

**caracterizado** porque comprende los siguientes

15

a) una etapa de reacción del aldehído de Gamer, su enantiómero o un análogo cualquiera de éstos con un ciclopropenillitio en tetrahidrofurano para obtener una mezcla de alcoholes diastereoméricos eritro/treo en una proporción comprendida entre (70:30) y (85:15),

20

b) los intermedios obtenidos en la reacción anterior a) se someten a tratamiento en medio básico para obtener un sistema bicíclico de dihidrooxazolo(3,4,0)oxazol-3-ona, que se hidroliza en medio ácido suave para dar un hidroxycarbamato,

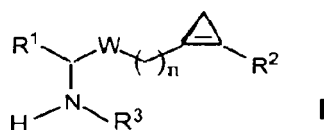
25

c) cuyo tratamiento con una disolución etanólica de NaOH conduce a la correspondiente amina, y

d) por N-acilación, dicha amina se convierte en los análogos ciclopropénicos finales.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque los compuestos derivados de ciclopropenilfosfina de fórmula general I

30



35

comprende dichos compuestos, sus estereoisómeros y las mezclas de los mismos, y los solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de todos ellos, donde:

n es un número entero que puede presentar cualquier valor.

40

W es -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, -C(=O)-, -C(=NOH)-, -C(=N-NH<sub>2</sub>)-, -C(=S)-, -CH(SH)-

R<sup>1</sup> se selecciona entre el conjunto integrado por:

45

i. H

ii. Un radical -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-OH, -CH=N-OH, -CH=N-NH<sub>2</sub>, -C(=O)H, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-P(=O)(OH)<sub>2</sub>.

50

iii. Un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, -C(OH)R<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(SH)R<sup>4</sup>, -C(=S)R<sup>4</sup>, -C(=N)R<sup>4</sup> o -C(NH)R<sup>4</sup> donde n puede ser 0 o 1, R<sup>4</sup> puede ser cualquier radical alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en cualquier posición, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener sustituyentes en cualquier posición.

55

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo formado por:

i. H,

60

ii. un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en cualquier posición, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener sustituyentes en cualquier posición.

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo formado por:

65

i. H,

ii. un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden

## ES 2 255 425 B1

presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en una o más de sus posiciones, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener o no sustituyentes en cualquier posición.

5      iii. un grupo  $-(C=X)-Y-R^5$  o un grupo  $-(C=X)-R^5$  donde X puede ser O, S o N, Y puede ser O, S, NH o -CHOH y  $R^5$  puede ser

    iii.i H,

10     iii.ii un radical alquilo, alqueno o alquino, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en una o más de sus posiciones, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener o no sustituyentes en cualquier posición.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

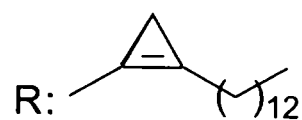
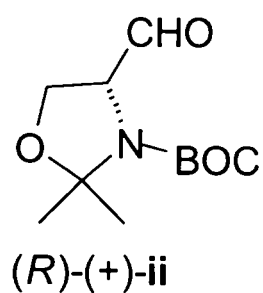
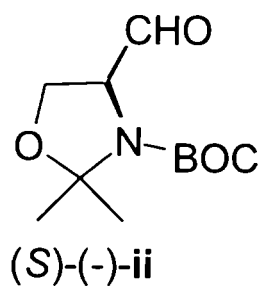
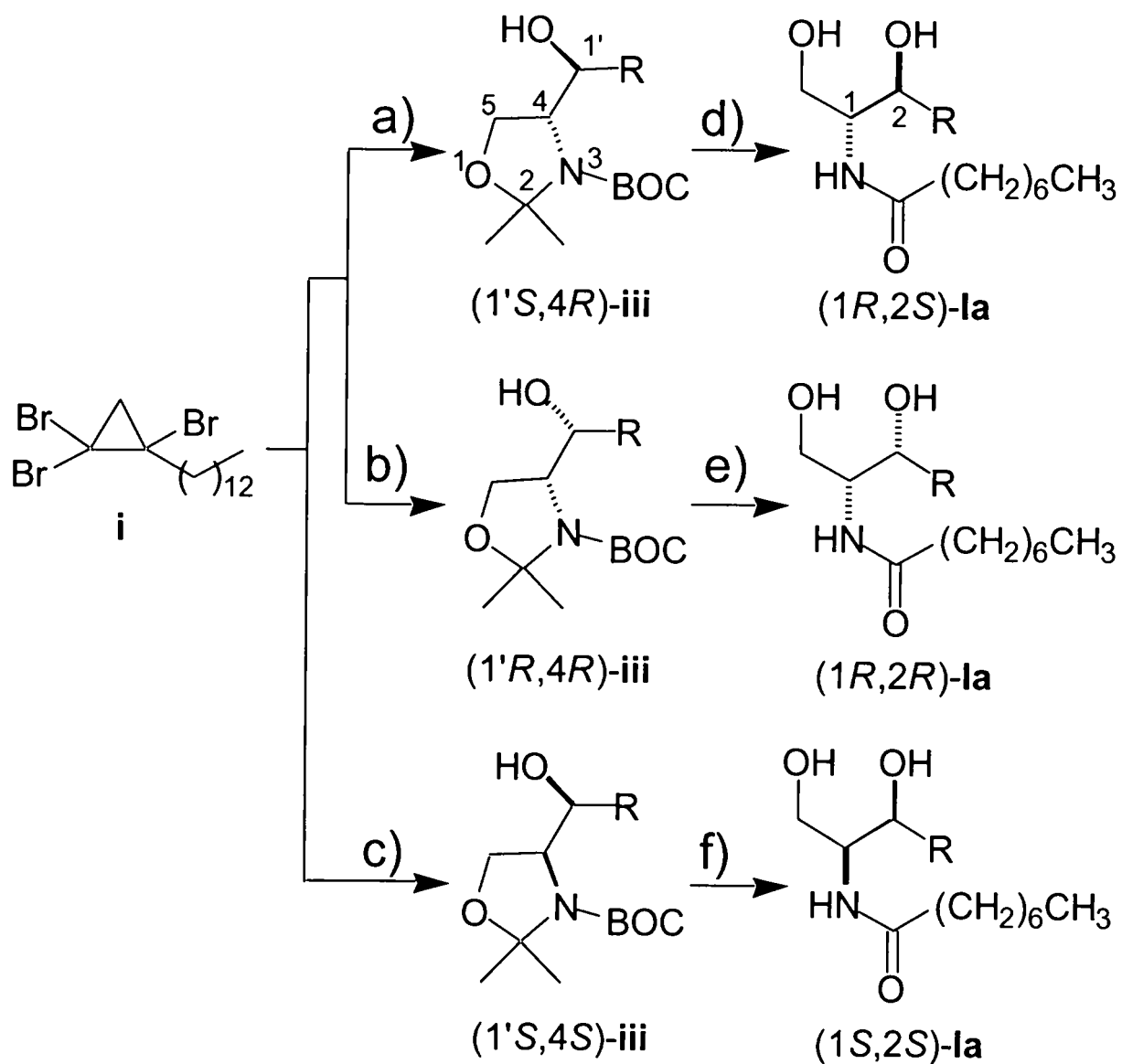


Fig. 2

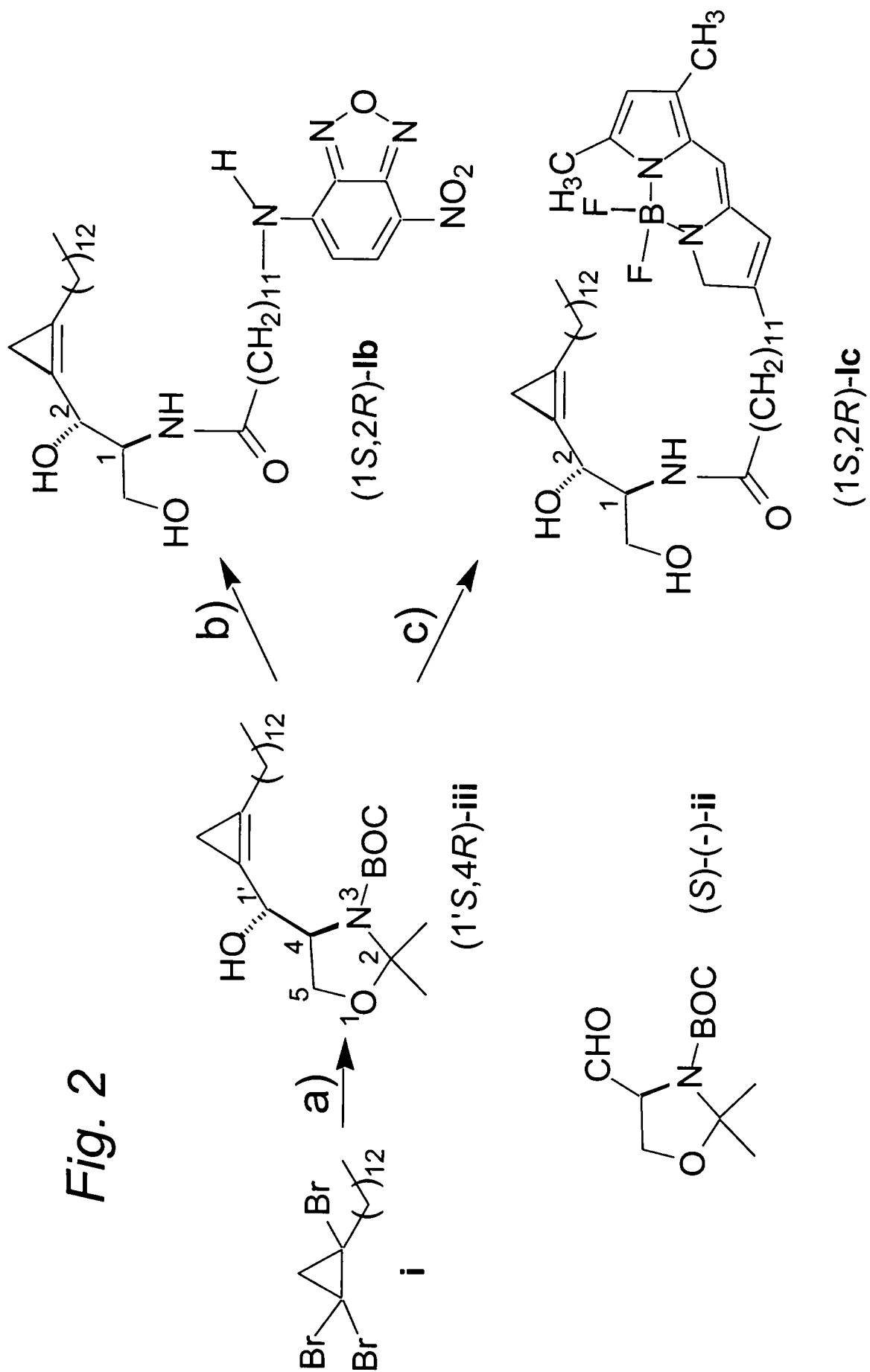
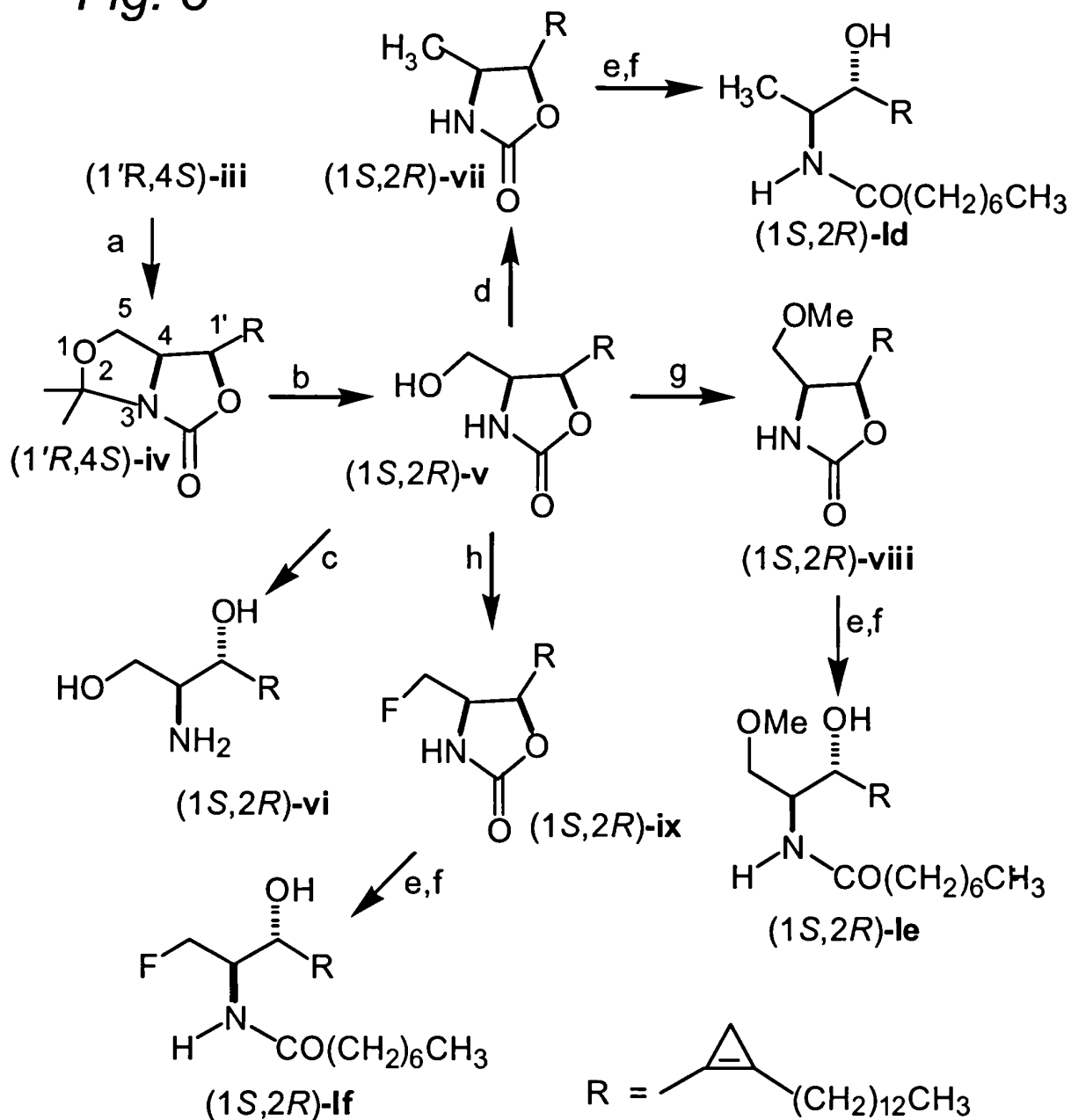


Fig. 3





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 255 425

② Nº de solicitud: 200402456

③ Fecha de presentación de la solicitud: 15.10.2004

④ Fecha de prioridad: 25.11.2003

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	G. TRIOLA et al., "Synthesis of cyclopropene analogues of ceramide and their effect on dihydroceramide desaturase", J. Org. Chem., 2003 [accesible en línea el 12.03.2003], vol. 68, nº 26, páginas 9924-9932.	1,2
X	ES 2170030 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS) 16.07.2002, fórmula I; ejemplo 1; reivindicaciones.	1,2
X	G. TRIOLA et al., "Synthesis of cyclopropene analogue of ceramide, a potent inhibitor of dihydroceramide desaturase", Angew. Chem. Int. Ed., 2001, vol. 40, nº 10, páginas 1960-1962.	1,2

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

12.05.2006

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07C 233/23** (2006.01)

**C07C 215/26** (2006.01)

**A61K 31/133** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)