

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química Orgánica

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOTECNOLOGÍA

**SÍNTESIS DE TIREOSTÁTICOS MARCADOS CON
DEUTERIO Y DE ESPONGIANOS DE ORIGEN MARINO**

TESIS DOCTORAL

VÍCTOR MANUEL MORALES ALCÁZAR

Granada

2013

UNIVERSIDAD DE GRANADA



MEMORIA para optar al grado de DOCTOR EN QUÍMICA
presentada por VÍCTOR MANUEL MORALES ALCÁZAR.

DIRECTORES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

Dr. D. Juan Enrique Oltra Ferrero

Dr. D. David Arráez Román

Dr. D. Antonio Rosales Martínez

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Víctor Manuel Morales Alcázar
D.L.: GR 631-2014
ISBN: 978-84-9028-857-3

La presente Tesis Doctoral forma parte del trabajo realizado por el grupo de investigación “Síntesis Orgánica” FQM 339 del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada y, por tanto, se encuadra en el campo de la síntesis orgánica. Dentro de este campo se han abordado dos líneas diferentes.

En una primera parte, se ha iniciado una nueva línea de investigación en nuestro grupo orientada a la síntesis de fármacos marcados con deuterio y, más específicamente, tireostáticos deuterados, como respuesta a una demanda cada vez más creciente en el campo de la medicina y del análisis químico de disponer de patrones deuterados. Estos productos tienen una gran aplicación como marcadores deuterados en endocrinología, y como patrones deuterados en análisis químico para la detección de sustancias antitiroideas utilizadas en el engorde fraudulento del ganado destinado a consumo humano.

En la segunda parte de la Tesis, siguiendo la línea más tradicional de nuestro grupo, se ha abordado la síntesis de productos marinos bioactivos con esqueleto de esponjiano, catalizada por complejos de Titanoceno(III). El interés de estos compuestos radica, fundamentalmente, en sus interesantes propiedades biológicas, destacando su actividad antiviral, antitumoral y antifúngica. El método de síntesis utilizado ha sido la ciclación radicalaria de epoxipolienos, que presenta importantes ventajas respecto a la ciclación “clásica” vía carbocatión como queda recogido en este trabajo.

El trabajo que se presenta en esta Tesis Doctoral ha sido realizado gracias a la financiación aportada por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto CTQ2011-24443) y por la Junta de Andalucía (proyectos P07-FQM-3213 y P10-FQM-6050).

Asimismo, quisiera agradecer el apoyo desinteresado ofrecido por el Profesor Dr. D. Juan Enrique Oltra Ferrero, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Granada. Quisiera transmitirte mi mayor agradecimiento por tu generosidad, tus consejos cargados de sabiduría y por ofrecerme la oportunidad, y facilitarme la tarea, de compatibilizar la realización de este trabajo con las dificultades derivadas de mis circunstancias laborales. Gracias por todos estos años de amistad.

Deseo agradecer, de igual manera y en la misma medida, al Dr. D. Antonio Rosales Martínez, codirector de esta Tesis y amigo bueno, la supervisión de esta memoria y su consejo continuado en aspectos científicos y personales.

Al Dr. D. David Arráez Román, también codirector de esa Tesis, que desde el Departamento de Química Analítica de la Universidad de Granada me ha transmitido su saber en aspectos analíticos, complementando y enriqueciendo este trabajo.

Mil gracias a mis compañeros de laboratorio. Mi mayor agradecimiento por todas las gestiones que os he encomendado y que yo no hubiera podido realizar sin vuestra ayuda. Juan, gracias, además, por tu amistad.

Agradecer, de todo corazón, y dedicar este trabajo a toda mi familia y amigos. Imposible describir con palabras mi gratitud. Gracias Guadalupe.

No quiero olvidar a todas aquellas personas que, de manera directa o indirecta, han contribuido a hacer posible este proyecto.

Quiero agradecer a Dios, el haberme permitido llevar a cabo esta complicada experiencia de la mano de personas de tan elevada calidad profesional y humana, sin cuyo apoyo y consejo no hubiera sido posible la realización de la misma.

ÍNDICE

CAPÍTULO I.....	19
SINTESIS DE TIREOSTÁTICOS MARCADOS CON DEUTERIO	
I.1. MARCO LEGAL Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	21
I.1.1. MARCO LEGAL.....	23
I.1.2. ACTIVIDAD FISIOLÓGICA DE LOS FÁRMACOS TIREOSTÁTICOS.....	25
I.1.3. FUNDAMENTOS ANALÍTICOS DE LAS TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE TIREOSTÁTICOS.....	26
I.1.4. SÍNTESIS DE TIREOSTÁTICOS EN BIBLIOGRAFÍA.....	38
I.2. OBJETIVOS.....	45
I.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	51
I.3.1. SÍNTESIS DEL DERIVADO DEUTERADO 10 Y DEL TIREOSTÁTICO MODELO 1	54
I.3.2. SÍNTESIS DEL DERIVADO DEUTERADO 11 Y DEL TIREOSTÁTICO MODELO 2	56
I.3.3. SÍNTESIS DEL DERIVADO DEUTERADO 12 Y DEL TIREOSTÁTICO MODELO 3	60
I.3.4. SÍNTESIS DEL DERIVADO DEUTERADO 13 Y DEL TIREOSTÁTICO MODELO 4	63
I.3.5. SÍNTESIS DEL DERIVADO DEUTERADO 14 Y DEL TIREOSTÁTICO MODELO 5	66
I.3.6. SÍNTESIS DEL DERIVADO DEUTERADO 15 Y DEL TIREOSTÁTICO MODELO 6	69
I.3.8. CROMATOGRAMAS Y ESPECTROS DE MASAS DE LOS DERIVADOS DEUTERADOS 10, 11, 12, 13, 14 Y 15 Y DE LOS TIREOSTÁTICOS MODELO 1, 2, 3, 4, 5 Y 6	72
I.4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	85
I.4.1. ESPECTROS DE ^1H RMN	87
I.4.2. ESPECTROS DE ^{13}C RMN.....	87
I.4.3. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF).....	87
I.4.4. CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA	87
I.4.5. CARACTERIZACIÓN MEDIANTE HPLC-MS	88
I.5. PARTE EXPERIMENTAL.....	95

I.5.1. Síntesis de 1,3,5-trideutero-6-trideuterometil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (Derivado deuterado 10).....	97
I.5.2. Síntesis de 1,3-dihidro-6-metil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (Tireoestático modelo 1)	98
I.5.3. Síntesis de 1,3-dihidro-6-(2')-trideuteroetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (Derivado deuterado 11).....	99
I.5.4. Síntesis de 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (Tireoestático modelo 2)	100
I.5.5. Síntesis de 1,3-dihidro-5-trideuterometil-6-metil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (Derivado deuterado 12).....	101
I.5.6. Síntesis de 5,6-dimetil-2-tioxo-2,3-dihidropiridin-4(1H)-ona (Tireoestático modelo 3)	102
I.5.7. Síntesis de 1,3-dihidro-6-(2',3')-pentadeuteropropil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (Derivado deuterado 13).....	103
I.5.8. Síntesis de 1,3-dihidro-6-propil-2-tioxo-pirimidín-4-ona; Procasil (PTU) (Tireostático modelo 4)	104
I.5.9. Síntesis de 1,3-dihidro-6-pentadeuterofenil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (Derivado deuterado 14).....	105
I.5.10. Síntesis de 1,3-dihidro-6-fenil-2-tioxo-pirimidín-4-ona; Fenucil (Tireostático modelo 5)	106
I.5.11. Síntesis de 3-trideuterometil-2-tioxo-1-etoxicarbonil-imidazol (Derivado deuterado 15).....	107
I.5.12. Síntesis de 3-metil-2-tioxo-1-etoxicarbonil-imidazol (Tireostático modelo 6). 108	
CAPÍTULO II.....	111
SÍNTESIS DE ESPONGIANOS DITERPÉNICOS CATALIZADA POR TITANOCENO(III)	
II.1. ANTECEDENTES	113
II.2. OBJETIVOS	137
II.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	143
II.4. PARTE EXPERIMENTAL	151
II.4.1. Ciclación del epoxi-polipreno 39 catalizada por Cp ₂ TiCl.	153
II.4.2. Preparación del diol 41	153
II.4.3. Síntesis del epóxido 42	154

II.4.4. Síntesis del aldehído 43	155
II.4.5. Síntesis del furanoespongiano diterpénico 17	155
CONCLUSIONES	159
ANEXOS.....	165
RESUMEN.....	197

CAPÍTULO I

SÍNTESIS DE TIREOSTÁTICOS MARCADOS CON DEUTERIO

I.1. MARCO LEGAL Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

I.1.1. MARCO LEGAL

Los compuestos tireostáticos o antitiroideos son sustancias que se han utilizado en la producción animal como promotores de crecimiento inhibiendo la síntesis de la hormona tiroxina por la glándula tiroides. Esta característica hace que puedan emplearse en el engorde fraudulento del ganado previo a su sacrificio. Las principales consecuencias del abuso de estos compuestos no son sólo la obtención de carne de peor calidad, sino el riesgo potencial que constituyen para la salud humana por sus efectos endocrinos sobre el crecimiento, inmunológicos, neurobiológicos, inmunotóxicos, genotóxicos y carcinógenos, siendo el grupo más susceptible de riesgo el de los niños impúberes. Debido a ésto, el uso de estos compuestos se encuentra prohibido en nuestro país desde 1977, y en el marco de la Unión Europea conforme a la Directiva 96/22/CE del Consejo, de 29 de abril de 1996, por la que se prohíbe utilizar determinadas sustancias de efecto hormonal y tireostático y sustancias β -agonistas en la cría de ganado y la puesta en el mercado de estilbenos y tireostáticos. Esta directiva fue incorporada a la normativa española mediante el Real Decreto 1373/1997, de 29 de agosto por el que se prohíbe utilizar determinadas sustancias de efecto hormonal y tireostático y sustancias β -agonistas de uso en la cría de ganado.

Con la publicación de la Directiva 2003/74/CE, que modifica la Directiva 96/22/CE, se establecen nuevos requisitos que proporcionan el nivel adecuado de protección sanitaria contra los residuos en la carne de los animales de explotación tratados con ciertas hormonas que potencian el crecimiento, y se respetan, al mismo tiempo, los principios generales de la legislación alimentaria establecidos en el Reglamento (CE) 178/2002, de 28 de enero de 2002, por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria. Además se creó la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y se fijaron procedimientos relativos a la seguridad alimentaria, y las obligaciones internacionales de la Comunidad.

España, mediante la aprobación del Real Decreto 2178/2004, de 12 de noviembre, por el que se prohíbe utilizar determinadas sustancias de efecto hormonal y tireostático y sustancias β -agonistas de uso en la cría de ganado, incorpora a nuestro ordenamiento jurídico la Directiva 2003/74/CE, donde se recogen las disposiciones no modificadas de la mencionada Directiva 96/22/CE, y se actualiza la relación de normas conforme a las que se establecen las infracciones y sanciones (Ley 8/2003, de 24 de

abril, de Sanidad Animal), y el Real Decreto 1749/1998, de 31 de julio, por el que se establecen las medidas de control aplicables a determinadas sustancias y sus residuos en los animales vivos y sus productos.

Además, con el Real Decreto 2178/2004, de 12 de noviembre, se actualiza la lista de sustancias de efecto hormonal cuya puesta en mercado y uso queda totalmente prohibida, según la normativa comunitaria, detallándose las excepciones aplicables al uso de otras sustancias hormonales, como el uso para tratamientos terapéuticos o zootécnicos.

Ejemplo de compuestos tireostáticos empleados, actualmente, en el engorde fraudulento del ganado son el 1,3-dihidro-6-metil-2-tioxi-pirimidín-4-ona (**1**); 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxi-pirimidín-4-ona (**2**); el 1,3-dihidro-5,6-dimetil-2-tioxi-pirimidín-4-ona (**3**); el 1,3-dihidro-6-propil-2-tioxi-pirimidín-4-ona (**4**); conocido también como Procasil (PTU); el 1,3-dihidro-6-fenil-2-tioxi-pirimidín-4-ona (**5**); conocido también como Fenucil; el 3-metil-2-tioxi-1-etoxicarbonil-imidazol (**6**); el 1-metil-2-tioxi-benzoimidazol (**7**); el 1-metil-2-tioxi-imidazol (**8**), conocido también como Tapazol y 1,3-dihidro-2-tioxi-pirimidín-4-ona (**9**). (Tabla I.1).

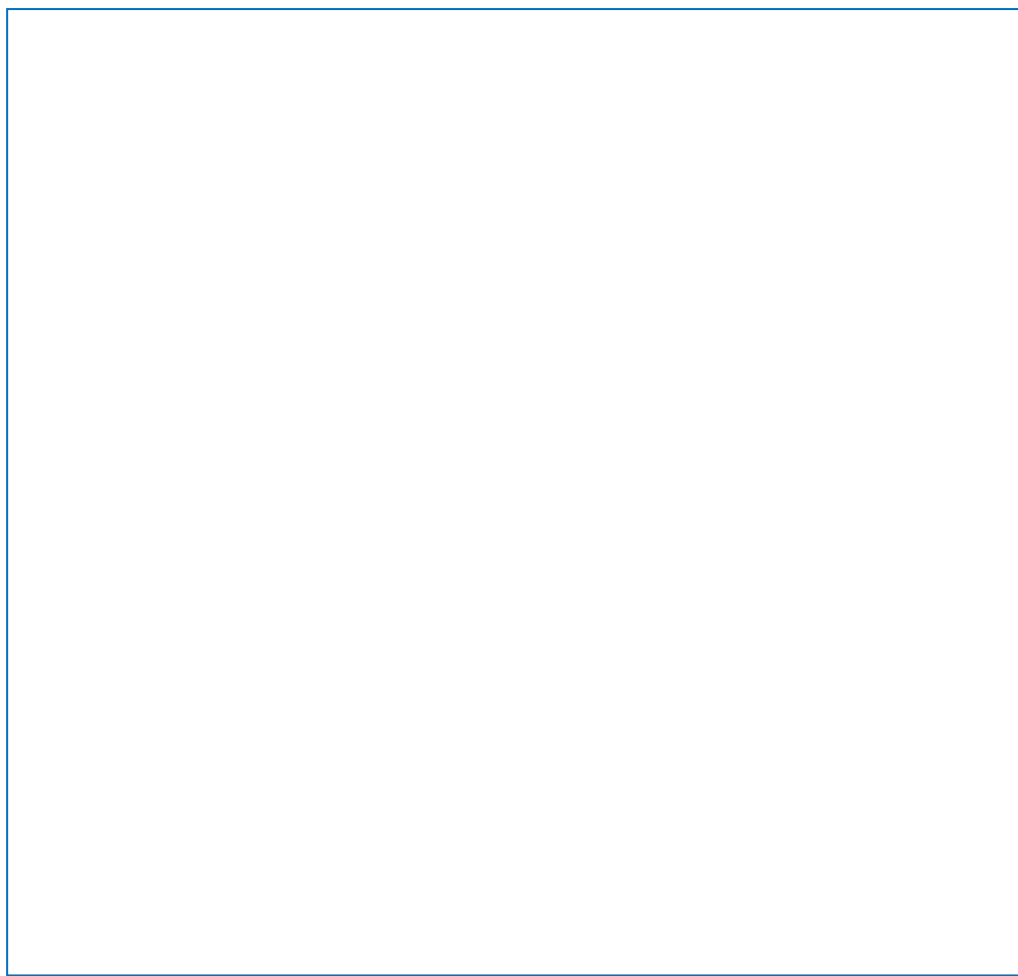
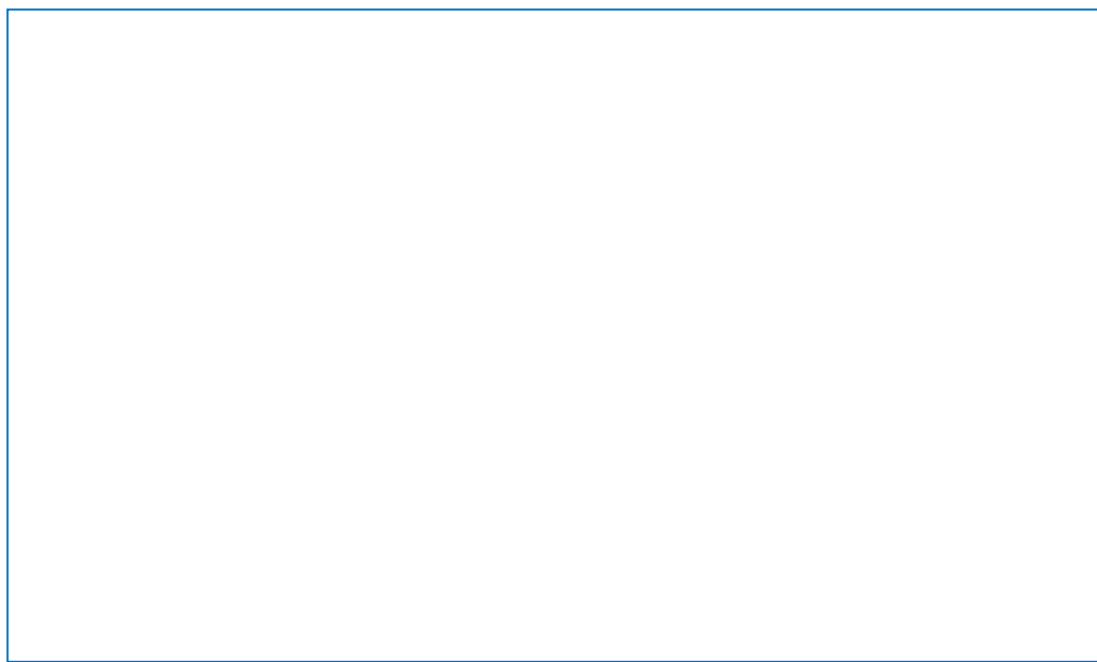


Tabla I.1. Estructuras de compuestos tireostáticos empleados en el engorde fraudulento del ganado.

I.1.2. ACTIVIDAD FISIOLÓGICA DE LOS FÁRMACOS TIREOSTÁTICOS

La actividad antitiroidea de estos compuestos, para el tratamiento del hipertiroidismo, radica en la inhibición de la formación de las hormonas 3,5,3'-triiodotironina (T3) y 3,5,3',5'-tetraiodotironina (T4) mediante bloqueo del metabolismo del yodo, bien por interferir en la formación del complejo peróxido tiroideo (TPO)-I por la enzima peroxidasa tiroidea (responsable de la oxidación de I⁻ a I₂), o inhibir la actividad de la iodotironinadeiodinasa (ID-1-SeH), enzima responsable de la monodeiodinación de la prohormona T4 a la hormona T3¹(Esquema I.6).

¹ (a) Constantinos D. Antoniadis, Ghada J. Corban, Sotiris K. Hadjikakou, Nick Hadjiliadis, Maciej Kubicki, Stephanie Warner, and Ian S. Butler *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 1635-1640; (b) J. Leclerc, J. Orgiazzi, B. Rousser, J.L. Schlienger, J.L. Wemeau, *La Thyroïde*, Expansion



Esquema I.6. Mecanismo de la reacción de iodación catalizada por TPO (MIT = 3-moniodotirosina y DIT = 3,5-diiodotirosina. Tyr = tirosina de la molécula de tiroglobulina).

I.1.3. FUNDAMENTOS ANALÍTICOS DE LAS TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE TIREOSTÁTICOS

Las técnicas analíticas más utilizadas en la detección de este tipo de compuestos son la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la espectrometría de masas (EM).

Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)

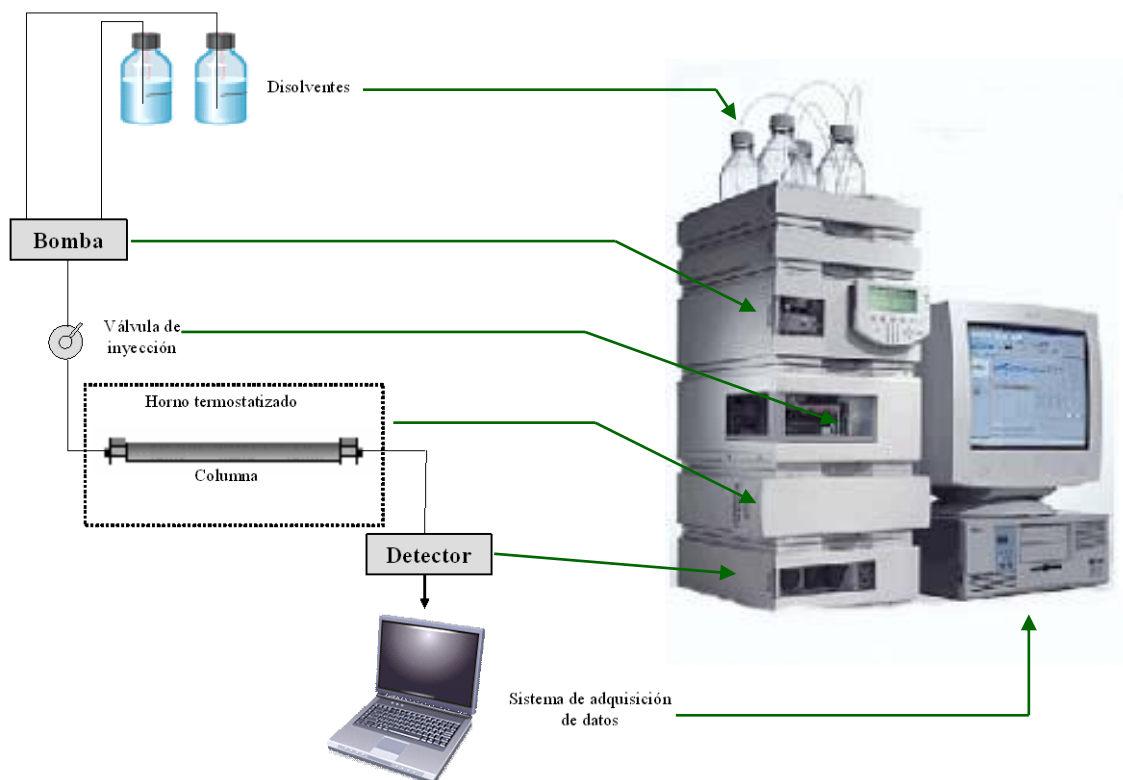
La Cromatografía Líquida de Alta Resolución es una técnica de separación donde los componentes de la muestra se distribuyen entre una fase móvil (eluyente) y una fase estacionaria (relleno de la columna). La separación se produce en función de las distintas afinidades de los constituyentes de la muestra hacia cada fase. La fase estacionaria puede ser un sólido poroso, generalmente en forma particulada, o bien una fina capa de sustancia ligada a un soporte sólido, contenido en el interior de un tubo habitualmente metálico que da lugar a la columna cromatográfica. La fase móvil es un

ScientifiqueFrancaise, Paris,**1992**; (c) C. Raby, J.Buxeraud, *Eur. J. Med Chem.*,**1980**, *15*, 425-430; (d) J. Buxeraud, A. B. Absil, J. Claude, C. Raby, G. Catazano, C. Beck, F. Claude, *Eur. J. Med Chem.*,**1985**, *20*, 43-50.

disolvente o mezcla de ellos a los que en algunas ocasiones se les modifica el pH mediante adición de ácidos, bases o disoluciones reguladoras.

En una separación por HPLC, la fase móvil impulsada por la bomba transporta una banda de muestra a través de la columna cromatográfica. Al entrar la muestra en la columna, sus componentes interaccionan en extensión variable con la fase estacionaria y se reparten de manera distinta entre ambas fases de tal forma que aquellos que sean más afines con la fase móvil serán menos retenidos por la fase estacionaria y eluirán antes. Por el contrario, aquellos que tengan más afinidad por la fase estacionaria avanzarán más lentamente a través de la columna y eluirán más tarde. Cuando cada analito eluye del final de la columna, entra en el detector y produce de alguna forma una señal medible. La intensidad y duración de la señal estará relacionada con la cantidad o naturaleza del analito. Generalmente, la señal es amplificada y registrada por un integrador electrónico, un ordenador o por otros medios mediante los cuales se obtiene el cromatograma que permite identificar y cuantificar el analito.

Un equipo de HPLC está formado por una serie de componentes básicos que son comunes a todos los modelos: bomba, inyector, columna cromatográfica, horno termostático, detector y sistema de adquisición de datos. En la siguiente figura se representa el esquema básico de un equipo de HPLC y se muestra el aspecto de uno comercial (Esquema I.1).



Esquema I.1. Esquema simplificado de un equipo de HPLC junto a uno comercial.

Se pueden diferenciar distintos modos de cromatografía líquida de acuerdo a la naturaleza de la fase estacionaria. Los cuatro modos fundamentales son los siguientes:

- a) Cromatografía de adsorción, donde la separación se basa en repetidos pasos de adsorción-desorción.
- b) Cromatografía de partición, basada en la partición entre la fase móvil y la estacionaria.
- c) Cromatografía de cambio iónico, en la que la fase estacionaria está compuesta por una superficie iónica de carga opuesta a la de la muestra.
- d) Cromatografía de exclusión por tamaños, donde la muestra se separa de acuerdo a su tamaño molecular a través de la columna rellena de un material con un tamaño de poro controlado.

La cromatografía de adsorción es la más ampliamente utilizada y en la práctica, pueden diferenciarse dos modalidades, dependiendo de la polaridad de las dos fases:

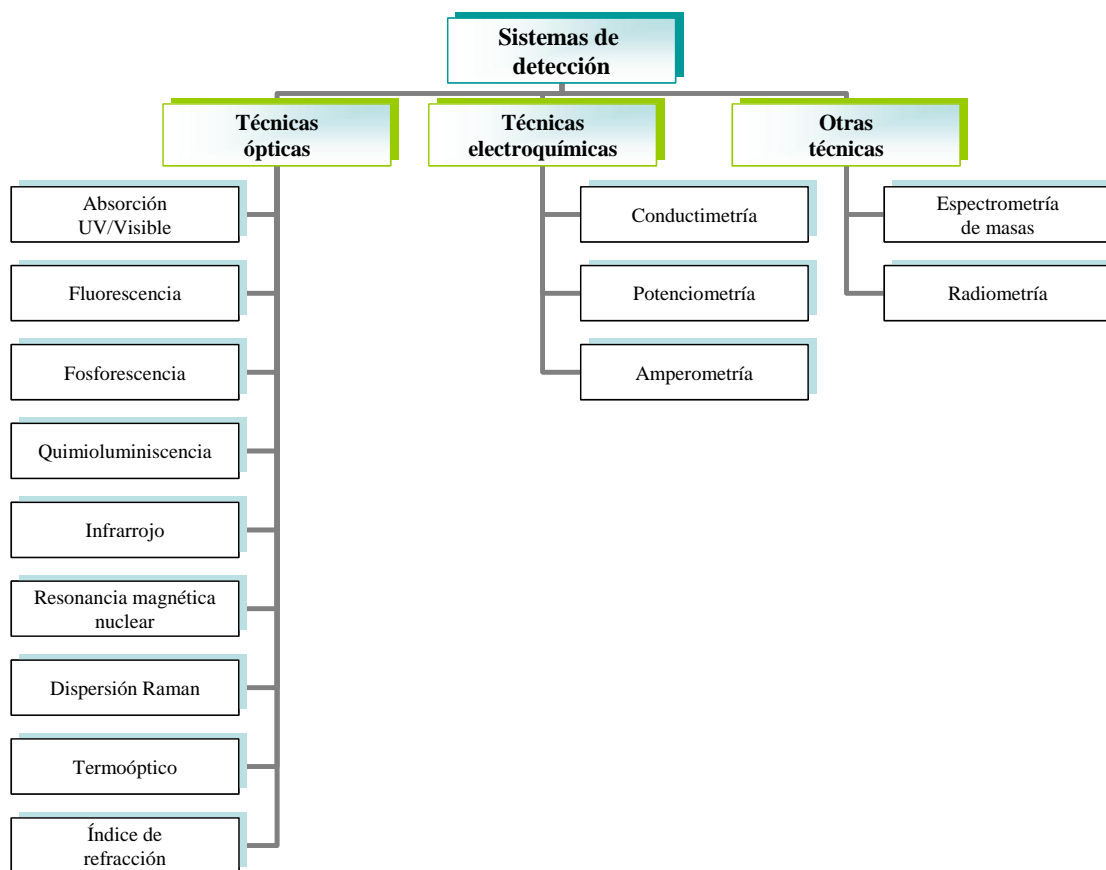
✓ Cromatografía en fase normal, donde la fase estacionaria es de naturaleza polar y la fase móvil es apolar. En este caso, las muestras polares son retenidas más fuertemente por la columna permitiendo, por tanto, la elución de componentes apolares en primer lugar.

✓ Cromatografía en fase inversa, donde la fase estacionaria es de naturaleza apolar y el disolvente de elución o fase móvil es polar. En este caso ocurre lo contrario que en fase normal, los compuestos apolares serán retenidos durante más tiempo en la columna.

Los compuestos objeto de estudio, por su carácter polar se separan, fundamentalmente, mediante cromatografía de partición en fase inversa, utilizando columnas rellenas de hidrocarburos como C₈ (*n*-octilo) o más comúnmente, C₁₈ (*n*-octadecilo). La elución se lleva a cabo con una fase móvil de polaridad elevada como es el caso de disoluciones acuosas que pueden contener cierto porcentaje de disolventes orgánicos polares como acetonitrilo o metanol.

Detección e identificación de los compuestos objeto de estudio

Existen diversos tipos de detectores acoplables a cromatografía líquida, la elección del detector idóneo para cada aplicación se hace en base a la naturaleza y propiedades de los analitos a determinar así como a la sensibilidad requerida y tipo de información que se desea obtener (estructural, cuantitativa, etc.). Los sistemas de detección más usuales se pueden englobar en tres grandes grupos: ópticos, electroquímicos y de otro tipo. Los ejemplos más representativos de estos grupos se muestran en el diagrama(EsquemaI.2).



Esquema I.2. Diagrama de los principales sistemas de detección acoplables a HPLC.

Espectrometría de masas (MS)

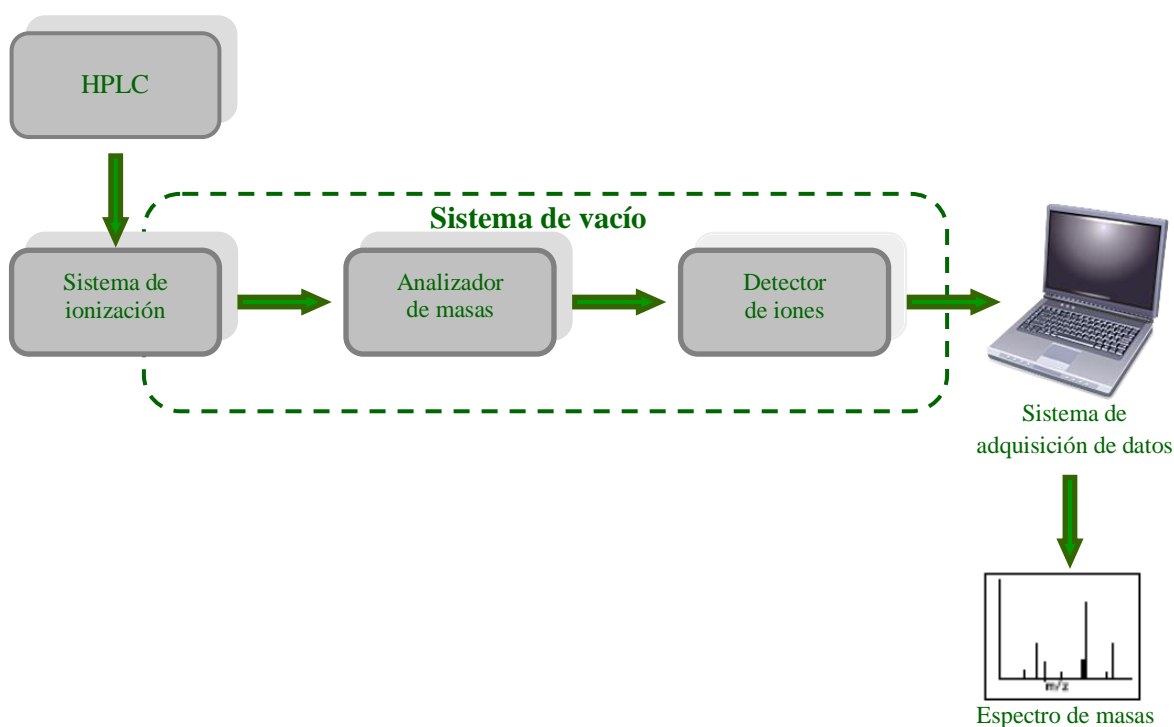
En los últimos años han aumentado exponencialmente las aplicaciones de la espectrometría de masas como sistema de detección acoplado a diversas técnicas separativas y en especial a la cromatografía líquida. Este auge de la técnica se debe principalmente a su selectividad y al hecho de que es uno de los pocos sistemas de detección que proporciona información estructural, evitando la inherente falta de sensibilidad de la resonancia magnética nuclear. Este acoplamiento también presenta la ventaja de que nos proporciona una segunda dimensión de separación ya que tras separar los compuestos según su tiempo de retención, se produce en el espectrómetro de masas una separación en función de la relación m/z .

Principios e instrumentación

La espectrometría de masas se basa en la separación a vacío de iones en fase

gaseosa de acuerdo con su relación masa/carga (m/z).

Existen diversos tipos de espectrómetros de masas, pero todos incluyen los siguientes elementos: un sistema de introducción de muestra, un medio por el que las muestras son ionizadas, un acelerador de iones mediante un campo eléctrico, un sistema de dispersión de iones de acuerdo a su relación masa/carga y un detector de los iones junto con un procesador adecuado de la señal. El acelerador de iones, la cámara de dispersión de los iones y el detector deben estar a una presión inferior a 10^{-4} - 10^{-8} Torr para evitar colisiones entre los iones de interés y otras sustancias como radicales o moléculas neutras (Esquema I.3).

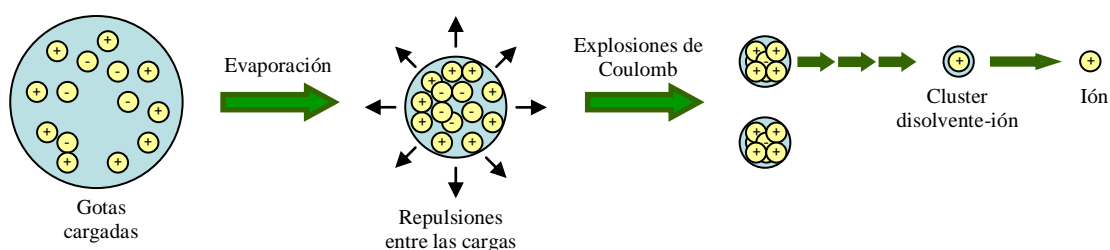


Esquema I.3. Esquema de un acoplamiento HPLC-MS.

Para llevar a cabo el acoplamiento de una técnica que trabaja en fase líquida, como es la cromatografía líquida, con un espectrómetro de masas, en el que las sustancias para ser analizadas deben entrar en fase gas, es necesaria una interfase adecuada. Se han desarrollado diferentes interfases para el acoplamiento HPLC-MS, pero la más empleada de ellas es la de ionización por electrospray (ESI), especialmente en la determinación de compuestos polares, lábiles y/o con alto peso molecular.

Ionización por electrospray (ESI)

En el proceso de formación del electrospray, el cual se lleva a cabo a presión atmosférica, intervienen diversos mecanismos al mismo tiempo. La muestra, procedente del capilar de separación, y con la ayuda de un gas nebulizador, se carga y dispersa simultáneamente. El disolvente se va evaporando de las microgotas formadas (desolvatación) y éstas van aumentando su densidad de carga eléctrica. Como consecuencia, las gotas se encogen y los iones que se encuentran en la superficie se ven forzados a aproximarse entre sí debido al campo electrostático que se aplica entre la salida del capilar y la entrada al espectrómetro de masas ($\pm 2-5$ kV). En cierto momento, la repulsión de los iones se hace mayor que la tensión de la superficie que mantiene unidas las gotas en forma esférica, y las pequeñas gotas se rompen. Debido a fuerzas de repulsión coulombica aumenta la tensión superficial de las microgotas y éstas acaban “explotando” (“explosiones de Coulomb”), formándose así una serie de pequeñas gotas cargadas que seguirán sufriendo procesos de evaporación y explosión sucesivos hasta que finalmente se forman iones cargados desnudos que pasan a fase gaseosa con una o más cargas y son atraídos hacia la entrada del espectrómetro de masas como consecuencia del voltaje aplicado² (Esquema I.4).



Esquema I.4. Formación del electrospray.

En el proceso de ionización se pueden formar iones mono o multicargados, lo que permite detectar compuestos con pesos moleculares muy altos empleando analizadores de masas que trabajan con un intervalo limitado de valores m/z .

La ionización se puede llevar a cabo en el modo positivo o negativo. En el modo positivo, se podrán formar iones múltiplemente protonados $[M+nH]^{n+}$ donde n es el

² (a) Simó, C.; Cifuentes, A.; “Electroforesis Capilar: Detección mediante espectrometría de masas” en “Electroforesis capilar: aproximación según la técnica de detección”. Ed. Univ. Granada. **2005**, 409-438. (b) Martin Smith, R.; “Instrumentation” en “Understanding Mass Spectra. A basic approach”. Ed. K. L. Busch. John Wiley & Sons, Inc., **1999**, 1-40.

número de protones cargados positivamente en la molécula. Del mismo modo, es posible, también, la formación de aductos con iones sodio, litio, potasio, amonio, etc. En el modo negativo, se observa normalmente la desprotonación de las moléculas, pudiéndose formar, también, iones múltiplemente desprotonados $[M-nH]^{n-}$.

Analizadores de masas

Una vez que en la interfase se ha llevado a cabo la transferencia de los iones procedentes del capilar desde la fase líquida a la fase gaseosa, los iones son dirigidos hacia el analizador de masas. Los analizadores de masas permiten la separación, detección y cuantificación de los analitos en estudio con un grado de sensibilidad y selectividad muy elevado, proporcionando información sobre su masa molecular.

Existen diversos tipos de analizadores: cuadrupolos, trampas de iones, sectores magnéticos, analizadores de tiempo de vuelo, etc. En el desarrollo experimental de esta memoria, se ha utilizado el de tiempo de vuelo (TOF).

Tiempo de vuelo (TOF)

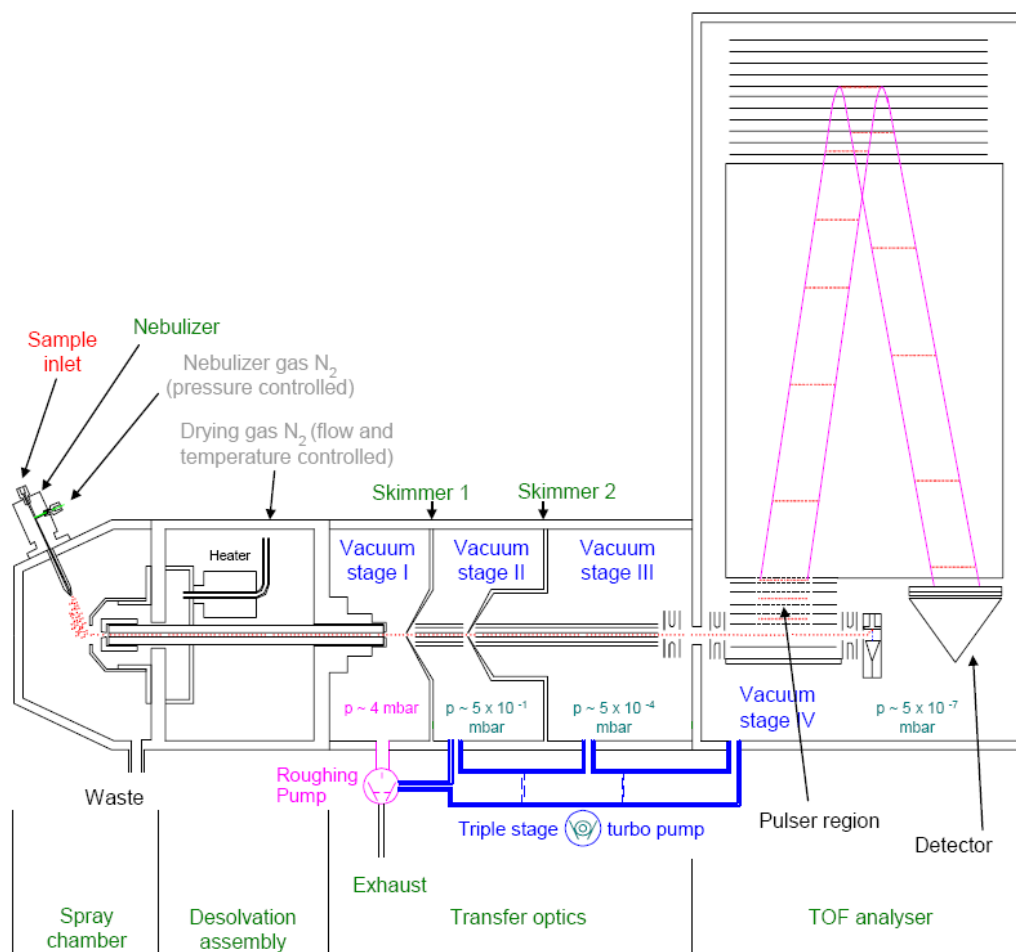
El analizador de tiempo de vuelo (TOF) separa los iones según la distinta velocidad que adquieren en su interior en función de su relación m/z .³ En primer lugar, los iones son extraídos de la cámara de ionización y acelerados hacia el tubo de vuelo mediante un campo electrostático que les aporta una elevada energía cinética. Los iones de mayor m/z “volarán” a menor velocidad que los de menor m/z . La resolución entre los iones de diferente m/z será mejor cuanto mayor sea la longitud del tubo (habrá una mayor separación de los iones en el tiempo) y cuanto menor sea la dispersión en energías de los iones formados en la fuente.⁴

A continuación se muestra un esquema del interior de un TOF⁵ (Esquema I.5).

³Rubinson, K. A.; Rubinson, J. F.; “Espectrometría de masas” en “Análisis Instrumental”. Ed. Pearson Education, 2000, 522-577.

⁴ Martin Smith, R.; “Instrumentation” en “Understanding Mass Spectra. A basic approach”. Ed. K. L. Busch. John Wiley & Sons, Inc., 1999, 1-40.

⁵ BrukerDaltonics; “micrOTOFcontrol 1.1. Operator manual”, 2005.



Esquema I.5. Esquema detallado de las partes de las que consta un ESI-MicroTOF.

La muestra disuelta entra en la cámara de nebulización donde tiene lugar la formación del spray. Los iones formados atraviesan la unidad de desolvatación, que separa las zonas a presión atmosférica de la primera zona de alto vacío, y que consta de un calentador del gas de secado y un capilar de cristal. Se llega a través de ella a la zona de transmisión o transferencia óptica que consta de tres módulos que están a alto vacío, separados entre sí por varios skimmers. Los dos hexapolos son los que transfieren los iones hasta la zona de alto vacío, mientras que las lentes (1-5) enfocan o dirigen dichos iones.

La zona de aceleración ortogonal contiene dos de las últimas lentes mencionadas anteriormente (lentes 4 y 5) y acelera los iones hacia el tubo de vuelo aplicando un campo eléctrico intermitente.

En función de su masa, los iones se introducen en mayor o menor medida en el reflector. Detrás del mismo hay zonas de tensión que repelen los iones que le llegan; lógicamente, se repelen los iones pequeños con más facilidad.

El detector es un detector de impacto electrónico que consiste en una serie de placas a alto voltaje que convierten el impacto de los iones en señales eléctricas. En el detector hay millones de poros muy pequeños que están internamente recubiertos con una capa semiconductor; cada uno de ellos trabaja como un multiplicador de electrones independiente. También hay un detector de referencia.

Este analizador de tiempo de vuelo (TOF) es rápido y sensible, permite la determinación de masas exactas empleando TIP (Trae IsotopicPattern) para el análisis en dos dimensiones, y da óptimos resultados en un rango muy amplio sin requerir tediosos procesos rutinarios de re-calibración. Es decir, aporta una mayor fiabilidad de los resultados aplicando un método analítico casi bidimensional: combinando la determinación de masas exactas con el análisis de la distribución isotópica.

Detección de tireostáticos en muestras de origen animal

La detección de tireostáticos en muestras de origen animal es problemática debido a la existencia de formas tautoméricas de los mismos y por presentar una elevada polaridad. Ambos fenómenos dificultan enormemente su análisis empleando exclusivamente cromatografía líquida de alta resolución. Por otro lado, el estudio mediante espectrometría de masas de estos compuestos de bajo peso molecular no es satisfactorio en términos de sensibilidad (relación señal/ruido de fondo) debido a que, con frecuencia, las señales debidas a estas moléculas aparecen solapadas con el ruido de fondo.

Ejemplo de compuestos tireostáticos empleados, actualmente, en el engorde fraudulento del ganado son el 1,3-dihidro-6-metil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (1); 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (2); el 1,3-dihidro-5,6-dimetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (3); el 1,3-dihidro-6-propil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (4), conocido también como Procasil (PTU); el 1,3-dihidro-6-fenil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (5), conocido también como Fenucil; el 3-metil-2-tioxo-1-etoxicarbonil-imidazol (6); el 1-trideuterometil-2-tioxo-benzoimidazol(7); el 1-metil-2-tioxo-imidazol (8), conocido también como Tapazol y 1,3-dihidro-2-tioxo-pirimidín-4-ona (9) (Tabla I.1). Sin embargo, de todos los

tireostáticos citados anteriormente, sólo se conocen derivados deuterados de tres de ellos: el 1-metil-2-tioxo-benzoimidazol(**16**); 1-trideuterometil-2-tioxo-imidazol (**17**) y el 1,3-dihidro-5,6-dideutero-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**18**) (Tabla I.2).

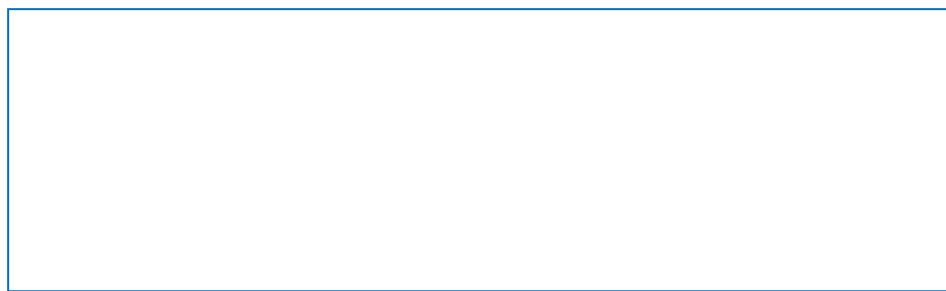


Tabla I.2. Estructuras de los tireostáticos deuterados conocidos actualmente.

Disponer de un número mayor de derivados deuterados sería muy ventajoso para la detección de un mayor número de tireostáticos empleados fraudulentamente mediante HPLC-espectrometría de masas debido a que se conseguiría aumentar enormemente la fiabilidad del análisis.

Entre los objetivos correspondientes a este primer capítulo de la presente Tesis, nos propusimos la obtención de los siguientes tireostáticos deuterados (Tabla I.3): 1,3,5-trideutero-6-trideuterometil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**10**); 1,3-dihidro-6-(2')-trideuteroetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**11**); 1,3-dihidro-5-trideuterometil-6-metil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**12**); 1,3-dihidro-6-(2',3')-pentadeuteropropil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**13**); 1,3-dihidro-6-pentadeuterofenil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**14**); y 3-trideuterometil-2-tioxo-1-etoxicarbonil-imidazol(**15**); que pueden facilitar la detección de los tireostáticos **1**, **2**, **3**, **4**, **5** y **6** respectivamente (Tabla I.1). Antes de abordar la síntesis de los derivados deuterados se ensayó la preparación de los análogos no deuterados **1**, **2**, **3**, **4**, **5** y **6**, más sencillos, que podrían darnos información muy válida acerca de las potenciales dificultades que podrían presentarse en la síntesis de los isotopómeros **10**, **11**, **12**, **13**, **14** y **15** que son mucho más valiosos (Tabla I.3).

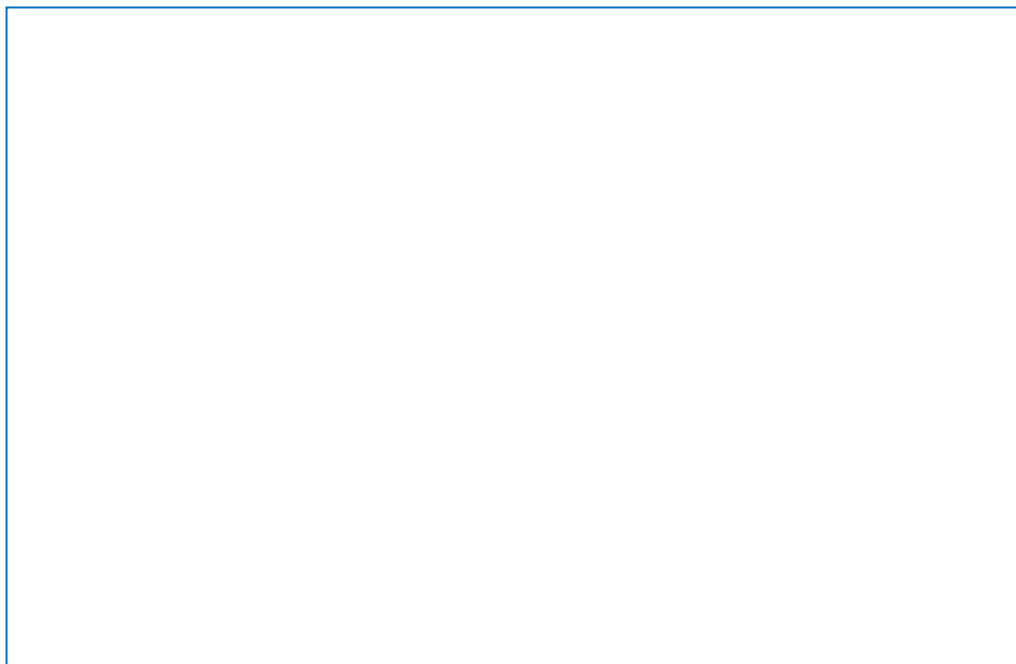


Tabla I.3. Estructuras de los derivados deuterados **10, 11, 12, 13, 14** y **15** de los tireostáticos modelo **1, 2, 3, 4, 5** y **6**, respectivamente.

Como antecedente relevante, directamente relacionado con este trabajo, podemos citar la síntesis de Tapazol deuterado (**17**), cubierta bajo patente, Oltra Ferrero, J. E., Justicia Ladrón de Guevara J., Cuerva Carvajal J.M., Patente Española número: 200703489, que despertó un gran interés de los medios de comunicación dedicados a la divulgación científica en los últimos años.⁶

⁶ (a) *SUR.es*, 4-septiembre-2008; (b) *EROSKICONSUMER*, 5-septiembre-2008; (c) *ASANDA*, 5-septiembre-2008; (d) *CIENCIADIRECTA*, 9-octubre-2008; (e) *perulactea.com*, 1-septiembre-2008; (f) *TENDENCIAS21*, 2-septiembre-2008; (g) *Andalucía investiga*, 9-octubre-2008; (h) *AgroMeat*, 2-septiembre-2008; (i) *EUROCARNE DIGITAL*, 2-septiembre-2008.

I.1.4. SÍNTESIS DE TIREOSTÁTICOS EN BIBLIOGRAFÍA

Los compuestos tireostáticos pueden ser empleados de forma fraudulenta en el engorde del ganado previo a su sacrificio. Sin embargo, la detección de estos compuestos en muestras de diversa procedencia (orina, leche, carne, sangre, muestras de tiroides) resulta problemática debido a la existencia de formas tautoméricas de los mismos, además de presentar una elevada polaridad, lo que dificulta enormemente su detección empleando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase reversa.⁷

Adicionalmente, el estudio mediante espectrometría de masas de estos compuestos de bajo peso molecular no es satisfactorio en términos de sensibilidad (relación señal/ruido de fondo), ya que frecuentemente las señales debidas a estas moléculas aparecen solapadas con el ruido de fondo.⁸

Sin embargo, son las técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y de cromatografía de gases-espectrometría de masas las más utilizadas en la detección de este tipo de compuestos. En la directiva de la Unión Europea (96/23/CE) se indica que el uso de derivados deuterados de los compuestos tireostáticos a analizar constituye un método analítico de alta precisión para la detección de estos compuestos.⁹

Continúa existiendo, por tanto, la necesidad de proporcionar nuevos derivados deuterados de los compuestos tireostáticos para la detección fiable y precisa de los mismos mediante técnicas cromatográficas de alta resolución combinadas con espectrometría de masas.

Como se ha indicado anteriormente, algunos de estos compuestos tireostáticos empleados son el 1,3-dihidro-6-metil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**1**); 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**2**); el 1,3-dihidro-5,6-dimetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**3**); el 1,3-dihidro-6-propil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**4**); conocido también como Procasil (PTU); el

⁷ (a) H. Hooijerink, W.G. de Ruijg *J. Chromatogr.*, **1987**, 394, 403; (b) P. Batjoens, H. F. de Brabander, K. de Wasch *J. Chromatogr. A.*, **1996**, 750, 127; (c) K. Ienaga, K. Nakamura, F. Naka, T. Goto, *Biochem. Biophys. Acta*, **1988**, 967, 441; (d) J. F. Lawrence, F. Iverson, H. B. Hanekamp, P. Bos, R.W. Frei *J. Chromatogr.*, **1981**, 212, 245; (e) H. Kobayashi, M. Kaneda, S. Teramoto *Toxicol. Lett.*, **1982**, 12, 109; (f) T. Tatsuhara, F. Tabuchi, M. Unate *J. Chromatogr.*, **1985**, 339, 149; (g) H. Kobayashi, O. Matano, S. Goto *J. Chromatogr.*, **1981**, 207, 281; (h) G. Moretti, P. Betto, P. Cammarata, F. Fracassi, M. Giambenedetti *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, **1993**, 616, 291.

⁸ W.J. Blanchflower, P.J. Hughes, A. Cannavan, M.A. McCoy, D.J. Kennedy *Analyst*, **1997**, 122, 967.

⁹ E.C. Council directive 96/23/CE, *Off. J. Eur. Commun.*, **2002**, L221/8.

1,3-dihidro-6-fenil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**5**); conocido también como Fenucil y el 3-metil-2-tioxo-1-etoxicarbonil-imidazol (**6**). Sin embargo, no se conoce los derivados deuterados de los mismos que, respectivamente, son: 1,3,5-trideutero-6-trideuterometil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**10**); 1,3-dihidro-6-(2^o)-trideuteroetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**11**); 1,3-dihidro-5-trideuterometil-6-metil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**12**); 1,3-dihidro-6-(2',3')-pentadeuteropropil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**13**); 1,3-dihidro-6-pentadeuterofenil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**14**); y 3-trideuterometil-2-tioxo-1-etoxicarbonil-imidazol (**15**); que pueden facilitar la detección de los tireostáticos **1, 2, 3, 4, 5** y **6**, respectivamente, si se usan fraudulentamente. (Tabla I.4).

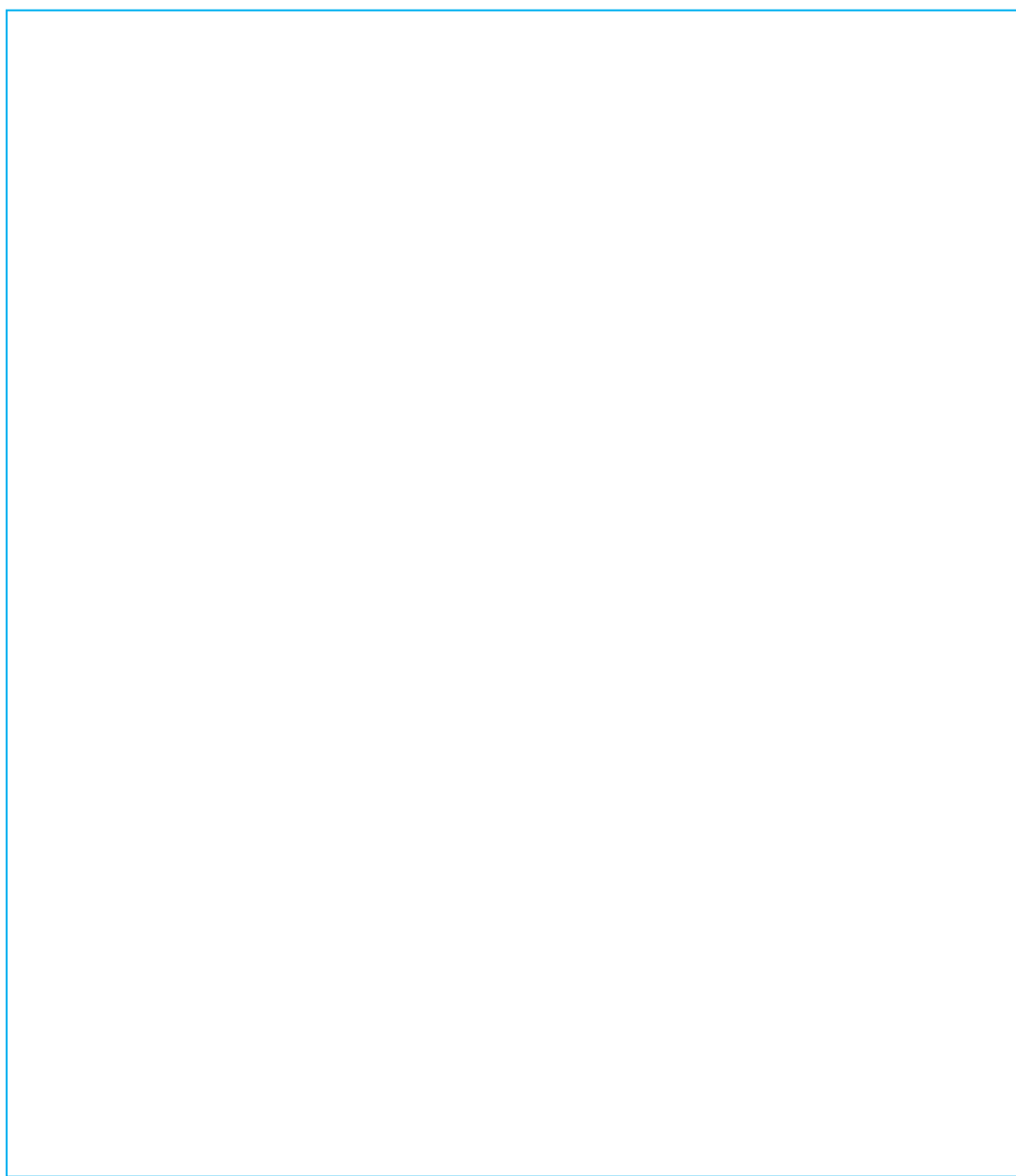
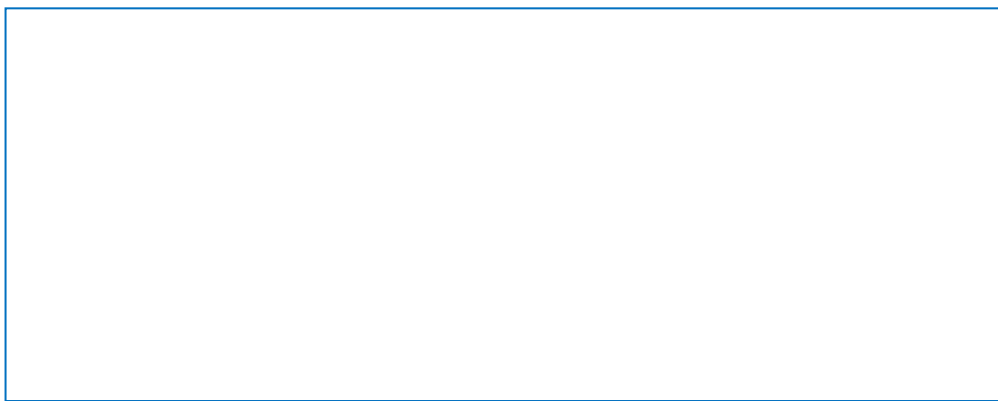


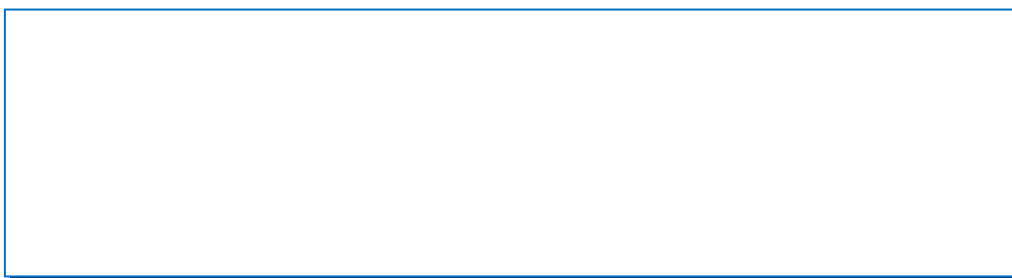
Tabla I.4. Estructuras de los tireostáticos **1, 2, 3, 4, 5** y **6** y de sus derivados deuterados **10, 11, 12, 13, 14** y **15**, respectivamente.

Los compuestos tireostáticos **1**, **2**, **3** y **4** pueden obtenerse por reacción con tiourea, bajo condiciones básicas (sodio en etanol), de un β -cetoéster adecuadamente sustituido¹⁰ (Esquema I.7).



Esquema I.7. Obtención de los compuestos tireostáticos **1**, **2**, **3** y **4** por reacción de un β -cetoéster con tiourea en condiciones básicas.

El tireostático **5** puede obtenerse también por reacción con tiourea, en medio básico (sodio en etanol), y benzoilacetato de etilo¹¹ (Esquema I.8).



Esquema I.8. Obtención del tireostático **5** por reacción entre benzoilacetato de etilo y tiourea en medio básico.

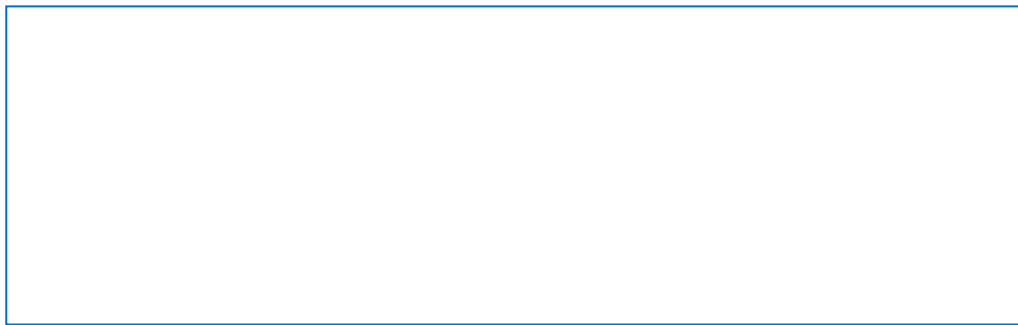
Existe además un método de síntesis de tiouracilos sustituidos mediante reacción de condensación de metil o etil β -cetoésteres con tiourea, por irradiación con microondas durante un corto período de tiempo y en ausencia de disolvente.¹² Este procedimiento

¹⁰ (a) Thomas H. Brown, Robert C. Blakemore, Graham J Durant, John C. Emmett, C. Robin Ganellin, Michael E. Parsons, D. Anthony Rawlings and Terence F. Walker *Eur. J. Med. Chem.*, **1988**, 53-62; (b) H. I. Skulnick, Ludens, M. G. Wendling, E. M. Glenn, N. A. Rohloff, R. Gedye, R.J. Smith, W. Wierenga *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1864; (c) H. I. Skulnick, W. Wierenga *Heterocycles*, **1986**, 29, 1499; (d) R.W. Lamont *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, 5, 837; (e) A. Lapucha *Synthesis*, **1987**, 256, B.M. Vuano, O.I. Pieroni, M.C. Cabaleiro *J. Chem. Research*, **2000**, 318.

¹¹ Harvey I. Skulnick, James H. Ludens, Michael G. Wendling, E. Myles Glenn, Norman A. Rohloff, Robert J. Smith and Wendell Wierenga *J. Med. Chem.*, **1986**, 1499-1504.

¹² (a) M. M. Mojtahedi, M. R. Saidi and M. Bolourtchian, *J. Chem. Research*, **1999**, 710; (b) M. M.

presenta las ventajas de mejorar el rendimiento de la reacción y facilitar su desarrollo al tener lugar en ausencia de disolvente¹³ (Esquema I.9).



Esquema I.9. Síntesis de tiouracilos sustituidos mediante irradiación con microondas en condiciones libres de disolvente.

En esta Tesis se ha desarrollado un procedimiento sencillo para sintetizar cada uno de los tireostáticos antes indicados. Estos métodos serán utilizados, posteriormente, para optimizar un método de obtención de sus respectivos derivados deuterados. Dichos compuestos deuterados son especialmente ventajosos tanto en el campo analítico como farmacéutico y no se ha encontrado ninguna referencia respecto a su síntesis, exceptuando la preparación de Tapazol deuterado llevada a cabo recientemente por Oltra y colaboradores.¹⁴

Mojtahedi, A. Sharifi, F. Mohsenzadeh, M. R., Saidi *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 69; (c) M. M. Mojtahedi, M. R. Saidi, Jafar S. Shirzi and M. Bolourtchian, *Synth. Commun.*, **2002**, 851-855.

¹³(a) R.A. Abramovitch, *Org. Prep. Proc. Int.*, **1991**, 23, 683; (b) D. M. P. Mingos, D. R. Baghurst *Chem., Soc. Rev.*, **1991**, 20, 1; (c) K. D. Raner, C. R. Strauss, R.W. Trainor, J. S. Thorn, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2456; (d) G. Majetich, R. J. Hicks, *Microwave Power and Electromagn. Energy*, **1995**, 30, 27; (e) R. S. Varma, R. J. Dahiya, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9038; (f) R. S. Varma, R. J. Dahiya, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2034; (g) R. S. Varma, R. J., Dahiya *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7823; (h) A Sharifi, M. M. Mojtahedi, M. R. Saidi, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1179.

¹⁴Oltra Ferrero, J. E., Justicia Ladrón de Guevara J., Cuerva Carvajal J.M., Patente Española número: 200703489

I.2. OBJETIVOS

Los objetivos propuestos para este primer capítulo de la presente Tesis Doctoral son los siguientes:

1. Obtención de un método de síntesis de los compuestos tireostáticos de fórmulas **1, 2, 3, 4, 5 y 6** que se empleará para la optimización de la ruta sintética de los derivados deuterados de dichos compuestos.

2. Preparación de los derivados deuterados **10, 11, 12, 13, 14 y 15** de los compuestos tireostáticos indicados anteriormente para ser empleados como patrón en la detección y análisis de dichos compuestos en muestras de origen animal.

I.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La proporción isotópica del carbono en la naturaleza es: ^{12}C (98.9%), ^{13}C (1.1%).¹⁵ La proporción isotópica de ^{14}C , a efectos de los espectros de masas, es irrelevante. En consecuencia, en los espectros de masas de los productos orgánicos se observa un pico isotópico [M+1] cuya intensidad se incrementa proporcionalmente con respecto al número de átomos de la molécula. Este fenómeno provoca que en los patrones deuterados que contienen un solo átomo de deuterio, el pico isotópico [M+1] coincida con el ion molecular del derivado deuterado, lo que dificulta la determinación de las proporciones producto deuterado/producto no deuterado. Por esta razón, en la presente Tesis Doctoral nos hemos propuesto la síntesis de los derivados deuterados **10**, **11**, **12**, **13,14** y **15** que contienen entre 3 y 5 átomos de deuterio cada uno. De esta manera se evita la coincidencia entre el pico molecular del producto deuterado y el pico isotópico [M+1] del correspondiente producto no deuterado.

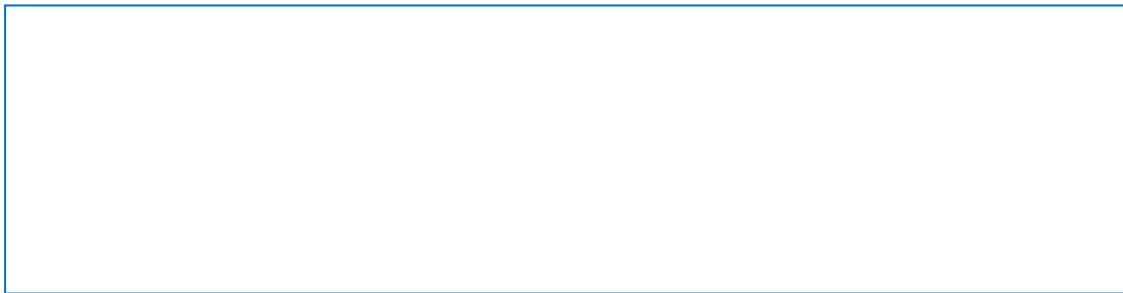
A continuación se describirá la síntesis de los tireostáticos convencionales **1**, **2**, **3**, **4**, **5** y **6** y de los productos marcados con deuterio **10,11**, **12**, **13**, **14** y **15**.

Los análisis retrosintéticos de los derivados deuterados **10**, **11**, **12**, **13,14** y **15** indican que, en todos los casos, es conveniente utilizar reactivos deuterados (CD_3I , C_6D_6 , $\text{C}_2\text{D}_5\text{I}$, $\text{C}_4\text{D}_8\text{O}_2$) de coste económico relativamente elevado. Por ello, para optimizar la ruta sintética correspondiente, se recurrió en primer lugar a la preparación de los correspondientes tireostáticos modelo **1**, **2**, **3**, **4**, **5** y **6** que no requieren el uso de reactivos excesivamente costosos.

¹⁵ D.H. Williams, I. Fleming. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*. 5th edition. McGraw-Hill, London, **1995**.

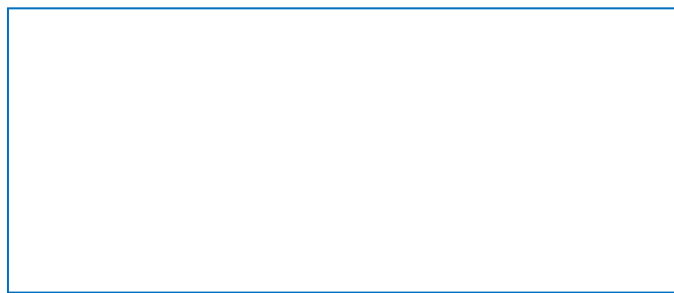
I.3.1. SÍNTESIS DEL DERIVADO DEUTERADO **10** Y DEL TIREOSTÁTICO MODELO **1**

La obtención del derivado deuterado **10** se planificó de acuerdo al siguiente proceso (Esquema I.10).



Esquema I.10. Síntesis del derivado deuterado **10**.

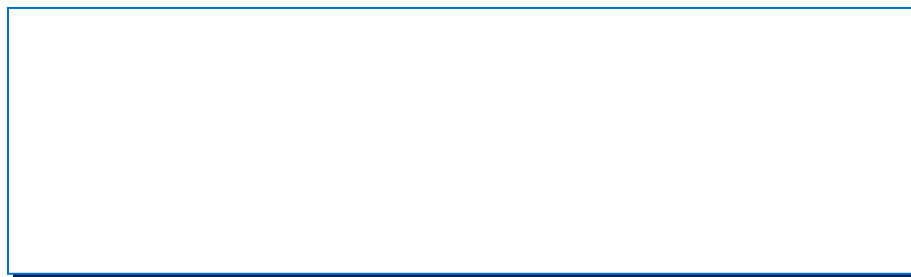
Con el propósito de optimizar la síntesis de este derivado deuterado **10** se tomó como referencia el siguiente proceso de obtención del tireostático modelo **1** (Esquema I.11).



Esquema I.11. Síntesis del tireostático modelo **1**.

El proceso consistente en la condensación de acetoacetato de etilo (**21**) con tiourea en medio básico, deberá proporcionar el tireostático **1** deseado.

En efecto, el tratamiento de **21** con tiourea en medio básico y a elevada temperatura, condujo al tireostático deseado **1** con un rendimiento del 80% (Esquema I.12).

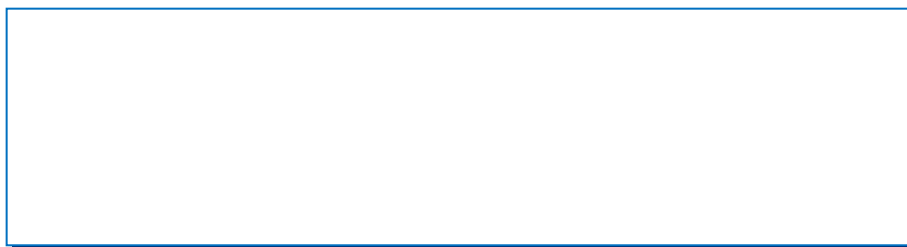


Esquema I.12. Síntesis del tireostático modelo **1** por reacción de **21** con tiourea, en medio básico, a elevada temperatura.

Los datos espectroscópicos del compuesto **1** coinciden con los descritos en bibliografía.¹⁶

Una vez obtenido el tireostático, se abordó la síntesis del derivado deuterado **10**.

En primer lugar, el tratamiento de **19** en medio básico, a elevada temperatura, condujo al compuesto β -dicarbonílico **20**, marcado con diez átomos de deuterio, con un rendimiento del 73%. La neutralización del exceso de base se realizó con disolución de cloruro de deuterio en agua deuterada para evitar el intercambio de los deuterios ácidos en posición α al grupo carbonilo, debido a la tautomería ceto-enólica, por protones en el producto final (**20**) (Esquema I.13).



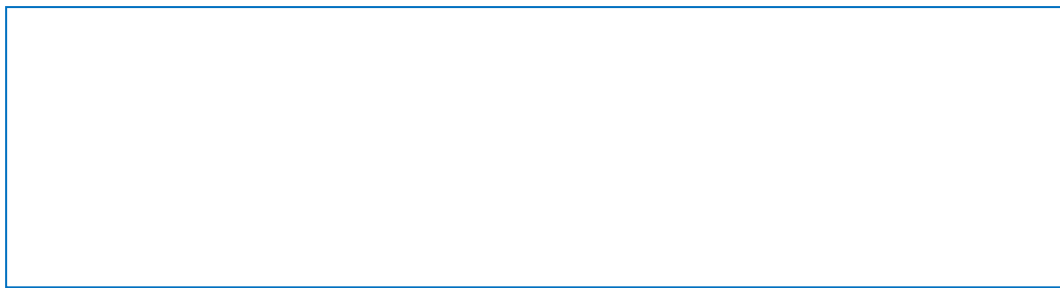
Esquema I.13. Síntesis del derivado decadeuterado **20**.

En el espectro de ^1H NMR de **20** no aparecen señales al no existir protones en dicho compuesto. El espectro de ^{13}C NMR de **20** se caracteriza por la presencia de señales a 200.8 y 166.9 ppm correspondientes al grupo carbonilo y a la función éster. El resto de señales correspondientes a átomos de carbono unidos a átomos de deuterio son débiles y, prácticamente, no se observan debido, por un lado, a que el tiempo de relajación de los carbonos unidos a deuterio es mucho menor que los unidos a protones y, por otro lado, al efecto nuclear Overhauser ya que no se produce el desacoplamiento

¹⁶M. Matsui, K. Kamiya, S. Kawamura, K. Shibata and M. Muramatsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 2939-2941.

con deuterio. Finalmente, en el espectro de masas de alta resolución (ionización química negativa), el ión $[M-H]^-$ aparece a $m/z = 139.1243$, correspondiente a una fórmula molecular de $C_6D_{10}O_3$.

Posteriormente, la condensación de **20** con tiourea tetradeuterada, en medio básico, condujo al tireostático deuterado deseado **10** con un rendimiento del 79% (Esquema I.14).

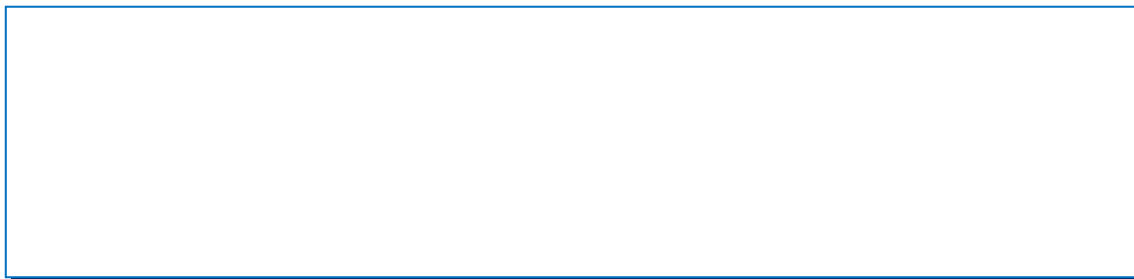


Esquema I.14. Síntesis del derivado deuterado **10** por reacción del derivado decadeuterado **20** con tiourea tetradeuterada.

En el espectro de 1H NMR del compuesto deuterado **10** no aparecen señales al no existir protones en dicho compuesto. En el espectro de ^{13}C NMR aparecen tres señales de carbono cuaternario: una de ellas a 176.2 ppm, asignable a C-2, otra a 161.5 ppm, asignable a C-4 y otra 153.5, asignable a C-6. El resto de carbonos, al estar deuterados, no originan señales detectables por las mismas razones indicadas para el compuesto **20**. Finalmente, en el espectro de masas de alta resolución (ionización química negativa), el ión $[M-H]^-$ aparece a $m/z = 145.0382$ correspondiente a una fórmula molecular de $C_5H_2D_4N_2OS$. El hecho de que no aparezca señal correspondiente a la fórmula molecular propia del compuesto deuterado **10** ($C_5D_6N_2OS$) se debe, por un lado, al empleo de eluyentes no deuterados ($H_2O + 0.5\%$ AcOH y AcN) utilizados en la inyección de la muestra y, por otro, al carácter ácido de la fase estacionaria de la columna cromatográfica, que provoca el intercambio, por protones, de los deuterios unidos a los nitrógenos 1 y 3.

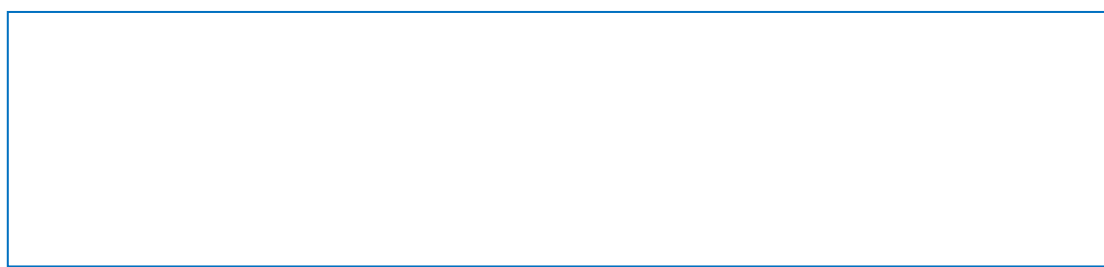
I.3.2. SÍNTESIS DEL DERIVADO DEUTERADO **11** Y DEL TIREOSTÁTICO MODELO **2**

La ruta sintética propuesta para la obtención del derivado deuterado **11** se muestra a continuación (Esquema I.15):



Esquema I.15. Síntesis del derivado deuterado **11**.

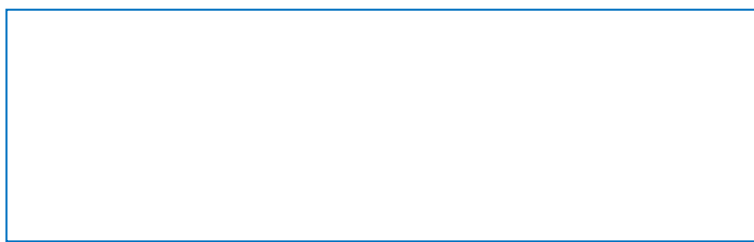
Con el fin de optimizar la síntesis del compuesto deuterado **11**, previamente, se ensayó la síntesis del tireostático modelo **2** conforme al proceso siguiente (Esquema I.16):



Esquema I.16. Síntesis del tireostático modelo **2**.

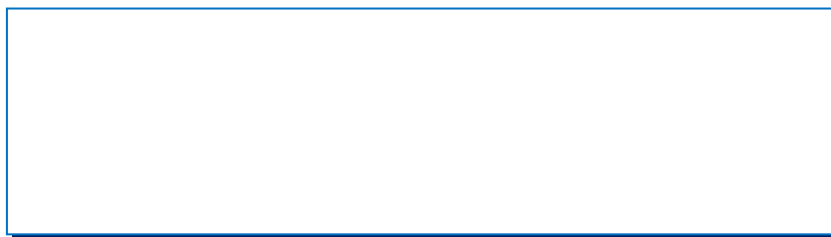
El proceso tiene lugar introduciendo un grupo metilo adicional mediante tratamiento del compuesto dicarbonílico **21** con yoduro de metilo en medio básico. La posterior condensación de **24** con tiourea deberá proporcionar el tireostático **2** deseado.

En efecto, el tratamiento de **21** con NaH y *n*-BuLi a baja temperatura condujo al dianión **23** (Esquema I.17).



Esquema I.17. Formación del dianión **23**.

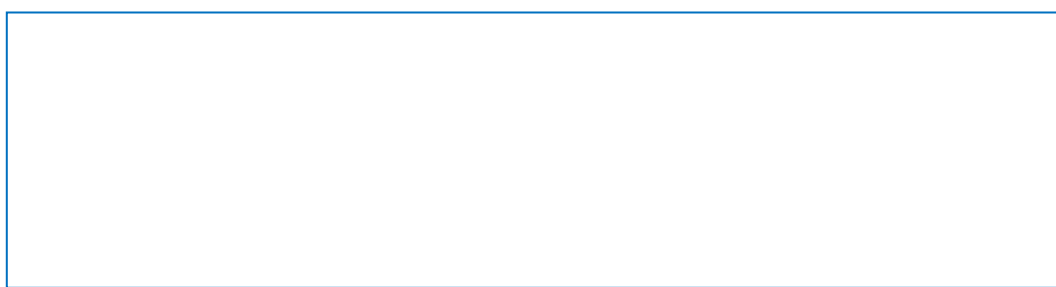
El posterior tratamiento del dianión **23** con yoduro de metilo generó el compuesto **24** con un rendimiento del 85% (Esquema I.18).



Esquema I.18. Síntesis del derivado metilado **24**.

Los datos espectroscópicos de **24** coinciden con los descritos en bibliografía.¹⁷

La posterior condensación de **24** con tiourea en medio básico condujo al tireostático deseado **2** con un rendimiento del 82% (Esquema I.19).



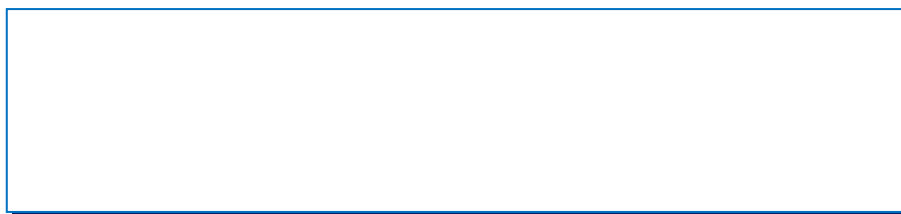
Esquema I.19. Síntesis del tireostático modelo **2** por reacción del derivado metilado **24** con tiourea.

En el espectro de ¹H NMR del compuesto **2** se observa un triplete a 1.08 ppm asignable al grupo metilo sobre C-8 y un cuadruplete a 2.35 ppm correspondiente al metileno C-7. El protón olefínico sobre C-5 resuena como un singlete a 5.65 ppm. Los hidrógenos sobre heteroátomo resuenan como un singlete ancho centrado a 12.21 ppm. En el espectro de ¹³C NMR se observa la señal del metilo sobre C-8 a 12.0 ppm. A 25.1 ppm aparece la señal asignable a C-7. En la región de los carbonos olefínicos resuenan C-5 y C-6 a 102.5 y a 176.4 ppm, respectivamente. Además, C-4 aparece a 158.6 ppm y C-2 resuena a 161.6 ppm. Finalmente, en el espectro de masas de alta resolución (ionización química negativa) el ion [M-H]⁻ aparece a m/z = 155.0349. Confirmando la fórmula molecular C₆H₈N₂OS propia del compuesto **2**.

Concluida la síntesis del tireostático modelo **2**, se procedió a la obtención del derivado deuterado **11**.

¹⁷Herbert O. House, Marvin B. DeTar, Ronald F. Sieloff, and Don VanDerveer, *Journal of Organic Chemistry*, **1980**, *45*, 3545-3549.

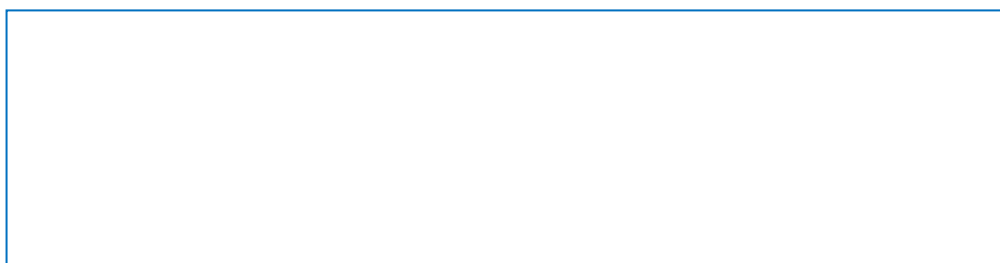
El tratamiento de **21** con CD_3I en medio básico y a baja temperatura, condujo al compuesto β -dicarbonílico **22**, marcado con tres átomos de deuterio, con un rendimiento del 81% (Esquema I.20).



Esquema I.20. Síntesis del derivado metildeuterado **22**.

En el espectro de ^1H NMR de **22**, a 1.30 y 4.22 ppm, aparecen, respectivamente, el triplete y el cuadruplete propios del grupo CH_2CH_3 del éster etílico. A 3.45 ppm aparece el singlete correspondiente a los dos hidrógenos del metileno C-2 y a 2.57 ppm resuenan los dos hidrógenos del metileno C-4 como un singlete ancho. Este hecho, unido a que la señal del metilo C-5 no aparece en el espectro de ^1H NMR de **22**, confirma que ésta posición se encuentra totalmente deuterada. En el espectro de ^{13}C NMR se observan las señales de los carbonos carbonílicos C-3 y C-1 a 203.4 y a 167.3 ppm, respectivamente. La señal del carbono C-2 aparece a 49.0 ppm y la de C-4 a 36.1 ppm. Las señales de los carbonos C-1' y C-2', propios del grupo éster etílico, resuenan a 61.3 y 14.1 ppm, respectivamente. La señal del carbono unido a deuterio, C-5, no se observa debido a los efectos indicados anteriormente. Finalmente, en el espectro de masas de alta resolución (ionización química negativa) el ion $[\text{M}-\text{H}]^-$ aparece a $m/z = 146.0916$, confirmando la fórmula molecular $\text{C}_7\text{H}_9\text{D}_3\text{O}_3$ propia del compuesto **22**.

La condensación posterior de **22** con tiourea, en medio básico, condujo al tireostático deuterado deseado **11** con un rendimiento del 85% (Esquema I.21).

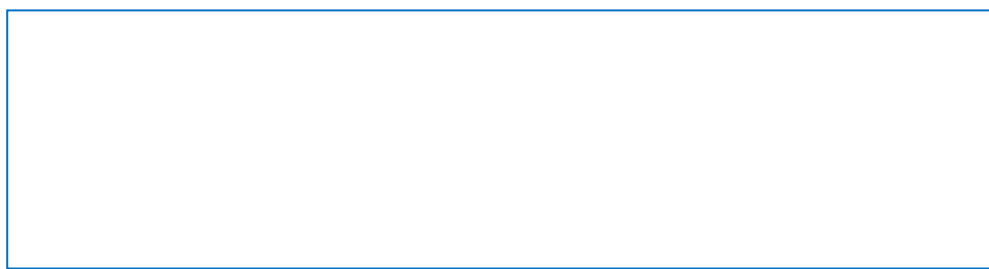


Esquema I.21. Síntesis del derivado deuterado **11** por reacción del derivado metildeuterado **22** con tiourea.

En el espectro de ^1H NMR de **11** los protones del metileno C-7 resuenan a 2.34 ppm como un singlete, sugiriendo que el metilo C-8 no se encuentra unido a átomos de hidrógeno. El protón olefínico C-5 resuena como un singlete a 5.66 ppm. No se observan señales correspondientes a los hidrógenos sobre C-8, lo que confirma que esta posición se encuentra totalmente deuterada. En el espectro de ^{13}C NMR se observa la señal de C-2 a 176.4 ppm y la de C-4 a 161.6 ppm. En la región de los carbonos olefínicos resuenan C-5 y C-6 a 102.5 y 158.6 ppm, respectivamente. Por último, C-7 aparece a 24.9 ppm. En el espectro de masas de alta resolución de **11** (ionización química negativa), el ion $[\text{M-H}]^-$ aparece a $m/z = 158.0468$, indicando una fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_5\text{D}_3\text{N}_2\text{OS}$ para el derivado trideuterado **11**.

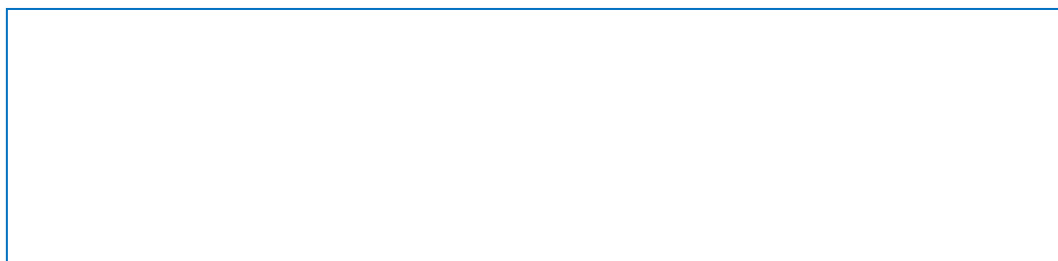
I.3.3. SÍNTESIS DEL DERIVADO DEUTERADO **12** Y DEL TIREOSTÁTICO MODELO **3**

La síntesis del derivado deuterado **12** se planificó conforme al siguiente proceso sintético (Esquema I.22):



Esquema I.22. Síntesis del derivado deuterado **12**.

La síntesis del compuesto deuterado **12** se optimizó conforme al siguiente proceso de obtención del tireostático modelo **3** (Esquema I.23):

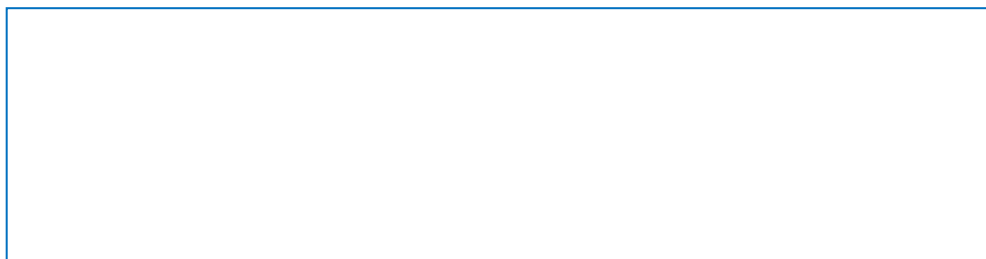


Esquema I.23. Síntesis del tireostático modelo **3**.

En primer lugar, se realizó la síntesis de **27** mediante condensación, en medio

básico, de **21** con MeI. La condensación posterior de **27** con tiourea deberá proporcionar el tireostático **3** deseado.

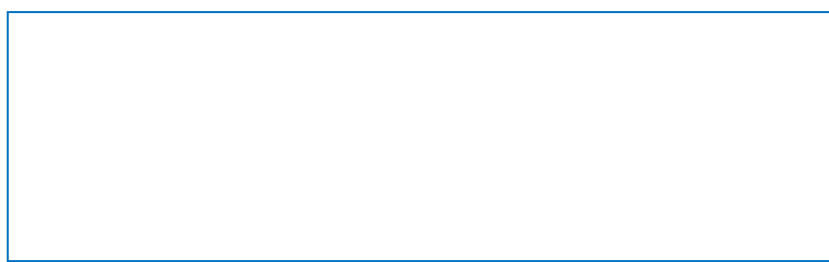
En efecto, el tratamiento de **21** con NaH, a baja temperatura, condujo al anión **26**. El posterior ataque electrofílico con MeI, proporcionó el derivado metilado **27** con un rendimiento del 81% (Esquema I.24).



Esquema I.24. Síntesis del derivado metilado **27**.

Los datos espectroscópicos de **27** coinciden con los descritos en bibliografía.¹⁸

La condensación de **27** con tiourea en medio básico proporcionó el tireostático deseado **3** con un rendimiento del 80% (Esquema I.25).



Esquema I.25. Síntesis del tireostático modelo **3** por reacción del derivado metilado **27** con tiourea.

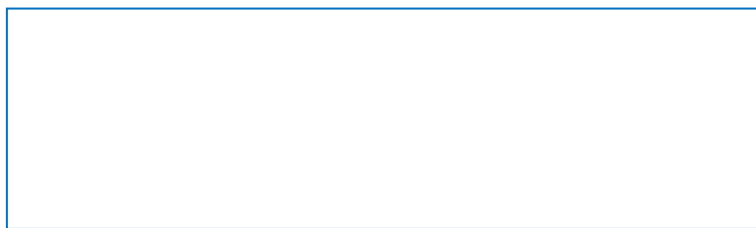
En el espectro de ¹H NMR del compuesto **3** se observan dos singletes a 1.72 y a 2.07 ppm asignables a los grupos metilo C-7 y C-8, respectivamente. Los hidrógenos sobre heteroátomo N-1 y N-3 resuenan como un singlete a 12.07 y a 12.23 ppm, respectivamente. En el espectro de ¹³C NMR se observa la señal del metilo C-8 a 10.1 ppm. A 16.4 ppm aparece la señal asignable a C-7. Los carbonos olefínicos C-5 y C-6 resuenan a 110.6 y a 148.6 ppm, respectivamente. Además, C-2 aparece a 174.1 ppm y C-4 resuena a 162.1 ppm. Finalmente, en el espectro de masas de alta resolución

¹⁸ J. Elaridi, A. Thaqi, A. Prosser, W.R. Jackson, A.J. Robinson, *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, *16*, 1309-1319.

(ionización química negativa) el ion $[M-H]^-$ aparece a $m/z = 155.0299$ confirmando la fórmula molecular $C_6H_8N_2OS$ propia del compuesto **3**.

Posteriormente se abordó la síntesis del derivado deuterado **12**.

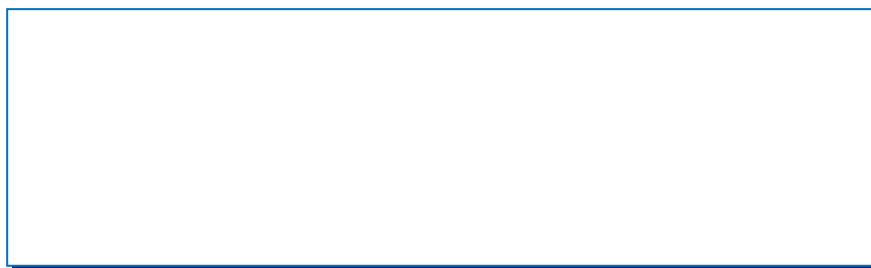
En primer lugar, el tratamiento de **21** con CD_3I en medio básico, a baja temperatura, condujo al compuesto β -dicarbonílico **25**, marcado con tres átomos de deuterio, con un rendimiento del 79% (Esquema I.26).



Esquema I.26. Síntesis del derivado metildeuterado **25**.

En el espectro de 1H NMR de **25** se observa a 1.16 y 4.08 ppm el triplete y elcuadruplete correspondientes a los protones unidos a C-2' y a C-1', respectivamente, del grupo CH_2CH_3 del éster etílico. Centrado a 2.12 ppm aparece el singlete de la α -metil cetona (H-4), mientras que a 3.38ppm resuena el protón de C-2 como un singlete, confirmando que el carbono C-3' se encuentra unido a tres átomos de deuterio. En el espectro de ^{13}C NMR se observa la señal del metilo C-4 a 28.3 ppm. A 52.2 ppm aparece la señal asignable a C-2. Los carbonos C-2' y C-1' del grupo éster etílico, resuenan a 13.9 y a 61.1 ppm, respectivamente. Además, la señal de los carbonos carbonílicos C-1 y C-3 aparecen a 170.4 y a 230.5 ppm, respectivamente. Finalmente, en el espectro de masas de alta resolución (ionización química negativa) el ion $[M-H]^-$ aparece a $m/z = 146.0969$, confirmando la fórmula molecular $C_7H_9D_3O_3$ propia del compuesto **25**.

Por último, la condensación de **25** con tiourea en medio básico condujo al tireostático deuterado deseado **13** con un rendimiento del 80% (Esquema I.27).

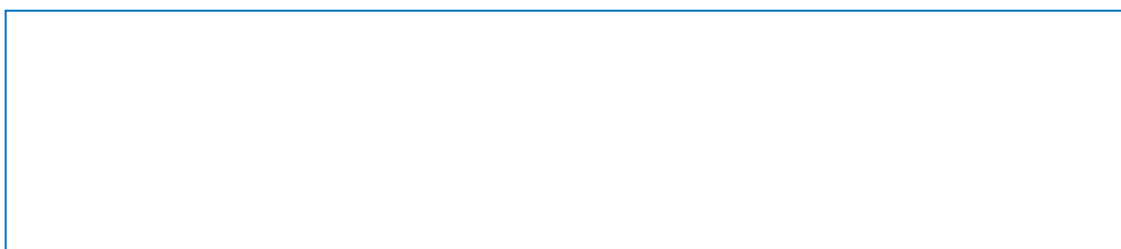


Esquema I.27. Síntesis del tireostático deuterado **12** por reacción del derivado **25** con tiourea.

En el espectro de ^1H NMR de la tiopirimidinona deuterada **12** se observa un singlete a 2.06 ppm asignable al grupo metilo sobre C-6. Los hidrógenos sobre heteroátomo N-1 y N-3 resuenan como un singlete a 12.06 y 12.21 ppm, respectivamente. En el espectro de ^{13}C NMR se observa la señal del metilo sobre C-6 a 16.4 ppm. En la región de los carbonos olefínicos resuenan C-5 y C-6 a 110.5 y 148.7 ppm, respectivamente. Además, C-2 aparece a 174.1 ppm y C-4 resuena a 162.1 ppm. Finalmente, en el espectro de masas de alta resolución (ionización química negativa) el ion $[\text{M}-\text{H}]^-$ aparece a $m/z = 158.0435$, confirmando la fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_5\text{D}_3\text{N}_2\text{OS}$ propia del compuesto deuterado **12**.

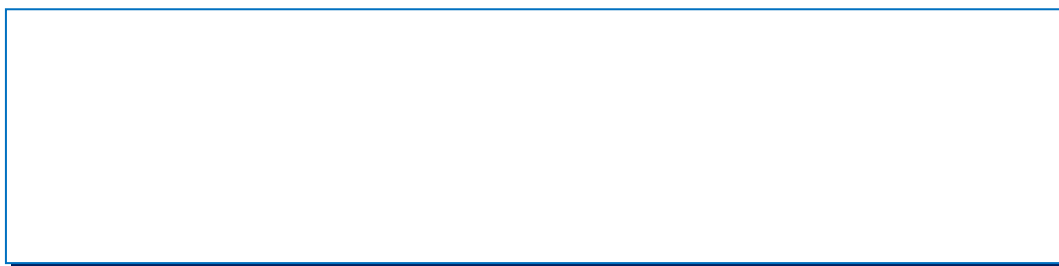
I.3.4. SÍNTESIS DEL DERIVADO DEUTERADO **13** Y DEL TIREOSTÁTICO MODELO **4**

El proceso de síntesis propuesto para la obtención del compuesto deuterado **13** es el siguiente (Esquema I.28):



Esquema I.28. Síntesis del derivado deuterado **13**.

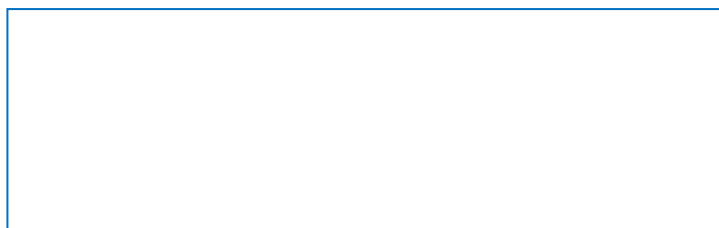
La obtención del compuesto deuterado **13** fue optimizada, previamente, mediante la síntesis del tireostático modelo **4** siguiente (Esquema I.29):



Esquema I.29. Síntesis del tireostático modelo **4**.

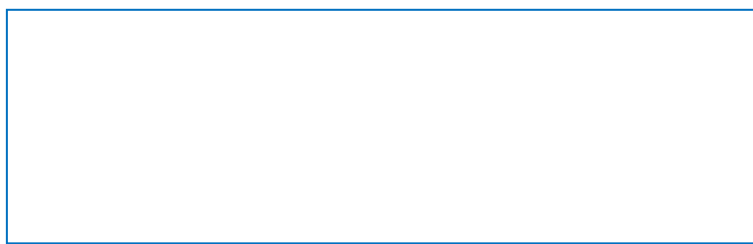
Inicialmente, se introduce un grupo etilo adicional mediante tratamiento del compuesto dicarbonílico **21** con yoduro de etilo en medio básico. La posterior condensación de **29** con tiourea deberá proporcionar el tireostático **4** deseado.

En efecto, el tratamiento de **21** con NaH y *n*-BuLi a baja temperatura condujo al dianión **23** (Esquema I.30).



Esquema I.30. Formación del dianión **23**.

El posterior tratamiento del dianión **23** con yoduro de etilo a la posición menos impedida (y más reactiva) proporcionó el compuesto deseado con un rendimiento del 81% (Esquema I.31).

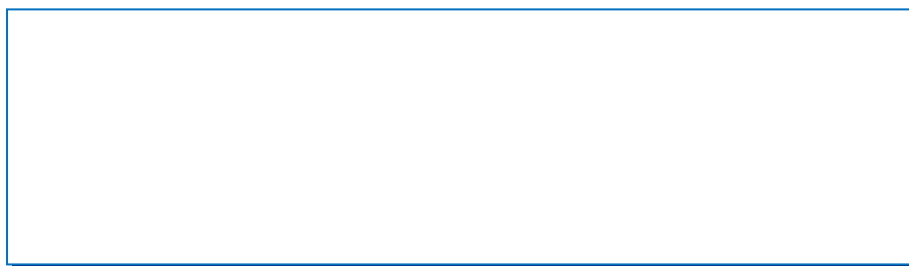


Esquema I.31. Síntesis del derivado etilado **29**.

Los datos espectroscópicos de **29** coinciden con los descritos en bibliografía.¹⁹

La posterior condensación de **29** con tiourea en medio básico condujo al tireostático deseado **4** con un rendimiento del 79% (Esquema I.32).

¹⁹ W. Wierenga and H. Skulnick, *Journal of Organic Chemistry*, **1979**, *44*, 310-311.

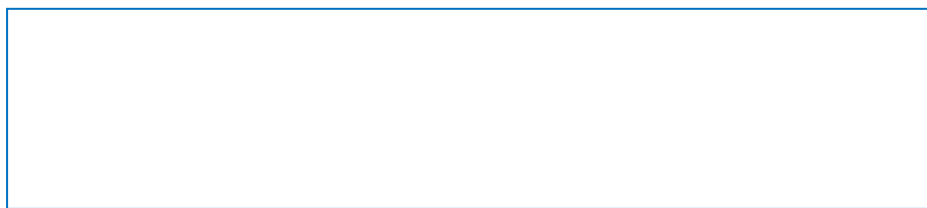


Esquema I.32. Síntesis del tireostático modelo **4** por reacción del derivado**29** con tiourea.

Los datos espectroscópicos de**4** coinciden con los descritos en bibliografía.²⁰

Una vez conseguida la síntesis del tireostático modelo **4** se procedió a la obtención del derivado deuterado**13**.

Siguiendo el procedimiento empleado para la síntesis del tireostático modelo **4**, se trató el compuesto**21** con $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{I}$ en medio básico y a baja temperatura, obteniéndose el compuesto β -dicarbonílico**28**, marcado con cinco átomos de deuterio, con un rendimiento del 78% (Esquema I.33).



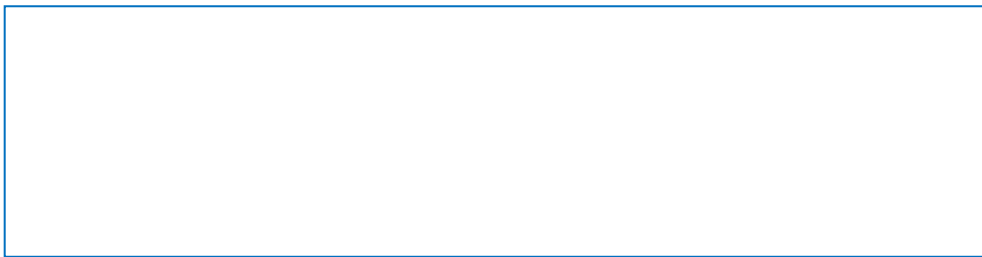
Esquema I.33. Síntesis del derivado etildeuterado**28**.

En el espectro de ^1H NMR de **28**, a 1.26 y 4.17 ppm aparecen, respectivamente, el triplete y el cuadruplete propios del grupo CH_2CH_3 del éster etílico. A 3.40 ppm aparece el singlete correspondiente a los dos hidrógenos del metileno C-2 y a 2.48 ppm resuenan los dos hidrógenos del metileno C-4 como un singlete ancho, confirmando la presencia de dos átomos de deuterio sobre C-5. Como cabía esperar, la señal del metilo C-6no aparece en el espectro de ^1H NMR de **28**, confirmando que ésta posición también se encuentra totalmente deuterada. En el espectro de ^{13}C RMN se observan las señales de los carbonos carbonílicos C-3 y C-1 a 202.9 y a 167.2 ppm, respectivamente. La señal del carbono C-2 aparece a 49.3 ppm y la de C-4 a 44.6 ppm. C-1' resuena a 61.3 ppm y C-2' a 14.1 ppm. Los carbonos unidos a deuterio, C-5 y C-6, no se observan debido a

²⁰ K.P. Bhabak, *Chemistry European Journal*, **2010**, *16*, 1175-1185.

los efectos indicados anteriormente. Finalmente, en el espectro de masas de alta resolución (ionización química negativa) el ion $[M-H]^-$ aparece a $m/z = 162.1249$, confirmando la fórmula molecular $C_8H_9D_5O_3$ propia del compuesto **28**.

La condensación posterior de **28** con tiourea, en medio básico, condujo al tireostático deuterado deseado **13** con un rendimiento del 85% (Esquema I.34).

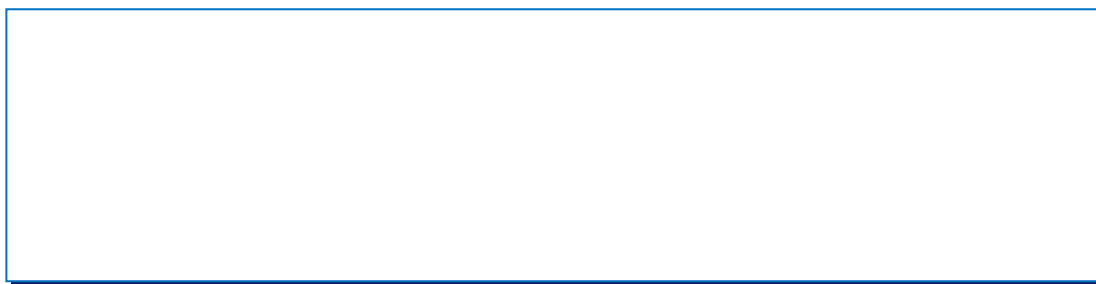


Esquema I.34. Síntesis del derivado deuterado **13** por reacción del derivado etildeuterado **28** con tiourea.

En el espectro de 1H NMR de **13**, los protones del metileno C-7 resuenan a 2.27 ppm como un singlete, sugiriendo que el metileno C-8 no se encuentra unido a átomos de hidrógeno. El protón olefínico C-5 resuena como un singlete a 5.63 ppm. En cuanto a las señales de los hidrógenos sobre C-8 y C-9 (que aparecen como un sextuplete y un triplete a 1.55 y 1.90 ppm, respectivamente, en el isotópomo no deuterado **4**), no se observan en el caso de **13**, confirmando que estas posiciones se encuentran totalmente deuteradas. En el espectro de ^{13}C NMR se observa un metileno a 33.3 ppm correspondiente a C-7. En la región de los carbonos olefínicos resuenan C-5 y C-6 a 103.3 y 158.2 ppm, respectivamente. Además, se observa la presencia de los carbonos C-2 y C-4 a 176.4 y 157.2 ppm, respectivamente. Finalmente, en el espectro de masas de alta resolución de **13** (ionización química negativa), el ion $[M-H]^-$ aparece a $m/z = 174.0711$, indicando una fórmula molecular $C_7H_5D_5N_2OS$ para el derivado pentadeuterado **13**.

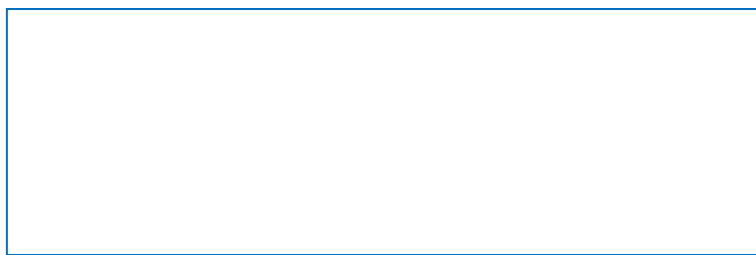
I.3.5. SÍNTESIS DEL DERIVADO DEUTERADO **14** Y DEL TIREOSTÁTICO MODELO **5**

Para la obtención del derivado deuterado **14** se propuso el siguiente proceso sintético (Esquema I.35).



Esquema I.35. Preparación del derivado deuterado **14**.

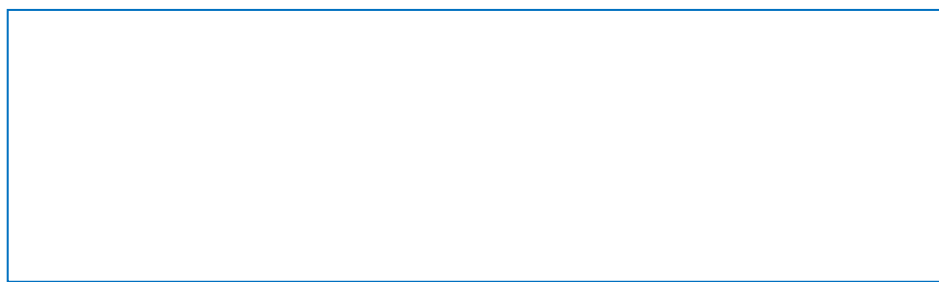
Con el fin de optimizar la síntesis del compuesto deuterado **14** se tomó como patrón el siguiente proceso de síntesis del tireostático modelo **5** (Esquema I.36).



Esquema I.36. Síntesis del tireostático modelo **5**.

El proceso consiste en la condensación del compuesto β -ceto-éster **33** con tiourea, proporcionando el tireostático modelo **5**.

En efecto, la condensación de **33** con tiourea en medio básico proporcionó el producto deseado **5** con un rendimiento del 88% (Esquema I.37).



Esquema I.37. Síntesis del tireostático modelo **5** por reacción del compuesto β -ceto-éster **33** con tiourea.

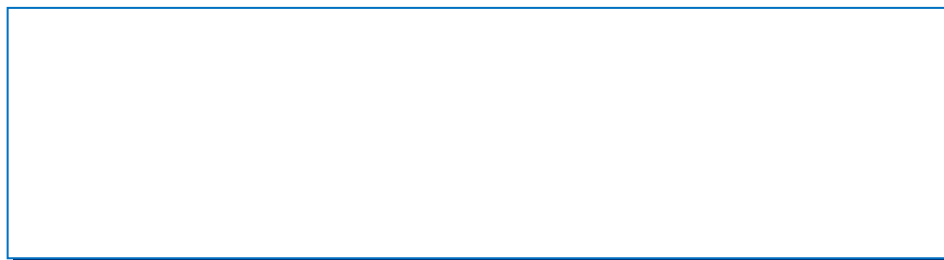
Los datos espectroscópicos de **5** coinciden con los descritos en bibliografía.²¹

Una vez obtenido el tireostático modelo **5**, conforme al proceso anterior, se

²¹ H.I. Skulnick, *Journal of Medical Chemistry*, **1986**, 29, 1499-1504.

procedió a la síntesis del derivado deuterado **14**.

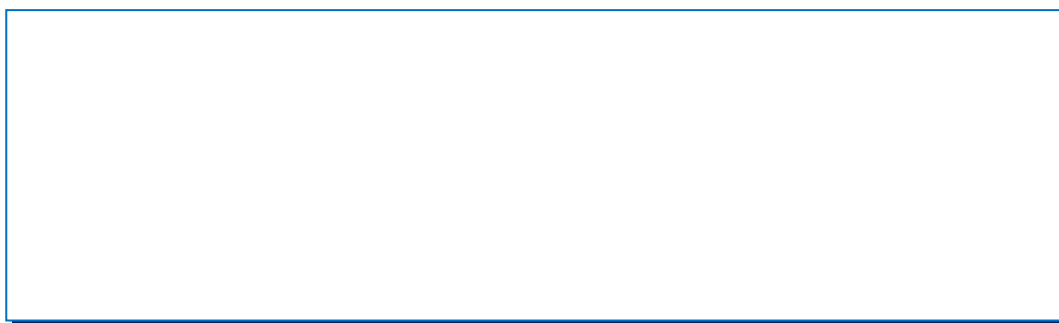
En primer lugar se llevó a cabo la síntesis del derivado deuterado **32**, análogo al isotópomo no deuterado **33**. Para ello, se trató benceno deuterado (**30**) con el cloruro de ácido **31**, mediante acilación tipo Friedel-Crafts catalizada con AlCl_3 ; esto condujo a la formación del compuesto β -dicarbonílico **32**, marcado con cinco átomos de deuterio, con un rendimiento del 75% (Esquema I.38).



Esquema I.38. Síntesis del derivado deuterado **32**.

En el espectro de ^1H NMR de **32** se observa un singlete a 3.75 ppm asignable al grupo metoxilo del éster metílico y a 4,02 ppm el singlete del grupo metileno situado entre los dos grupos carbonilo (H-8). En su espectro de ^{13}C NMR aparece la señal del carbono metilénico (C-8) a 45.7 ppm, la del metilo del éster a 52.5 ppm y a 128.1 ppm el carbono cuaternario C-6. Finalmente, a 167.9 y 192.3 ppm resuenan los carbonos carbonílicos del éster y la fenil-cetona respectivamente. Las señales de los carbonos aromáticos no aparecen por los fenómenos citados anteriormente. En el espectro de masas de alta resolución de **32** (ionización química negativa), el ion $[\text{M}-\text{H}]^-$ aparece a $m/z = 182.0953$, indicando una fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{D}_5\text{O}_3$ para el derivado pentadeuterado **32**.

Al igual que se ha realizado para la síntesis del tireostático modelo **5**, la posterior condensación de **32** con tiourea, en medio básico, condujo al tireostático deuterado **14**, con un rendimiento del 85% (Esquema I.39).

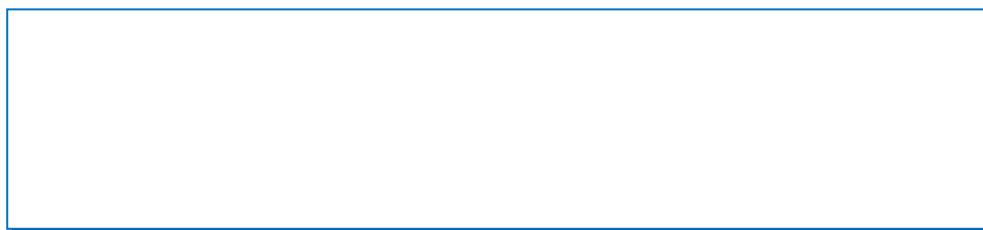


Esquema I.39. Síntesis del tireostático deuterado **14** por reacción del compuesto β -dicarbonílico **32**, marcado con cinco átomos de deuterio, con tiourea.

En el espectro de ^1H NMR se observa el singlete del protón olefínico (H-5) a 5.80 ppm, confirmando la formación del anillo de tiopirimidinona de **14**. En el espectro de ^{13}C NMR aparece una señal a 110.2 ppm, correspondiente al carbono olefínico C-5 y otra a 170.8 ppm, correspondiente al C-6. En la región aromática del espectro se observa un grupo complejo de señales atribuido a los carbonos aromáticos deuterados. Finalmente, a 182.3 y a 162.2 ppm resuenan los carbonos C-2 y C-4, respectivamente. En el espectro de masas de alta resolución de **14** (ionización química negativa), el ion $[\text{M}-\text{H}]^-$ aparece a $m/z = 208.0591$, indicando una fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{D}_5\text{N}_2\text{O}$ para el derivado deuterado **14**.

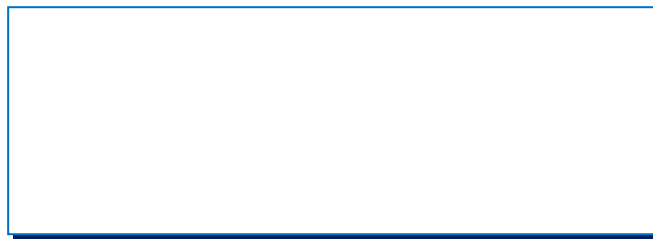
I.3.6. SÍNTESIS DEL DERIVADO DEUTERADO **15** Y DEL TIREOSTÁTICO MODELO **6**

El proceso tomado como modelo para la síntesis del compuesto deuterado **15** se muestra a continuación (Esquema I.40).



Esquema I.40. Síntesis del derivado deuterado **15**.

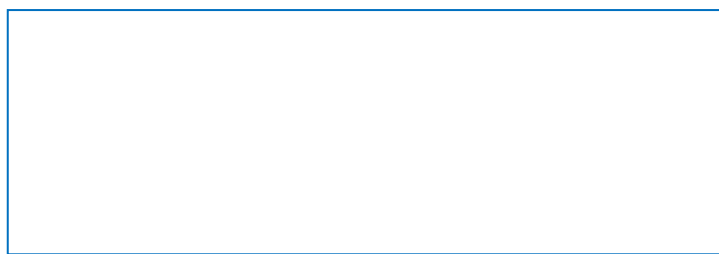
Esta síntesis fue optimizada ensayando, previamente, la obtención del tireostático modelo **6** conforme al siguiente proceso (Esquema I.41).



Esquema I.41. Síntesis del tireostático modelo **6**.

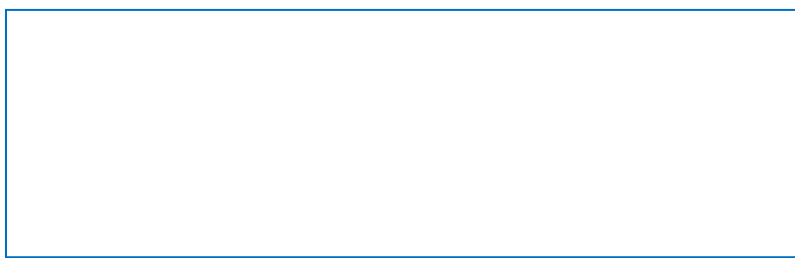
En un primer paso, se parte de *N*-metilimidazol (**36**) y se hace reaccionar con cloroformiato de etilo y trietilamina a baja temperatura. Su tratamiento posterior con S en polvo, deberá proporcionar el tireostático **6** deseado.

En efecto, el tratamiento sucesivo de **36** con cloroformiato de etilo y trietilamina, a baja temperatura, condujo al carbeno**37**(Esquema I.42).



Esquema I.42. Formación del carbeno**37**.

El posterior ataque electrofílico con azufre proporcionó el tireostático **6** con un rendimiento del 70% (Esquema I.43).



Esquema I.43. Síntesis del tireostático modelo **6**.

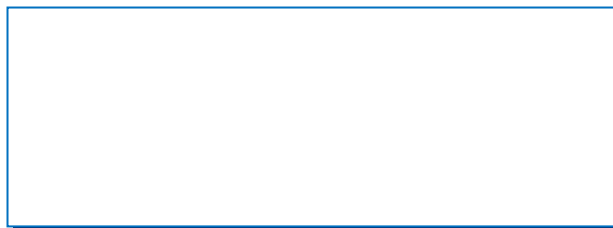
Los datos espectroscópicos de **6** coinciden con los descritos en bibliografía.²²

A continuación se procedió a realizar la síntesis del derivado deuterado **15**.

La síntesis del derivado deuterado **15** se inicia con la obtención de *N*-metilimidazoltrideuterado (**35**). Para ello, se tratóimidazol (**34**) con yoduro de metilo

²²Debasis Das, Gouriprasanna Roy, and GovindasamyMugesh, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 7313–7317.

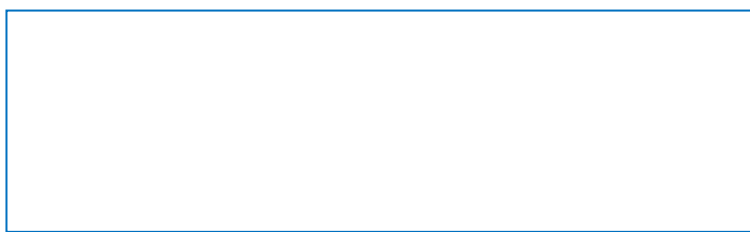
trideuterado (CD_3I) en medio básico y a baja temperatura, obteniéndose el compuesto **35**, marcado con tres átomos de deuterio, con un rendimiento del 89%. (Esquema I.44).



Esquema I.44. Síntesis de *N*-metilimidazoltrideuterado (**35**).

En el espectro de ^1H NMR de **35** se observa un singlete a 7.80 ppm correspondiente al hidrógeno sobre C-1. Los protones olefínicos sobre C-2 y C-3 resuenan como un doblete a 6.77 y a 7.13 ppm, respectivamente. La señal del hidrógeno sobre el nitrógeno presente en el compuesto **34**, no se observa en el compuesto **35**, lo que confirma que esta posición se encuentra unida a una especie totalmente deuterada en dicho compuesto (**35**). En el espectro de ^{13}C NMR se observa la señal de C-1 a 137.8 ppm. En la región de los carbonos olefínicos resuenan C-2 y C-3 a 127.5 y 120.7 ppm, respectivamente. Finalmente, en el espectro de masas de alta resolución de **35** (ionización química negativa), el ion $[\text{M}-\text{H}]^-$ aparece a $m/z = 84.0735$, indicando una fórmula molecular $\text{C}_4\text{H}_3\text{D}_3\text{N}_2$ para el compuesto trideuterado **35**.

El tratamiento posterior de **35** con cloroformiato de etilo y NEt_3 , a baja temperatura, y **S** en polvo proporcionó el tireostático deuterado deseado **15** con un rendimiento del 72%. (Esquema I.45).



Esquema I.45. Síntesis del derivado deuterado **15**.

En el espectro de ^1H NMR del compuesto deuterado **15** se observa un triplete a 1.34 ppm correspondiente a los hidrógenos del metilo C-5'. A 4.39 ppm resuenan los dos hidrógenos del metileno C-4' como un cuadruplete. Los protones olefínicos sobre C-4 y C-5 resuenan como un doblete a 6.65 y a 7.12 ppm, respectivamente. En cuanto a la señal de los hidrógenos sobre el metilo C-1' (que aparecen como un singlete en el

isotópomo no deuterado **6**), no se observan en el caso de **15**, confirmando que ésta posición se encuentra totalmente deuterada. En el espectro de ^{13}C NMR se observa la señal del metilo C-5' a 14.1 ppm y la del metileno C-4' a 64.4 ppm. En la región de los carbonos olefínicos resuenan C-4 y C-5 a 114.4 y 123.5 ppm, respectivamente. Las señales de los carbonos cuaternarios C-2 y C-2' aparecen a 176.5 y a 155.8 ppm, respectivamente. Finalmente, en el espectro de masas de alta resolución de **15** (ionización química negativa), el ion $[\text{M}-\text{H}]^-$ aparece a $m/z = 188.0680$, indicando una fórmula molecular $\text{C}_7\text{H}_7\text{D}_3\text{N}_2\text{OS}$ para el derivado trideuterado **15**.

I.3.8. CROMATOGRAMAS Y ESPECTROS DE MASAS DE LOS DERIVADOS DEUTERADOS **10**, **11**, **12,13**, **14** Y **15** Y DE LOS TIREOSTÁTICOS MODELO **1**, **2,3**, **4**, **5** Y **6**

En las figuras siguientes pueden verse los cromatogramas del ión extraído (EIC) y el espectro de masas de cada uno de los compuestos obtenidos mediante el método de HPLC-ESI-TOF descrito.

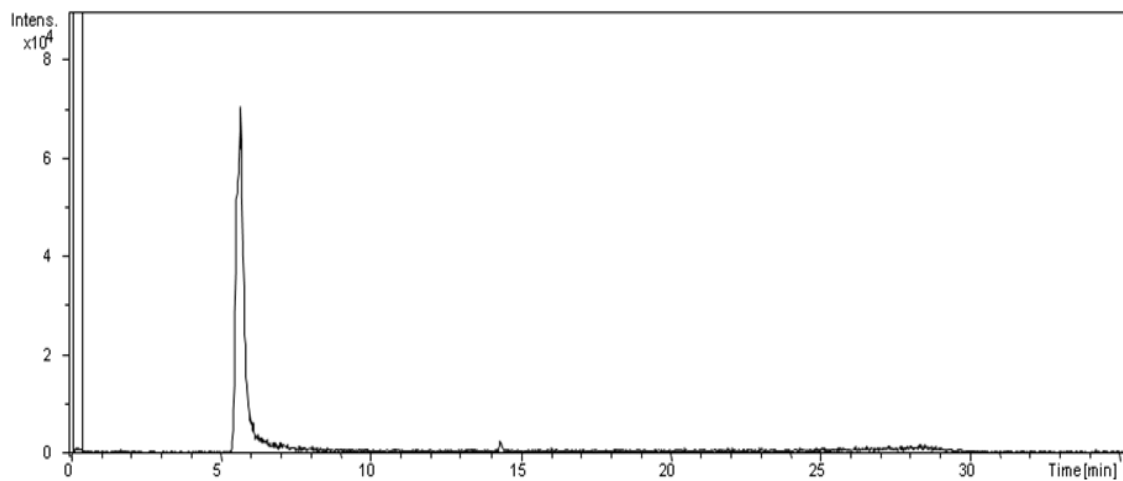


Figura I.1. Cromatograma del ión extraído para el derivado deuterado **10**.

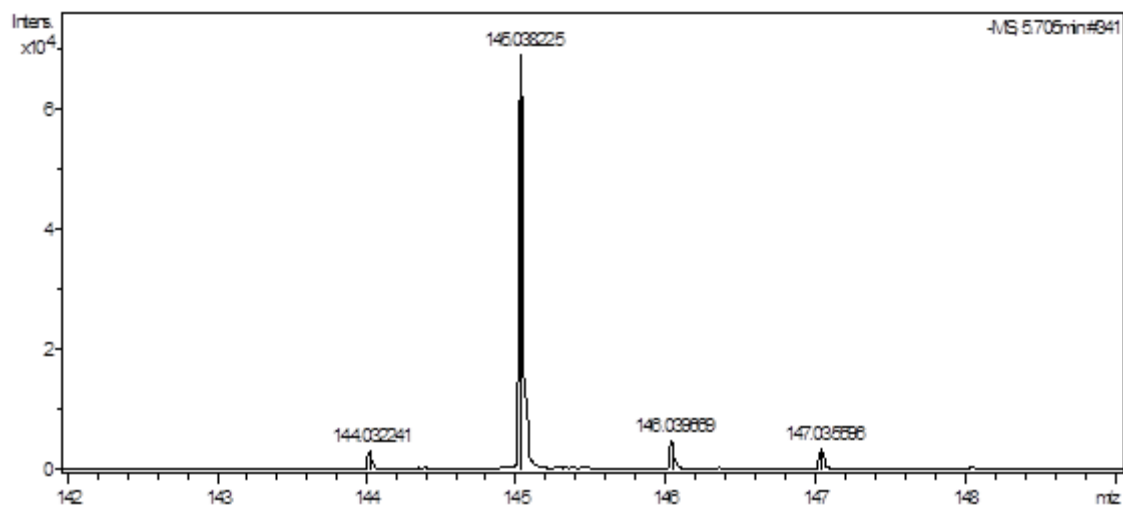


Figura I.2. Espectro de masas del derivado deuterado **10**.

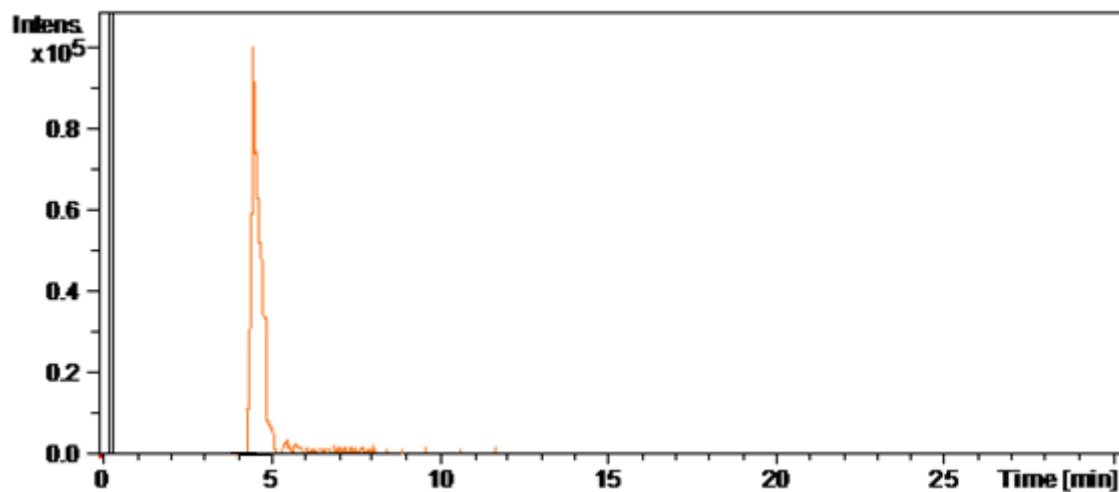


Figura I.3. Cromatograma del ión extraído para el tireostático modelo 2.

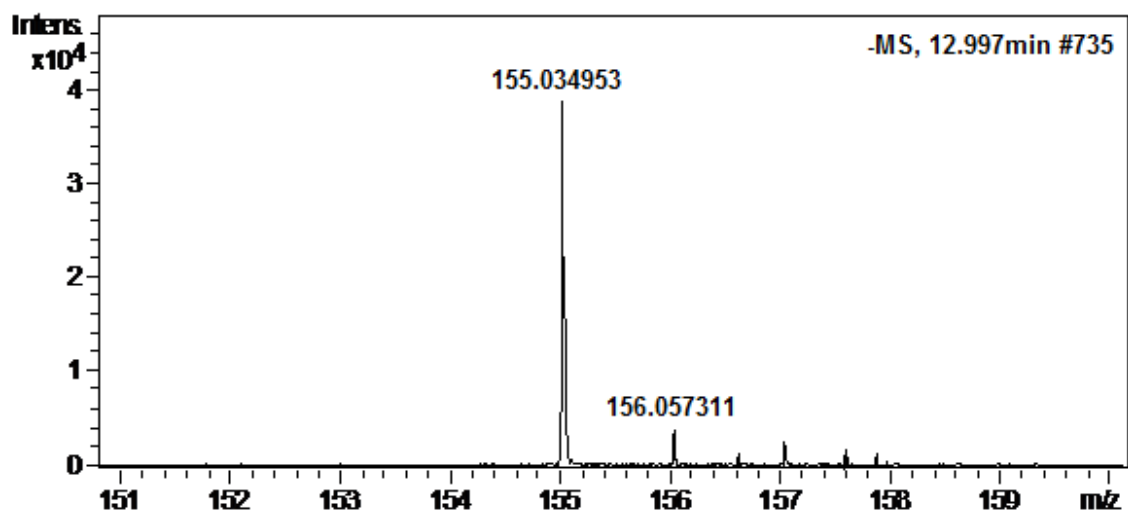


Figura I.4. Espectro de masas del tireostático modelo 2.

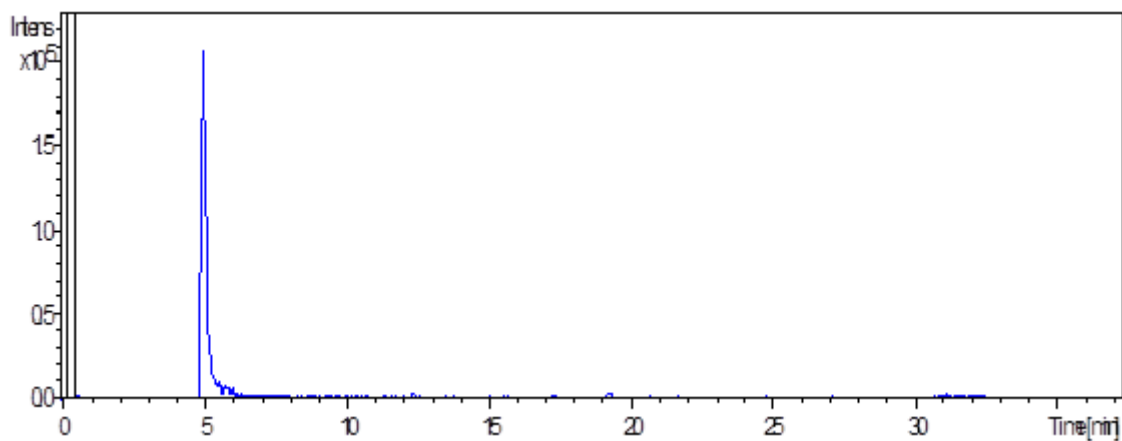


Figura I.5. Cromatograma del ión extraído para el derivado deuterado 11.

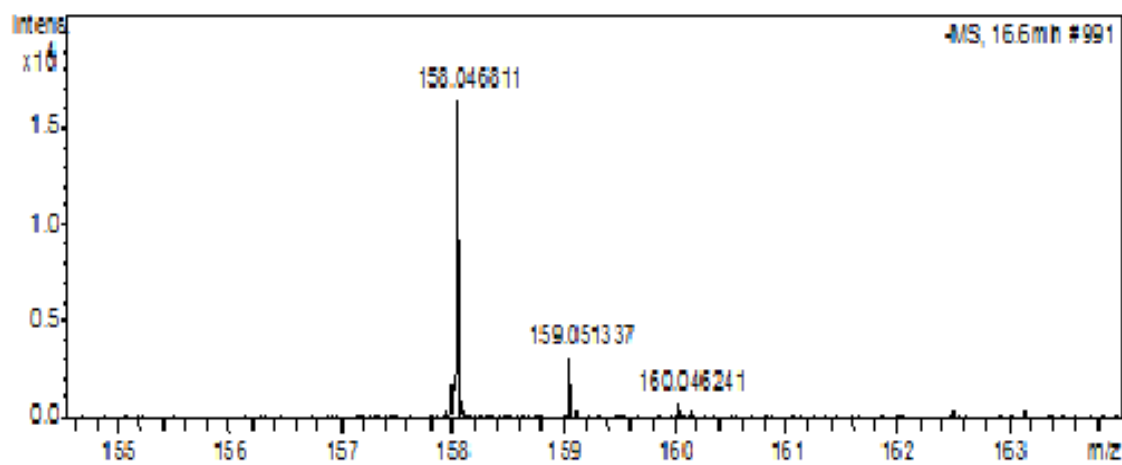


Figura I.6. Espectro de masas del derivado deuterado 11.

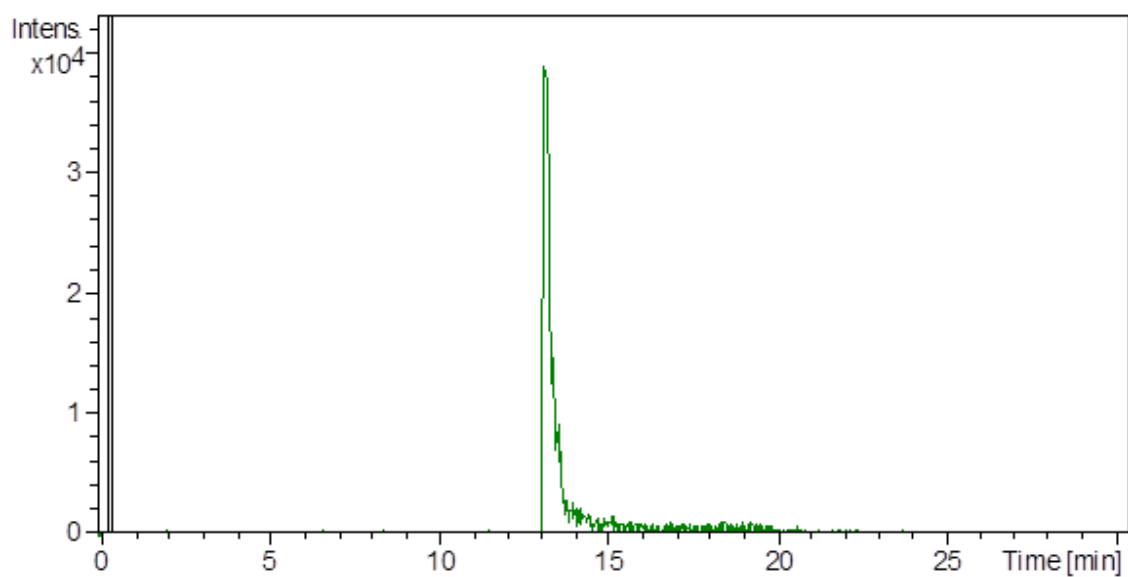


Figura I.7. Cromatograma del ión extraído para el tireostático modelo 3.

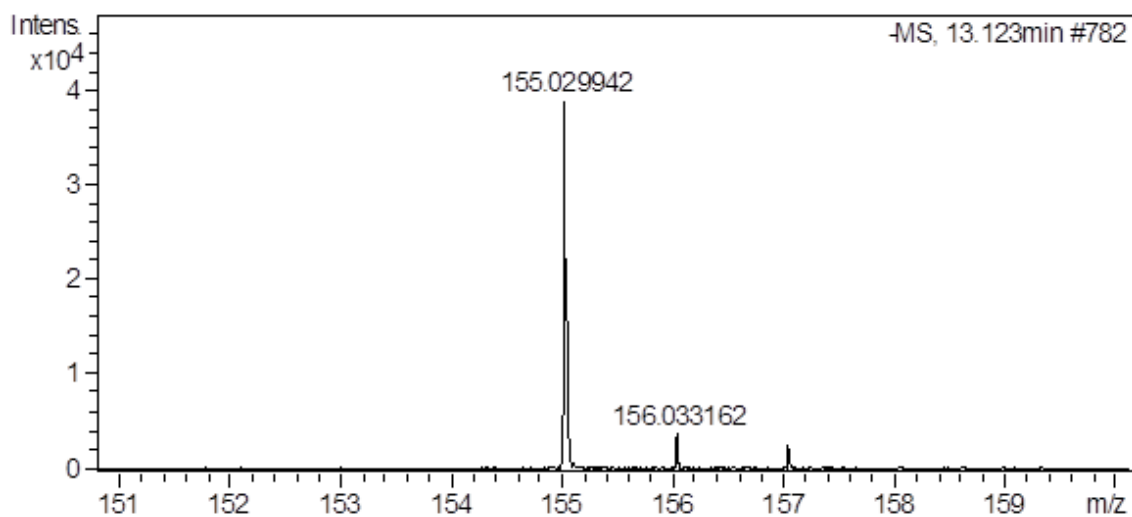


Figura I.8. Espectro de masas del tireostático modelo 3.

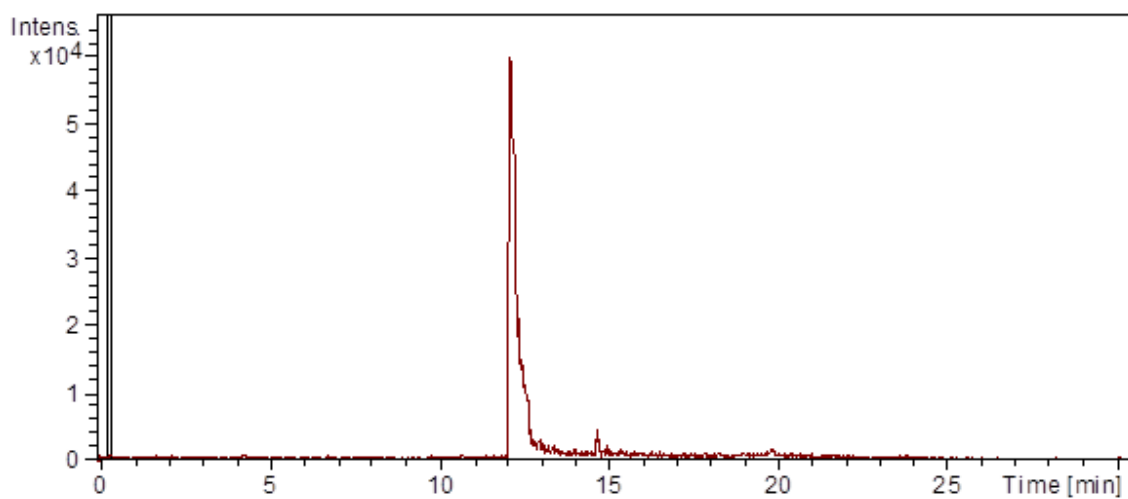


Figura I.9. Cromatograma del ión extraído para el derivado deuterado **12**.

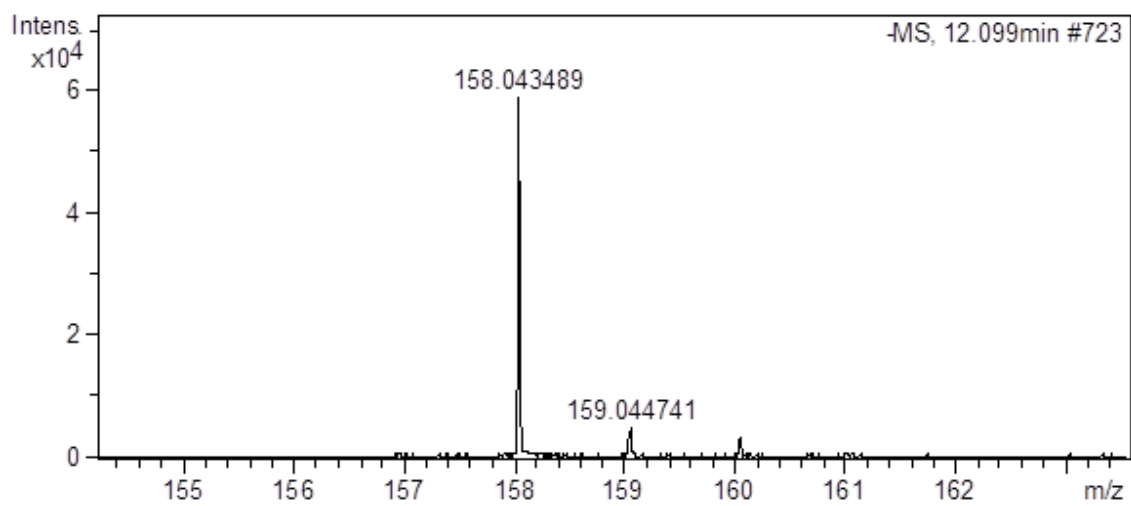


Figura I.10. Espectro de masas del derivado deuterado **12**.

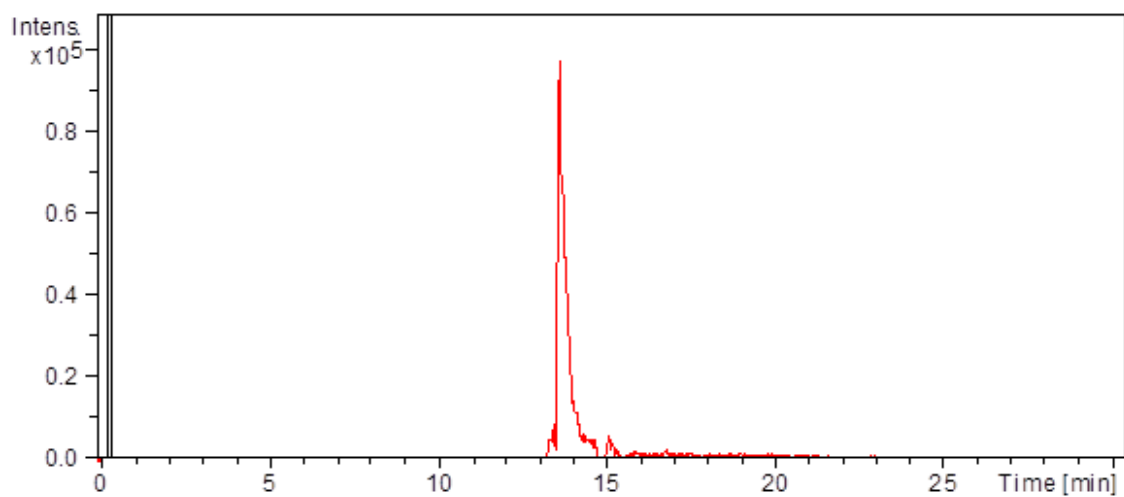


Figura I.11. Cromatograma del ión extraído para el tireostático modelo 4.

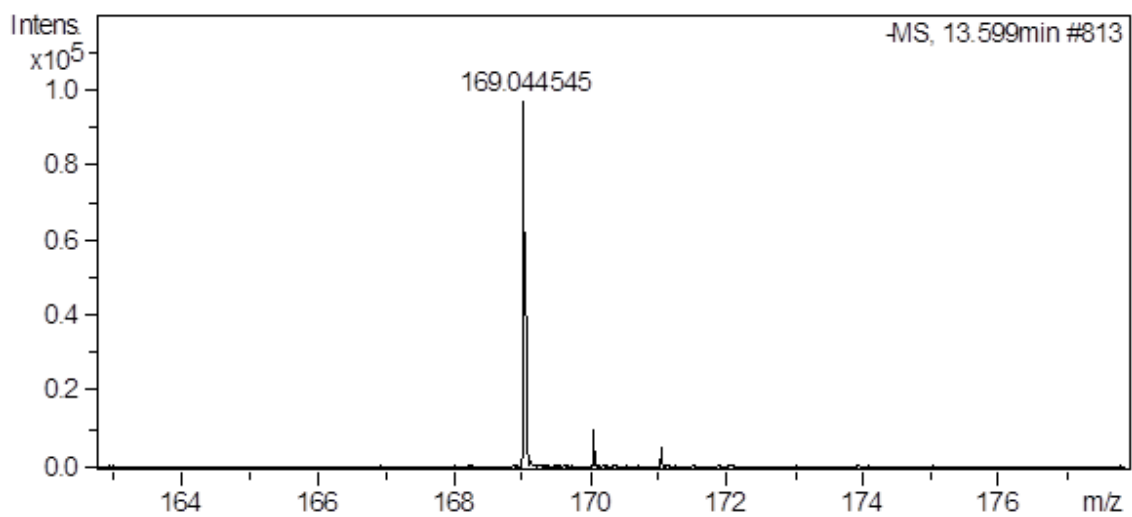


Figura I.12. Espectro de masas del tireostático modelo 4.

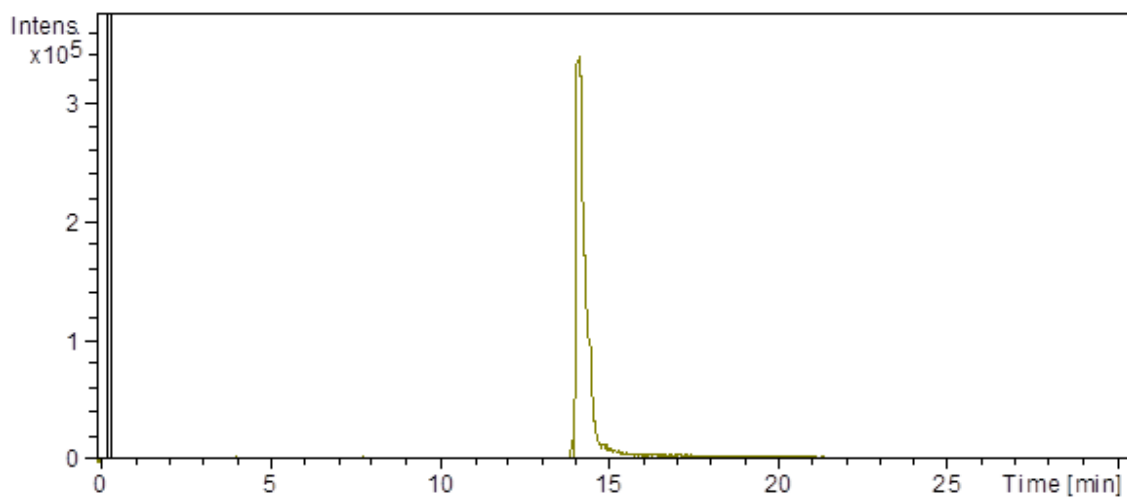


Figura I.13. Cromatograma del ión extraído para el derivado deuterado **13**.

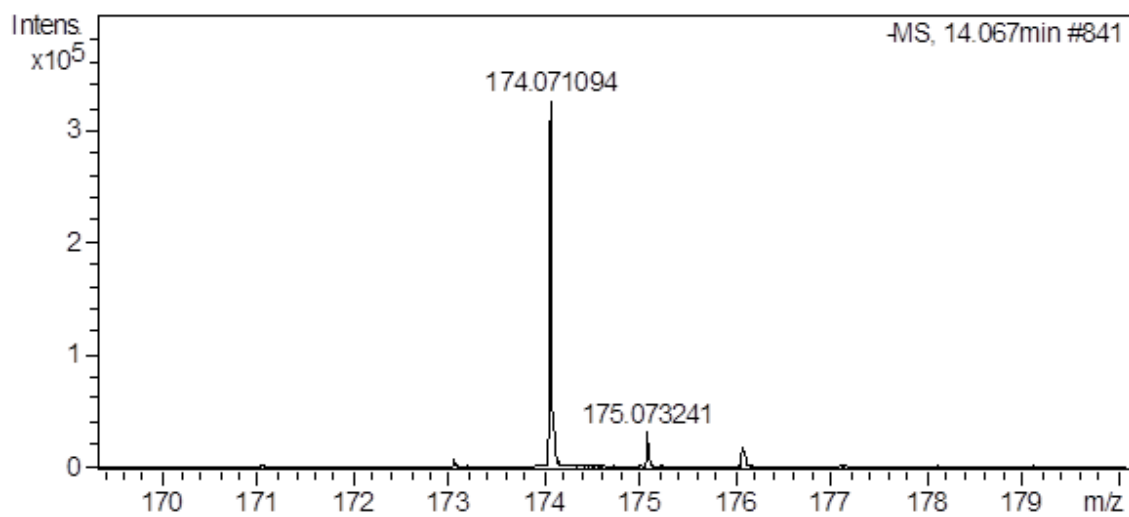


Figura I.14. Espectro de masas del derivado deuterado **13**.

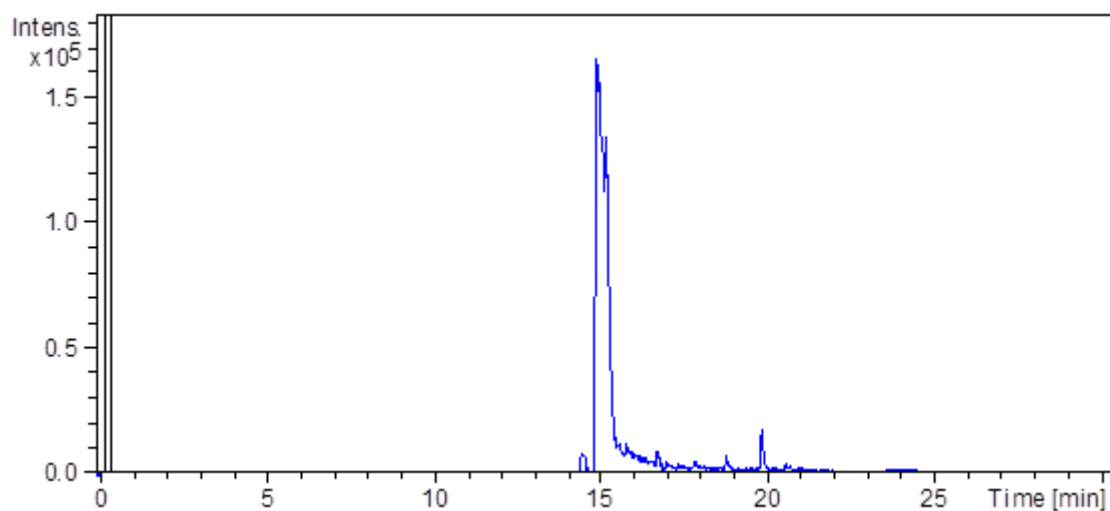


Figura I.15. Cromatograma del ión extraído para el tireostático modelo 5.

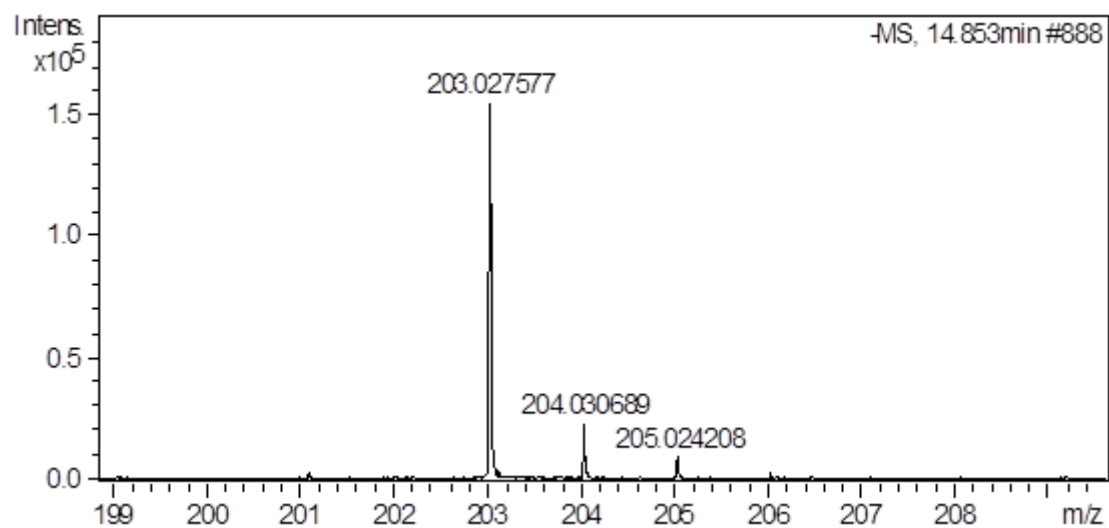


Figura I.16. Espectro de masas del tireostático modelo 5.

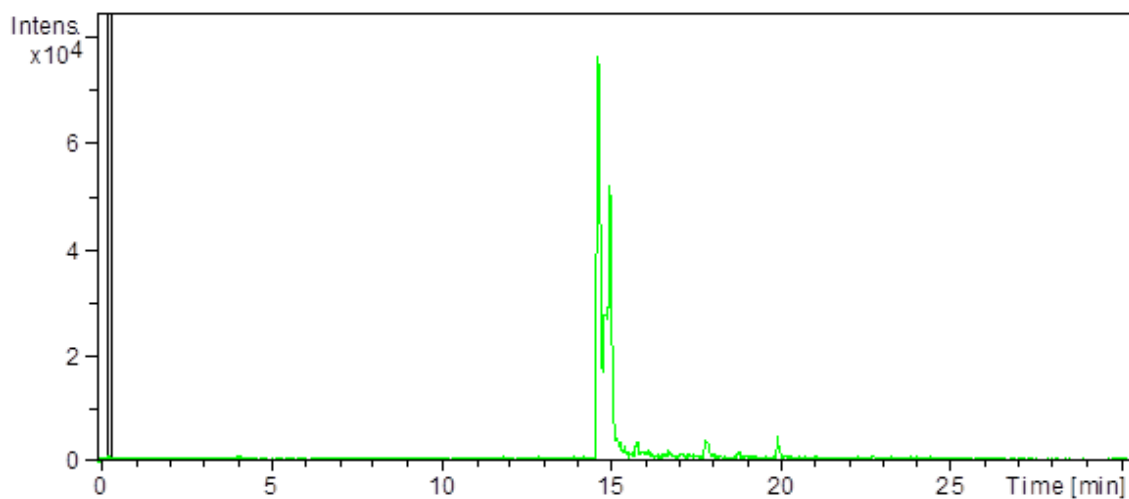


Figura I.17. Cromatograma del ión extraído para el derivado deuterado **14**.

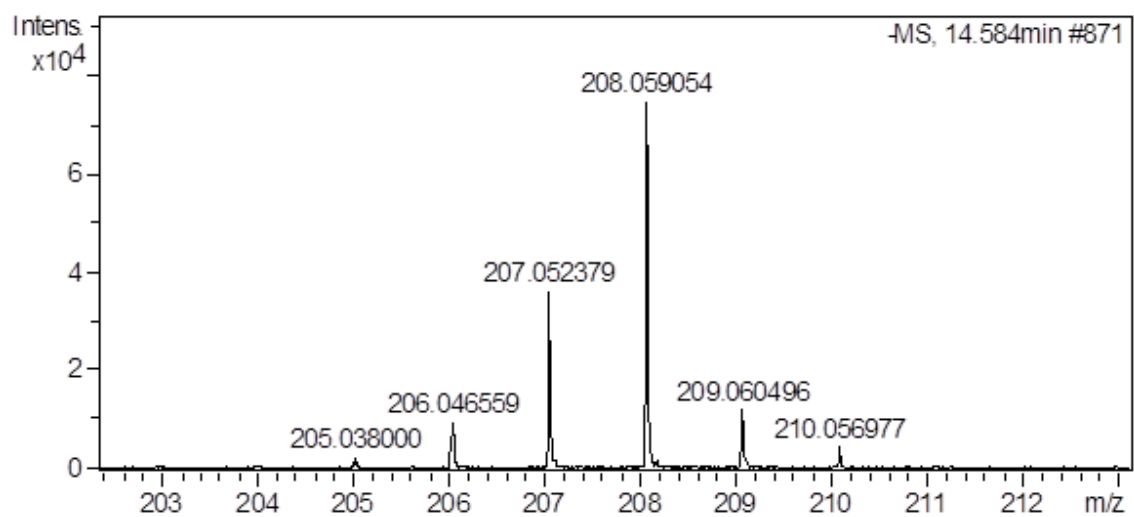


Figura I.18. Espectro de masas del derivado deuterado **14**.

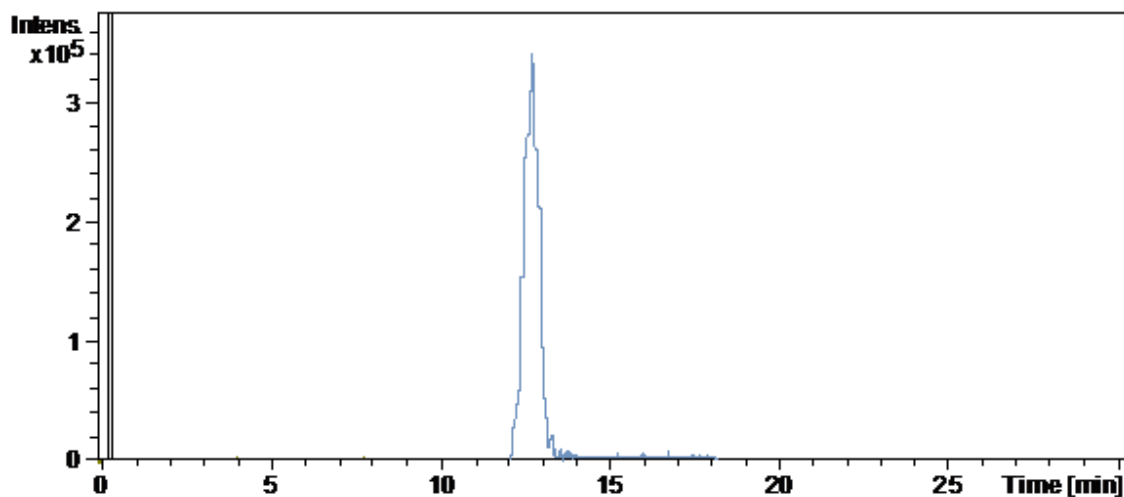


Figura I.19 Cromatograma del ión extraído para el derivado deuterado 15.

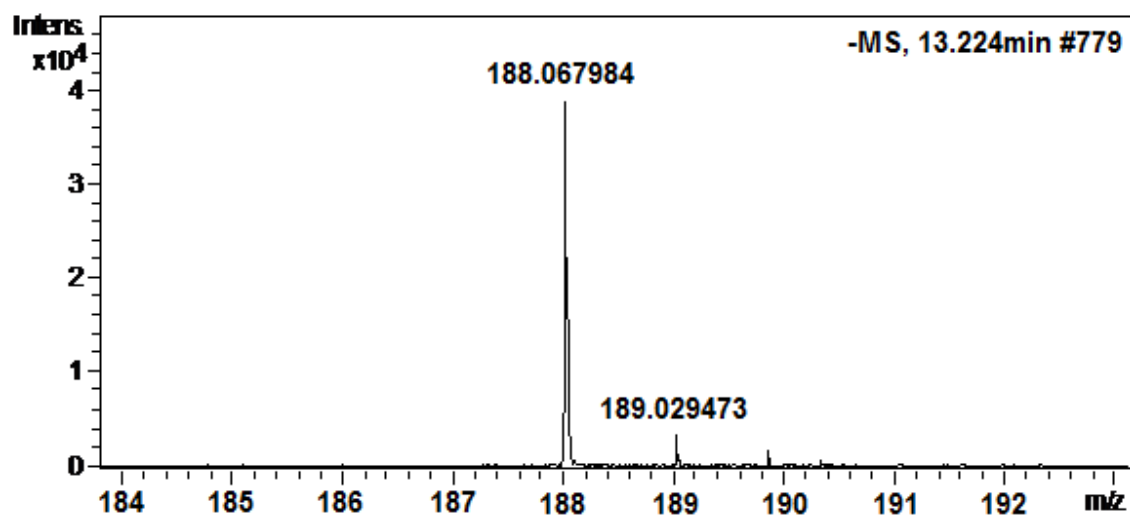


Figura I.20. Espectro de masas del derivado deuterado 15.

I.4. MATERIALES Y MÉTODOS

I.4.1. ESPECTROS DE¹H RMN

Los espectros se han obtenido mediante equipos VARIANT 400L900 (400 MHz), utilizandocomo disolventes CDCl₃, CD₃COCD₃ y (CD₃)₂SO, según la polaridad del compuesto a disolver. Los desplazamientos químicos de las señales se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica haciendo uso de las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete). Cuando la señal es ancha se indica con la letra “a”.

I.4.2. ESPECTROS DE¹³C RMN

Los espectros se realizaron en espectrómetros VARIANT 400L900 (100 MHz) usando CDCl₃,CD₃COCD₃y (CD₃)₂SO como disolventes. Los desplazamientos químicos de las señales se expresan en ppm. El grado de sustitución de los carbonos se establece con la secuencia de pulsos DEPT.

I.4.3. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF)

Para la cromatografía en capa fina, se utilizan placas MERCK DC-Alufolien (Kiesegel 60 F254) visualizando las manchas por exposición a luz ultravioleta de 254 nm (lámpara BIOTRON A/70) y/o por inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7 % en peso y posterior revelado por calentamiento.

Como eluyentes se usan hexano y AcOEt purificados mediante destilación.

I.4.4. CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA

La separación y purificación de los productos obtenidos por reacción química, se lleva a cabo mediante cromatografía a presión utilizando gel de sílice MERCK 60 con un tamaño de partícula comprendido entre 0.070 y 0.035 mm (230-240 mallas ASTM), empleando de 10 a20 gramos de gel de sílice por gramo de muestra a cromatografiar, y con una presión de 2.5 PSI.

El diámetro de la columna y la cantidad de eluyente empleado vienen detallados

en bibliografía para la cromatografía flash.²³ Los eluyentes se indican en cada caso y las proporciones indican la relación volumen-volumen.

Como eluyentes se usan hexano y AcOEt purificados mediante destilación.

Los compuestos cuya polaridad es inadecuada para ser purificados mediante cromatografía en columna son lavados con hexano para eliminar los productos apolares que los puedan acompañar.

I.4.5. CARACTERIZACIÓN MEDIANTE HPLC-MS

Para la caracterización de los compuestos se ha empleado la HPLC acoplada a la espectrometría de masas con analizadores de tiempo de vuelo (TOF).

El acoplamiento HPLC-MS utilizando el analizador TOF proporciona unos valores de masa molecular muy exactos en un amplio rango,²⁴ lo cual unido al uso de la distribución isotópica (True IsotopicPattern) permite generar la fórmula molecular de cada compuesto. Esto permitió establecer el posible candidato.

Condiciones cromatográficas

La separación de los compuestos se llevó a cabo usando un equipo de HPLC Agilent de la serie 1200 de resolución rápida compuesto por los siguientes módulos: un desgasificador de micro-vacío, una bomba binaria SL, un automuestreador estándar, un compartimento termostatzado de columna y un detector de diodos, todos ellos de la serie 1200 de Agilent. En la fotografía se muestra el equipo utilizado (Figura I.21).

²³W. C. Still, M. Khan, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923.

²⁴Bristow, A.W.T., Webb, K.S., "Intercomparison study on accurate mass measurement of small molecules in mass spectrometry", *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2003**, *14*, 1086-1098.



Figura I.21. Equipo de LC Agilent 1200 RR.

Se empleó una columna analítica ZORBAX Eclipse Plus C₁₈ de 600 bares con unas dimensiones de 4.6 x 150 mm y un tamaño de partícula de 1.8 µm. El flujo que atravesaba la columna era de 0.50 ml/min, se mantuvo una temperatura constante de separación de 20 °C y se inyectaron 10 µl de muestra.

Las fases móviles empleadas fueron: fase A, agua + 0,5 % ácido acético concentrado, y fase B, acetonitrilo. Las condiciones del gradiente fueron las siguientes: de 0 a 23 minutos, de 100% (A): 0% (B) a 5% (A): 95% (B); de 23 a 25 minutos, de 5% (A): 95% (B) a 100% (A): 0% (B); esta composición de fase móvil se mantuvo durante 5 minutos más. Entre cada inyección de muestra se hicieron inyecciones de fase móvil como blanco.

Condiciones del espectrómetro de masas

El espectrómetro de masas empleado fue un microTOF™ de BrukerDaltonik con una interfase ESI de la misma casa comercial. En la fotografía se muestra el espectrómetro de masas utilizado (Figura I.20).



Figura I.22. Espectrómetro de masas microTOF™ de BrukerDaltonik

La detección mediante MS se realizó en modo negativo, en un rango de masas de 50 a 1000 m/z.

El flujo máximo de entrada al espectrómetro de masas es de unos 300 $\mu\text{l}/\text{min}$ ya que a valores superiores la entrada de disolvente a la cámara de nebulización es excesiva, no puede evaporarse totalmente y se forman gotas que introducen humedad a la zona de transferencia empeorándose la exactitud de la masa. Además, esta entrada de humedad hace que los valores de presión de vacío no se mantengan constantes. En este caso fue necesario el empleo de un divisor de flujo 1:3 de forma que a la entrada del espectrómetro de masas el flujo se redujo de 0.5 a 0.125 ml/min.

Este flujo de entrada determina los valores adecuados de presión del gas nebulizador y de flujo y temperatura del gas de secado. Otros parámetros de la fuente de ionización que deben controlarse son los voltajes en la cámara de nebulización (*EndPlate offset*) y a la entrada del capilar (*Capillary*). También hay que establecer una serie de voltajes y radiofrecuencias que se aplican en la zona de transferencia iónica a los diferentes skimmers, hexapolos y lentes. Los valores de todos estos parámetros que se han empleado en el método de MS utilizado para llevar a cabo la detección se recogen en la tabla siguiente (Tabla I.6).

Parámetros de la fuente	Parámetros de la zona de transferencia
<i>Presión del gas nebulizador: 2 bar</i>	<i>Capillary exit: -120 V</i>
<i>Flujo del gas de nebulización: 9 l/min</i>	<i>Skimmer 1: -40 V</i>
<i>Temperatura de secado: 190 °C</i>	<i>Hexapole 1: -24 V</i>
<i>End Plate offset: -500 V</i>	<i>Hexapole RF: 115 V_{pp}</i>
<i>Capillary: 4000 V</i>	<i>Skimmer 2: -23 V</i>
	<i>Transfer time: 50 μs</i>
	<i>Pre pulse storage: 3 μs</i>

Tabla I.6. Parámetros de la fuente de ionización y de la zona de transferencia del método de MS utilizado.

Para conseguir la exactitud de masas necesaria para la identificación de los compuestos se utilizó calibración externa. Debido al amplio rango de masas que se quería detectar se utilizó como calibrante formiato sódico que cubre un rango de m/z de 50 a 1200. Este calibrante se preparó mezclando en una proporción 5:995 (v/v) de una disolución 1 M de NaOH y otra de agua:isopropanol (50:50, v/v) con 0.2% de ácido fórmico. Este calibrante se introdujo al principio de cada análisis.

Tratamiento de datos

Los datos de las masas exactas de los iones analizados se procesaron con el software DataAnalysis 4.0 (BrukerDaltonik), que ofrece una lista de posibles fórmulas moleculares usando el editor GenerateMolecularFormula™.

I.5. PARTE EXPERIMENTAL

Tanto los matraces de reacción como los disolventes empleados en reacciones en ausencia de oxígeno, se desoxigenan haciendo pasar y/o burbujeando una corriente de argón durante aproximadamente 10 minutos. Intercaladamente se aplica vacío (1 minuto x 2 veces). Las reacciones se llevan a cabo bajo presión de argón hasta su finalización.

Los disolventes empleados en la realización de las reacciones han sido etanol absoluto y tetrahidrofurano (THF) anhidro preparado siguiendo los procedimientos descritos en bibliografía.²⁵

1.5.1. Síntesis de 1,3,5-trideutero-6-trideuterometil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (Derivado deuterado 10)

A 1 ml de acetato de etilooctadeuterado (**19**), se le añadieron 742 mg (6,6mmoles) de *tert*-butóxido de potasio. La mezcla se agitó durante 20 minutos a 80°C. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se neutralizó con disolución de cloruro de deuterio en agua deuterada al 10% para eliminar el exceso de base que haya quedado sin reaccionar, se extrajo con dietiléter y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄anhidro, se filtró y evaporó el disolvente a vacío. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt, 9:1) para dar acetoacetato de etilo decadeuterado(**20**) con un rendimiento del 73%. Aceite incoloro; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), no aparecen señales al no presentar el compuesto ningún protón; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ = 200.8 (C), 166.9 (C), 60.39 (CD₂), 49.4 (CD₂), 19.7 (CD₃), 12.8 (CD₃);HRMS (QTof) calculado para C₆D₁₀O₃[M-H]⁻ m/z = 139.1258, encontrado m/z = 139.1243.

A continuación, 455 mg (3.25mmoles) del compuesto decadeuterado **20**, obtenidos en la reacción anterior, se trataron, en atmósfera de Ar, con etóxido de sodio (preparado mezclando 74.75 mg, 3.25 mmoles de Na en 17 ml de etanol deuterado (EtOD) hasta total disolución) y 260 mg (3.25mmoles) de tiourea tetradeuterada (SC(ND₂)₂) en etanol

²⁵M. Casey, J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Advanced Practical Organic Chemistry*; Chapman and Hall, New York, 1990.

deuterado (5 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 20 h. Trascurrido este tiempo se añadió disolución de DCl al 10% en agua deuterada (D₂O) hasta pH ácido y se eliminó el etanol deuterado a presión reducida. El precipitado se lavó con hexano y se filtró, obteniéndose el producto deuterado **10** con un rendimiento del 79%. Sólido amorfo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO), no aparecen señales al no presentar el compuesto ningún protón; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ = 176.2 (C), 161.5 (C), 153.5 (C); HRMS (QTof) calculado para C₅H₂D₄N₂OS[M-H]⁻ m/z = 145.0452, encontrado m/z = 145.0382.

1.5.2. Síntesis de 1,3-dihidro-6-metil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (Tireoestático modelo 1)

500 mg (3.80 mmoles) de acetato de etilo (**21**) se trataron, en atmósfera de Ar, con etóxido de sodio (preparado mezclando 87 mg, 3.80 mmoles, de Na en 20 ml de etanol absoluto hasta total disolución) y 289 mg (3.80 mmoles) de tiourea en etanol absoluto (5 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 20 h. Trascurrido este tiempo se añadió una disolución acuosa de HCl al 10% hasta pH ácido y se eliminó el etanol a presión reducida. El precipitado se lavó con hexano, obteniéndose el producto **1** con un rendimiento del 80%. Los datos espectroscópicos del compuesto **1** coinciden con los descritos en bibliografía.²⁶

²⁶M. Matsui, K. Kamiya, S. Kawamura, K. Shibata and M. Muramatsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 2939-2941.

1.5.3. Síntesis de 1,3-dihidro-6-(2')-trideuteroetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (Derivado deuterado 11)

Bajo atmósfera de argón, a una disolución de NaH(110 mg,4.61 mmoles) en THF a 0°C y en atmósfera de Ar, se le añadióacetoacetato de etilo (**21**) (400 mg, 3.07 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionó, gota a gota,*n*-BuLi en hexano (1.84 ml, 2.5 M) y se mantuvo agitando, nuevamente, durante 30 minutos. Finalmente, se agregó yoduro de metilo trideuterado(735 mg, 5.07 mmoles) y se agitó la mezcla, a temperatura ambiente, durante 24 horas. El procesado de la reacción se realizó añadiendo agua, gota a gota, al crudo para eliminar el exceso de hidruro de sodio. Posteriormente, se extrajo con dietilétery se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y evaporó el disolvente. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía flash, empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (95:5), obteniéndose el compuesto metildeuterado**22** con un rendimiento del 81%. Aceite incoloro;¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H);¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ = 203.4 (C), 167.3 (C), 61.3 (CH₂), 49.0 (CH₂), 36.1 (CH₂) 14.1 (CH₃);HRMS (QTof) calculado para C₇H₉D₃O₃ [M-H]⁻ m/z = 146.0975, encontrado m/z = 146.0916.

A continuación, el compuesto **22**(358 mg,2.45mmoles), bajo atmósfera de argón, se trató con etóxido de sodio (disolviendo 56 mg, 2.45 mmoles, de Na en 15 ml de etanol absoluto hasta total disolución) y tiourea(186 mg, 2.45mmoles) en etanol absoluto (5 ml), y se mantuvo la mezcla a reflujo durante 20 h. Trascurrido este tiempo se añadieron unas gotas de disolución de HCl al 10% hasta pH ácido y se eliminó el etanol a presión reducida. El precipitado se lavó con hexano y se filtró, obteniéndose el derivado deuterado **11** con un rendimiento del 85%.Sólido amorfo;¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.30 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 2.34 (s, 2H);¹³C NMR (100 MHz, DMSO, DEPT) δ = 176.4 (C), 161.6 (C), 158.6 (C), 102.5 (CH), 24.9 (CH₂);HRMS (QTof) calculado para C₆H₅D₃N₂OS [M-H]⁻ m/z = 158.0546, encontrado m/z = 158.0468.

I.5.4. Síntesis de 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (Tireostático modelo 2)

Bajo atmósfera de argón, a una disolución de NaH(277 mg, 11.53mmoles) en THF (12 ml) a 0°C, se le añadió acetoacetato de etilo (**21**)(1 g, 7.68mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionó, gota a gota, *n*-BuLi en hexano (4.60 ml, 2.5 M) y se mantuvo en agitación 30 minutos. Por último, se agregó yoduro de metilo(1799 mg, 12.67 mmoles) y se dejó agitando, a temperatura ambiente, durante 24 horas. El procesado de la reacción se llevó a cabo añadiendo agua al crudo de reacción para eliminar el exceso de hidruro de sodio, extrayendo con dietiléter y secando la fase orgánica con Na₂SO₄. Tras posterior filtración y evaporación del disolvente, el residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt, 95:5) para dar el compuesto metilado**24** con un rendimiento del 85%. Los datos espectroscópicos de **24** coinciden con los descritos en bibliografía.²⁷

A continuación, el compuesto **24**(721 mg, 5.0mmoles), bajo atmósfera de argón, se trató con etóxido de sodio (disolviendo 115 mg, 5.0 mmoles de Na, en 25 ml de etanol absoluto hasta total disolución) y tiourea(381 mg, 5.0mmoles) en etanol absoluto (10 ml), manteniendo a reflujo la mezcla durante 20 h. Transcurrido este tiempo se añadieron unas gotas de disolución de HCl al 10% hasta pH ácido y se eliminó el etanol a presión reducida. El precipitado se lavó con hexano y se filtró, obteniéndose el tireostático

²⁷Herbert O. House, Marvin B. DeTar, Ronald F. Sieloff, and Don VanDerveer, *Journal of Organic Chemistry*, **1980**, *45*, 3545-3549.

modelo **2** con un rendimiento del 82%. Sólido amorfo; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 12.21 (br s, 2H), 5.65 (s, 1H), 2.35 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO, DEPT) $\delta = 176.4$ (C), 161.6 (C), 158.6 (C), 102.5 (CH), 25.1 (CH₂), 12.0 (CH₃); HRMS (QTof) calculado para C₆H₈N₂OS [M-H]⁻ m/z = 155.0357, encontrado m/z = 155.0349.

1.5.5. Síntesis de 1,3-dihidro-5-trideuterometil-6-metil-2-tioxi-pirimidín-4-ona (Derivado deuterado 12)

Bajo atmósfera de argón, a una disolución de acetoacetato de etilo (**21**) (500 mg, 3.84 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) a 0°C, se le añadió NaH (101 mg, 4.22 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Tras este tiempo se añadió yoduro de metilo deuterado (835 mg, 5.76 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Al crudo de reacción se le añadió agua para eliminar el exceso de hidruro de sodio, se extrajo con dietiléter y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt, 9:1), para dar el compuesto metildeuterado **25** con un rendimiento del 79%. Aceite incoloro; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 4.08$ (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.38 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 203.5$ (C), 170.4 (C), 61.1 (CH₂), 53.2 (CH), 28.3 (CH₃), 13.9 (CH₃); HRMS (QTof) calculado para C₇H₉D₃O₃ [M-H]⁻ m/z = 146.0975, encontrado m/z = 146.0969.

A continuación, se trató el compuesto **25** (530 mg, 3.60 mmoles), bajo atmósfera de Ar, con óxido de sodio (preparado mezclando 83 mg, 3.60 mmoles, de Na en 20 ml de etanol absoluto hasta total disolución) y tiourea, (274 mg, 3.6 mmoles) en etanol absoluto

(6 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 20 h. Trascurrido este tiempo se añadió disolución de HCl al 10% hasta pH ácido y se eliminó el etanol a presión reducida. El precipitado se lavó con hexano y se filtró el producto deuterado **12** con un rendimiento del 80%. Sólido amorfo; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.21 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 2.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO, DEPT) δ = 174.1 (C), 162.1 (C), 148.7 (C), 110.5 (C), 16.4 (CH₃); HRMS (QToF) calculado para C₆H₅D₃N₂OS [M-H]⁻ m/z = 158.0546, encontrado m/z = 158.0435.

1.5.6. Síntesis de 5,6-dimetil-2-tioxo-2,3-dihidropiridin-4(1H)-ona (Tireoestático modelo 3)

Bajo atmósfera inerte de argón, a una disolución de NaH (203 mg, 8.45 mmoles) en THF (25 ml) a 0°C, se añadió acetoacetato de etilo (**21**) (0.97 ml, 7.68 mmoles) y se mantuvo en agitación dirección durante 30 minutos. Trascurrido este tiempo se añadió yoduro de metilo (1637 mg, 11.52 mmoles) y se dejó agitando durante 24 horas. El procesado de la reacción se realizó añadiendo agua al crudo para eliminar el exceso de NaH, posteriormente se extrajo con dietiléter y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt, 9:1) para dar para dar el compuesto metilado **27** con un rendimiento del 81%. Los datos espectroscópicos de **27** coinciden con los descritos en bibliografía.²⁸

Posteriormente, el compuesto **27** (885 mg, 6.1 mmoles), bajo atmósfera inerte de argón, se trató con etóxido de sodio (obtenido mezclando 140 mg, 6.1 mmoles, de Na en 30 ml

²⁸ J. Elaridi, A. Thaqi, A. Prosser, W.R. Jackson, A.J. Robinson, *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, *16*, 1309-1319.

de etanol absoluto hasta total disolución) y tiourea,(467 mg,6.1 mmoles) en etanol absoluto (10 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 20 h. Tras este tiempo se añadió, gota a gota, disolución de HCl al 10% hasta pH ácido y se eliminó el etanol a presión reducida. El precipitado se lavó con hexano y se filtró obteniéndose el producto **3** con un rendimiento del 80%. Sólido amorfo; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta = 12.23$ (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO, DEPT) $\delta = 174.1$ (C), 162.1 (C), 148.6 (C), 110.6 (C), 16.4 (CH_3), 10.1 (CH_3); HRMS (QTof) calculado para $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ $m/z = 155.0357$, encontrado $m/z = 155.0299$.

1.5.7. Síntesis de 1,3-dihidro-6-(2',3')-pentadeuteropropil-2-tioxi-pirimidín-4-ona (Derivado deuterado 13)

A una disolución de NaH(83 mg,3.45 mmoles) en THF (10 ml) a 0°C y bajo atmósfera de Ar, se añadió acetoacetato de etilo (**21**),(300 mg,2.30 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionó, gota a gota, *n*-BuLi en hexano (1.38 ml de disolución 2.5 M), dejando agitar, nuevamente, durante otros 30 minutos. Finalmente, se agregó yoduro de etilo pentadeuterado(612 mg, 3.80 mmoles) y se agitó, a temperatura ambiente, durante 24 horas. El procesado de la reacción se llevó a cabo añadiendo agua, gota a gota, al crudo para eliminar el exceso de hidruro de sodio, extrayendo con dietiléter y secando la fase orgánica con Na_2SO_4 . Tras posterior filtración y evaporación del disolvente, el residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt, 95:5) para dar el compuesto etildeuterado **28** con un rendimiento del 78%. Líquido incoloro; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.17$ (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 202.9$ (C), 167.2 (C), 61.3 (CH_2), 49.3 (CH_2), 44.6 (CH_2), 14.1 (CH_3); HRMS (QTof) calculado para $\text{C}_8\text{H}_9\text{D}_5\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ $m/z = 162.1257$, encontrado $m/z = 162.1249$.

A continuación, 345 mg (2.11 mmoles) del compuesto **28**, se trataron, en atmósfera de Ar, con etóxido de sodio (49 mg, 2.11 mmoles, de Na en 10 ml de etanol absoluto hasta total disolución) y tiourea (161 mg, 2.11 mmoles) en etanol absoluto (3 ml), manteniendo a reflujo la mezcla durante 20 h. Transcurrido este tiempo se añadieron unas gotas de disolución de HCl al 10% hasta pH ácido y se eliminó el etanol a presión reducida. El precipitado se lavó con hexano y se filtró, obteniéndose el producto deuterado **13** con un rendimiento del 85%. Sólido amorfo; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.24 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 2.27 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO, DEPT) δ = 182.0 (C), 176.4 (C), 157.2 (C), 103.3 (CH), 33.3 (CH₂); HRMS (QTof) calculado para C₇H₅D₅N₂OS [M-H]⁻ m/z = 174.0828, encontrado m/z = 174.0711.

I.5.8. Síntesis de 1,3-dihidro-6-propil-2-tioxo-pirimidín-4-ona; Procasil (PTU) (Tireostático modelo 4)

A una disolución de NaH (277 mg, 11.53 mmoles) en THF (25 ml) a 0°C y bajo atmósfera de Ar, se añadió, gota a gota, acetoacetato de etilo (**21**) (0.97 ml, 7.68 mmoles) y se agitó durante 30 minutos. Posteriormente se adicionó, gota a gota, *n*-BuLi en hexano (4.60 ml 2.5 M) y se agitó durante otros 30 minutos. Finalmente, se añadió yoduro de etilo (1977 mg, 12.67 mmoles) y se agitó, a temperatura ambiente, durante 24 horas. El procesado de la reacción se realizó añadiendo agua, gota a gota, al crudo de reacción para eliminar el exceso de NaH, se extrajo con dietiléter y se secó la fase orgánica con Na₂SO₄. Tras posterior filtración y evaporación del disolvente, el residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt, 95:5) para dar el compuesto **29** con un rendimiento del 81%. Los datos espectroscópicos de **29** coinciden con los descritos en

bibliografía.²⁹

A continuación, 676 mg (4.27 mmoles) del compuesto obtenido anteriormente (**29**), se trataron, bajo atmósfera de Ar, con etóxido de sodio (98 mg, 2.11 mmoles, de Na disueltos en 20 ml de etanol absoluto) y 325 mg (4.27 mmoles) de tiourea en etanol absoluto (5 ml), manteniendo a reflujo la mezcla durante 20 h. Transcurrido este tiempo la reacción se procesó añadiendo unas gotas de disolución de HCl al 10% hasta pH ácido y se eliminó el etanol a presión reducida. El precipitado se lavó con hexano y se filtró obteniéndose el tireostático modelo **4** con un rendimiento del 79%. Los datos espectroscópicos de **4** coinciden con los descritos en bibliografía.³⁰

1.5.9. Síntesis de 1,3-dihidro-6-pentadeuterofenil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (Derivado deuterado 14)

A una mezcla a 0°C de benceno deuterado (C₆D₆) (**30**) (0.37 ml, 4.16 mmoles) y cloruro de metilmalonilo (**31**), (897 mg, 6.57 mmoles), bajo atmósfera de Ar, se adicionó lentamente AlCl₃ (876 mg, 6.57 mmoles). Concluida la adición, se mantuvo a reflujo durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar, y se adicionó disolución de NaOH al 10% hasta pH básico. Se extrajo con dietiléter, se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose el compuesto deuterado **32** con un rendimiento del 75%. Líquido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.01 (s, 2H), 3.75 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ = 192.3 (C), 167.9 (C), 128.1 (C), 52.5 (CH₃), 45.7

²⁹ W. Wierenga and H. Skulnick, *Journal of Organic Chemistry*, **1979**, *44*, 310-311.

³⁰ K.P. Bhabak, *Chemistry European Journal*, **2010**, *16*, 1175-1185.

(CH₂);HRMS (QTof) calculado para C₁₀H₅D₅O₃ [M-H]⁻ m/z = 182.0944, encontrado m/z = 182.0953.

A continuación, el compuesto deuterado **32**(114 mg, 0.63 mmoles), se trató, en atmósfera de Ar, con etóxido de sodio (15 mg, 0.63 mmoles, de Na en 4 ml de etanol absoluto hasta total disolución) y tiourea (48 mg, 0.63 mmoles) en etanol absoluto (1 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 20 h. Trascorrido este tiempo se añadieron unas gotas de disolución de HCl al 10% hasta pH ácido y se eliminó el etanol a presión reducida. El precipitado se lavó con hexano y se filtró, obteniéndose el derivado deuterado **14** con un rendimiento del 85%. Sólido amorfo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.74 (br s, 2H), 5.80 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO, DEPT) δ = 182.3 (C), 170.8 (C), 162.2 (C), 110.2 (CH);HRMS (QTof) calculado para C₁₀H₃D₅N₂OS [M-H]⁻ m/z = 208.0671, encontrado m/z = 208.0591.

1.5.10. Síntesis de 1,3-dihidro-6-fenil-2-tioxo-pirimidín-4-ona; Fenucil (Tireostático modelo 5)

Bajo atmósfera de argón, benzoilacetato de etilo (**33**) (500 mg, 2.60 mmoles), se trató con etóxido de sodio (60 mg, 2.60 mmoles, de Na en 14 ml de etanol absoluto hasta total disolución) y tiourea(198 mg,2.60 mmoles) en etanol absoluto (4 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 20 h. Trascorrido este tiempo se adicionó disolución de HCl al 10% hasta pH ácido y se eliminó el etanol a presión reducida. El precipitado se lavó con hexano y se filtró, obteniéndose el compuesto **5** con

un rendimiento del 88%. Los datos espectroscópicos de **5** coinciden con los descritos en bibliografía.³¹

1.5.11. Síntesis de 3-trideuterometil-2-tioxo-1-etoxicarbonilimidazol (Derivado deuterado 15)

A una disolución de NaH (127 mg, 5.28 mmoles) en THF (15 ml) a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añadió imidazol (**34**) (300 mg, 4.40 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió yoduro de metilo deuterado (765 mg, 5.28 mmoles) y se agitó, a temperatura ambiente, durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se añadió agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía flash, empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (95:5), obteniéndose el compuesto deuterado **35** con un rendimiento del 89%. Líquido incoloro; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.80 (s, 1 H), 7.13 (d, *J* = 27, 1H), 6.77 (d, *J* = 27, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ DEPT) δ = 137.8 (CH), 127.5 (CH), 120.7 (CH); HRMS (QToF) calculado para C₄H₃D₃N₂ [M-H]⁻ m/z = 84.0719, encontrado m/z = 84.0735.

Seguidamente, a*N*-metilimidazoltrideuterado (**35**) (500 mg, 5.88 mmoles) en THF (40 ml) a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añadió cloroformiato de etilo (638 mg, 5.88 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se volvió a bajar la temperatura a 0°C y se añadió, gota a gota, trietilamina (594 mg, 0.82 ml). La mezcla se agitó, nuevamente, durante 3 horas a temperatura

³¹ H.I. Skulnick, *Journal of Medical Chemistry*, **1986**, 29, 1499-1504.

ambiente. Finalmente, se añadió azufre en polvo (188 mg, 5.88 mmoles) y se agitó durante 20 horas. El crudo de reacción se filtró en celita y se evaporó el disolvente, obteniéndose el producto **15** con un rendimiento del 72%. Sólido amorfo; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.12 (d, J = 27, 1H), 6.65 (d, J = 27, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 DEPT) δ = 176.5 (C), 155.8 (C), 123.5 (CH), 114.4 (CH), 64.4 (CH_2), 14.1 (CH_3); HRMS (QTof) calculado para $\text{C}_7\text{H}_7\text{D}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z = 188.0651, encontrado m/z = 188.0679.

I.5.12. Síntesis de 3-metil-2-tioxo-1-etoxicarbonil-imidazol (Tireostático modelo 6)

Bajo atmósfera de argón, a una disolución *N*-metilimidazol (**36**) (300 mg, 3.66 mmoles) en THF (24 ml) a 0°C, se le añadió cloroformiato de etilo (397 mg, 3.66 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se volvió a enfriar la mezcla a 0°C y se añadió, gota a gota, trietilamina (370 mg, 0.51 ml). La mezcla se agitó, nuevamente, durante 3 horas a temperatura ambiente. Finalmente, se añadió azufre en polvo (118 mg, 3.66 mmoles) y se agitó durante 20 horas. El crudo de reacción se filtró en celita y se evaporó el disolvente, obteniéndose el producto **6** con un rendimiento del 70%. Los datos espectroscópicos de **6** coinciden con los descritos en bibliografía.³²

³²Debasis Das, Gouriprasanna Roy, and GovindasamyMugesh, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 7313–7317.

CAPÍTULO II

SÍNTESIS DE ESPONGIANOS DITERPÉNICOS CATALIZADA POR TITANOCENO(III)

II.1. ANTECEDENTES

Las metodologías ideales de síntesis de productos naturales deberían proporcionar moléculas estructuralmente complejas utilizando materiales de partida simples, a través de procedimientos compatibles con el medio ambiente y que respeten el principio de economía de átomos propuesto por B. M. Trost.³³ En las últimas décadas la química de radicales ha experimentado un importante desarrollo debido, fundamentalmente, a su elevada selectividad y moderada reactividad.³⁴ En esta línea, el bis(ciclopentadienilcloro)titanio (Cp₂TiCl), también conocido como “reactivo de Nugent”,³⁵ un complejo de transferencia monoeléctronica, ha contribuido al desarrollo de procesos químicos que son altamente eficaces, inocuos y respetuosos con el medio ambiente.³⁶ En otras palabras, ha contribuido al desarrollo de una química sostenible encuadrada en lo que hoy se conoce como “Green Chemistry” (Química verde).³⁷ De hecho, este reactivo de transferencia monoeléctronica (SET) ha mostrado, por sí mismo, ser capaz de promover, y/o catalizar, transformaciones de apertura radicalaria de epóxidos,³⁸ alilaciones tipo Barbier y propargilaciones,³⁹ adiciones tipo Michael dealdehídos a enales conjugados,⁴⁰ reacciones tipo Reformatsky,⁴¹ acoplamiento de

³³B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471-1477.

³⁴(a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**; (b) W. B. Motherwell, D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic, London, **1992**; (c) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1995**; (d) P. Renaud, P. Sibi, *Radicals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2001**.

³⁵(a) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8561–8562; (b) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4525–4527; (c) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6408–6409; (d) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 986–997.

³⁶(a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2771; (b) A. Gansäuer, M. Pierobon, In *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds. P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2001**, pp 207-220; (c) A. Gansäuer, B. Rinker, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7017; (d) A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 465; (e) A. Gansäuer, B. Rinker, In *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*, (Ed. I. Marek), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2002**, pp 435-450; (f) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5556; (g) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, B. Bazdi, J. E. Oltra, *Mini-Rev. Org. Chem.*, **2006**, *3*, 23; (h) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.*, **2006**, *264*, 63; (i) A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, I. Huth, A. Rosales, I. Sancho-Sanz, N. M. Padial, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.*, **2012**, *320*, 93.

³⁷R. Noyori, *Nature Chem.*, **2009**, *1*, 5.

³⁸(a) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 986; (b) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12849; (c) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1935.

³⁹(a) A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.*, **2004**, 2628; (b) R. E. Estévez, J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradás, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 2774; (c) J. Justicia, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2295.

⁴⁰R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5433.

pinacol,⁴² transferencia de átomos de hidrógeno desde agua a alquenos y alquinos,⁴³ cetonas,⁴⁴ y radicales libres,⁴⁵ reacciones de formación de anillos de THF,⁴⁶ y procesos de apertura regioselectiva de epóxidos⁴⁷ (Esquema II.1).

⁴¹R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.*,**2008**, *73*, 1616.

⁴²M. Paradas, A. G. Campaña, R. E. Estévez, L. Álvarez de Cienfuegos, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.*,**2009**, *74*, 3616.

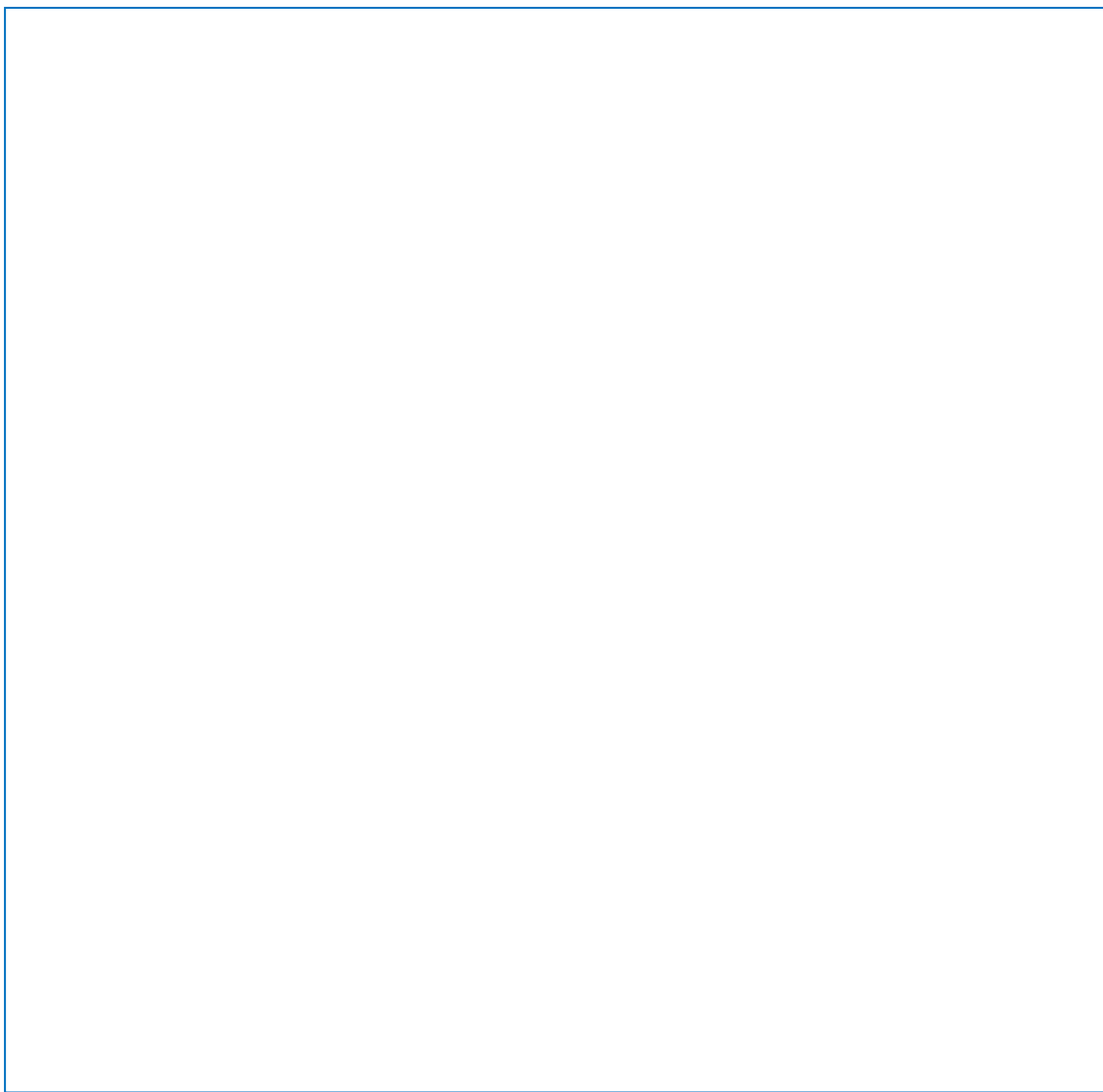
⁴³A. G. Campaña, R. E. Estévez, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. Cárdenas, J. E. Oltra, *Org. Lett.*,**2007**, *9*, 2195.

⁴⁴A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, J. E. Oltra, *TetrahedronLett.*,**2003**, *44*, 1079; b) M. Paradas, A. G. Campaña, M. L. Marcos, J. Justicia, A. Haidour, R. Robles, D. J. Cárdenas, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Dalton Trans.*,**2010**, *39*, 8796.

⁴⁵(a) A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.*,**2002**, *67*, 2566; (b) J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chem. Int. Ed.*,**2006**, *45*, 5522; (c) M. Paradas, A. G. Campaña, T. Jiménez, R. Robles, J. E. Oltra, E. Buñuel, J. Justicia, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *J. Am. Chem. Soc.*,**2010**, *132*, 12748.

⁴⁶A. Gansäuer, A. Fleckhaus, M. A. Lafont, A. Okkel, K. Kotsis, A. Anoop, F. Neese, *J. Am. Chem. Soc.*,**2009**, *131*, 16989.

⁴⁷A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, *J. Am. Chem. Soc.*,**2010**, *132*, 11858.



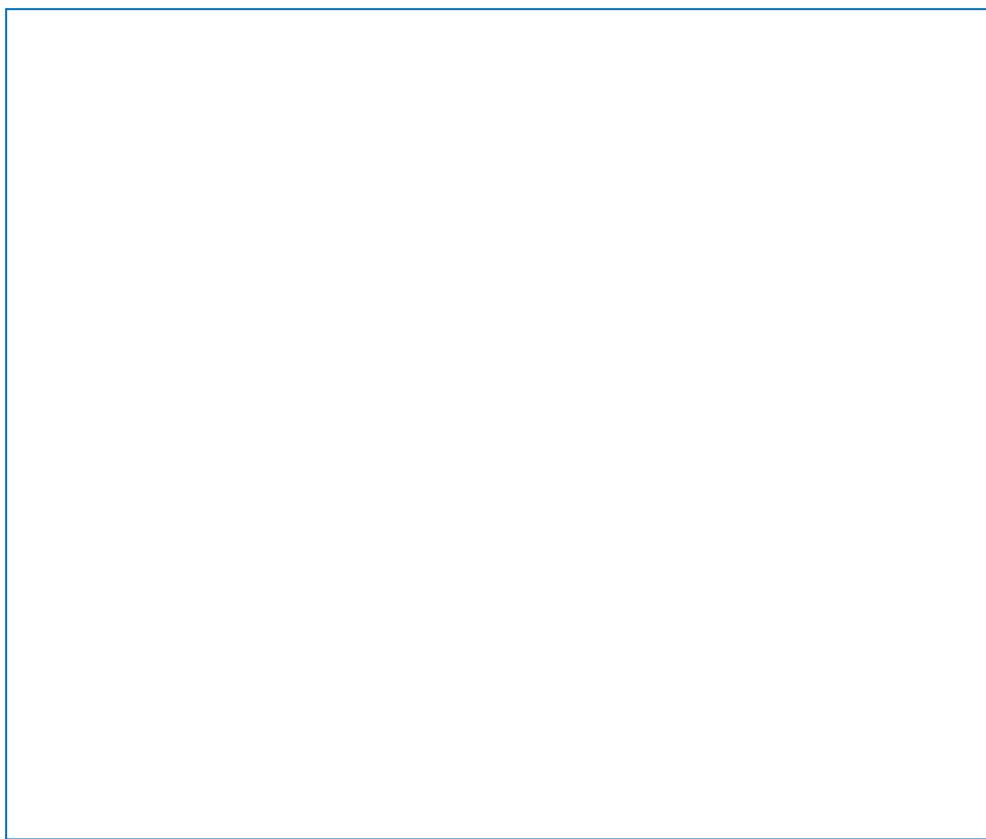
Esquema II.1. Reacciones catalizadas y/o promovidas por Cp_2TiCl .

El uso del Cp_2TiCl como agente de transferencia monoeléctrico experimentó un gran desarrollo a partir del descubrimiento por el grupo del Profesor Gansäuer⁴⁸ de un regenerador de Cp_2TiCl a partir de especies de alcoxititanoceno y alquiltitanio. Este regenerador se aplicó con éxito a la apertura reductora de epóxidos catalizada por titanoceno (Esquema II.2), así como a nuevas metodologías de formación de enlaces C-C basadas en la ciclación reductora de radicales generados mediante la apertura de epóxidos con Ti(III).

En el esquema II.2 puede observarse que la apertura radicalaria del epóxido genera el intermedio de reacción (I) cuyo radical es reducido por el 1,4-ciclohexadieno

⁴⁸A. Gansäuer, M. Pierebon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 101.

hasta el intermedio de reacción (**II**). Posteriormente, el clorhidrato de collidinaprotoneal alcoxititano formando el alcohol y liberando Cp_2TiCl_2 que vuelve a entrar en el ciclo catalítico.

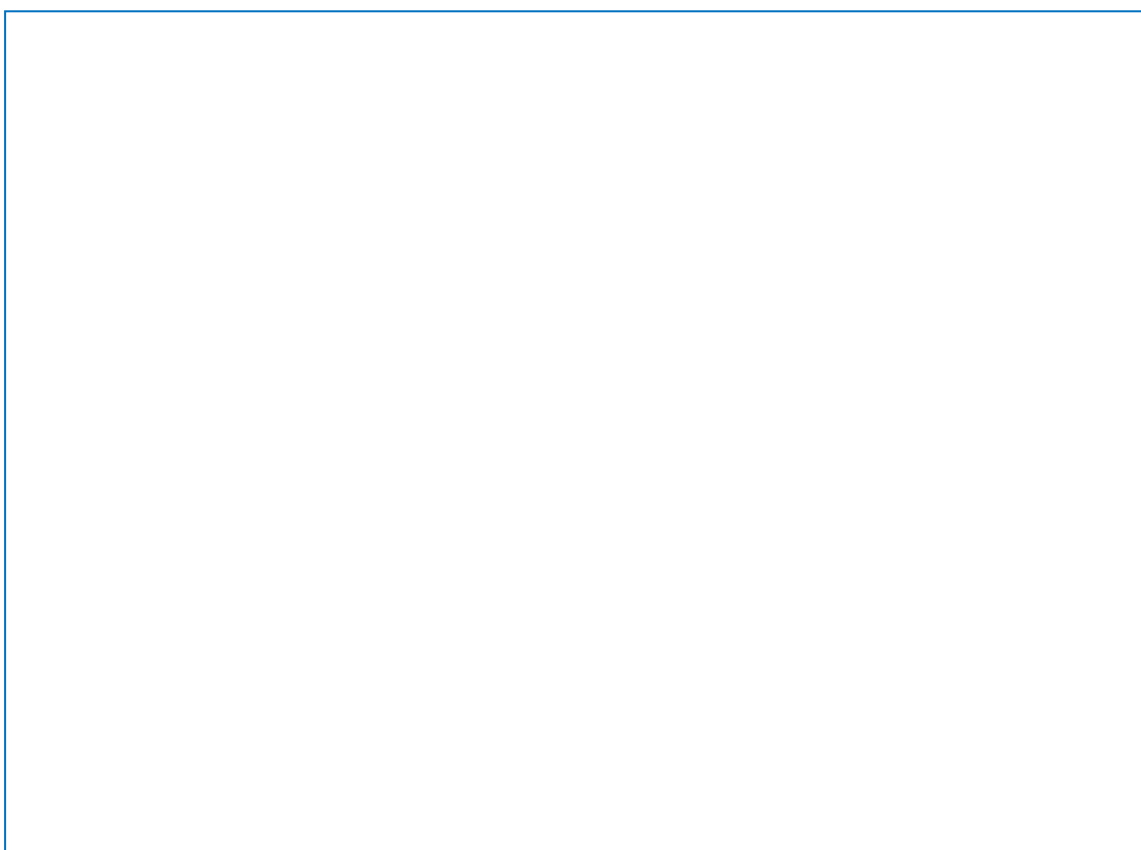


Esquema II.2. Apertura de epóxidos en condiciones radicalarias catalizadas por titanoceno.

Sin embargo, este ciclo catalítico sólo funciona adecuadamente cuando la etapa de terminación de la reacción catalizada por titanoceno transcurre en condiciones reductoras. En condiciones no reductoras, se generan especies de hidruro de titanio, a partir de las cuales no se puede regenerar Cp_2TiCl_2 empleando clorhidrato de collidina.

Nuestro grupo de investigación, desarrolló un ciclo catalítico que permitió regenerar Cp_2TiCl_2 a partir del Cp_2TiClH formado cuando la etapa de terminación de la reacción catalizada por titanoceno transcurre en condiciones no reductoras.⁴⁹ La mezcla Me_3SiCl /collidina permitió regenerar Cp_2TiCl_2 a partir de $\text{Cp}_2\text{TiCl(H)}$ y de especies de alcoxi-titanoceno (Esquema II.3).

⁴⁹ A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Organic letters*, **2003**, 5, 1935-1938.



Esquema II.3. Apertura de epóxidos en condiciones no reductoras catalizadas por titanoceno.

En el esquema anterior se puede observar que la apertura radicalaria del epóxido genera el intermedio (**I**) el cual, evoluciona hacia el alquil-titanio (**II**). Este intermedio de reacción puede experimentar una β -eliminación de “OTi” o bien, una β -eliminación de “H” generando el alqueno correspondiente, o bien, un alcohol alílico. Los procesos de β -eliminación requieren coplanariedad entre el alquiltitanio y la especie que β -elimina. Por último, el Cp_2TiCl_2 se regenera a partir de las especies de titanio formadas por acción del regenerador collidina/ Me_3SiCl .

El desarrollo de este ciclo catalítico hizo que el Cp_2TiCl_2 experimentara un auge espectacular en química orgánica, concretamente en química de radicales libres. Gracias al desarrollo de este ciclo catalítico, se desarrollaron muchas de las transformaciones químicas citadas anteriormente (Esquema II.1) de un modo eficiente, inocuo y respetuoso con el medio ambiente.

De las diferentes transformaciones químicas catalizadas por el titanoceno(**III**), se

va a comentar detenidamente la ciclación de epoxipoliprenos por su relevancia en el desarrollo del Capítulo II de la presente Tesis Doctoral.

Los graves problemas de eficiencia y diastereoselectividad típicos de las ciclaciones de epoxipolienos vía carbocatiónica han sido, en gran parte, solucionados mediante el desarrollo de una nueva metodología de ciclación radicalaria promovida y/o catalizada por complejos de titanoceno(III). A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la ciclación de diferentes epoxipolienos, vía radical y carbocatiónica⁵⁰ (Tabla II.1).

⁵⁰J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer and J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 3525-3537.

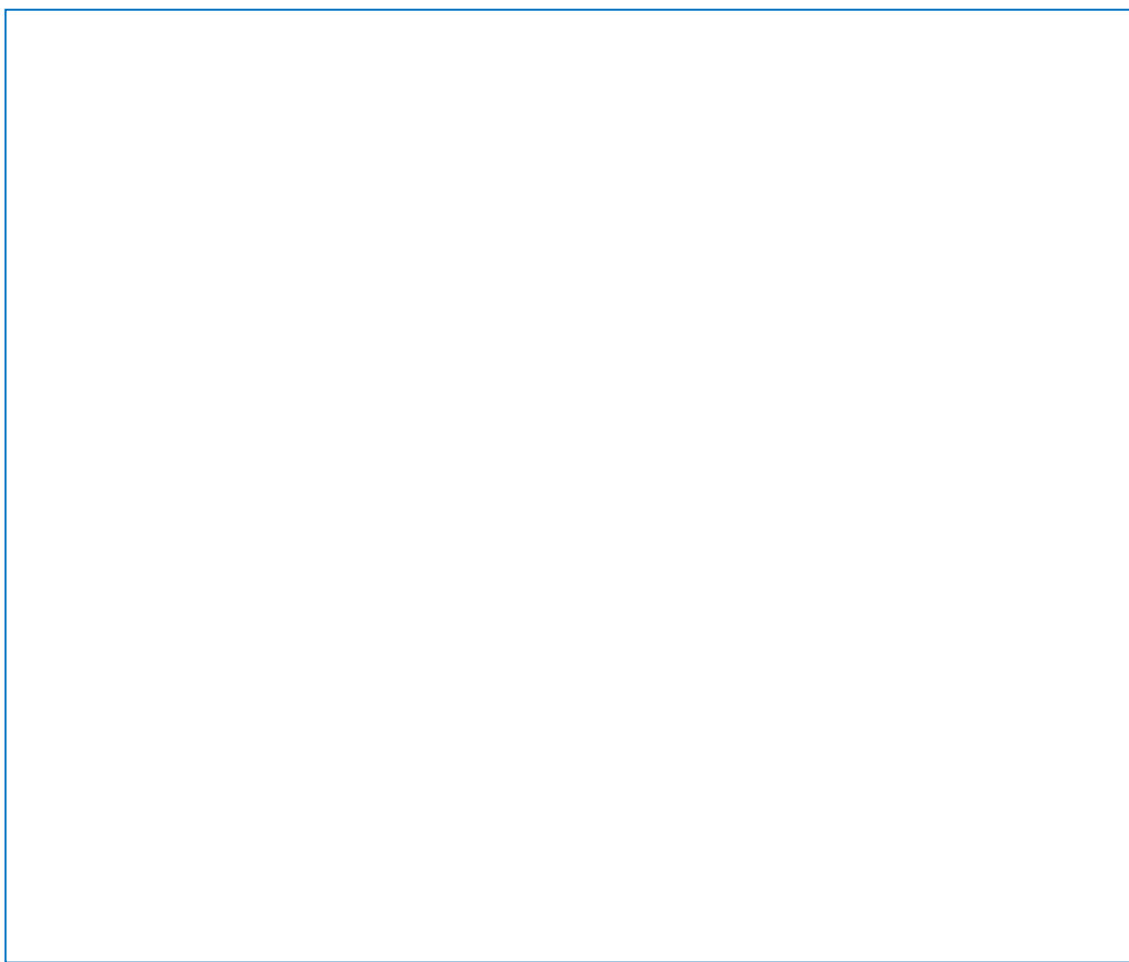
Epoxipolieno	Reacción catalizada por Ti(III) ^a	Reacción de ciclación catiónica ^b

Tabla II.1. Resultados obtenidos en la ciclación de diferentes epoxipolienos vía

radical y vía carbocatiónica. (a) catalíticas (b) condiciones ácidas.

Los resultados mostrados indican que las ciclaciones radicalarias de epoxipolienoscatalizadas por titanoceno(III), que tienen lugar a temperatura ambiente, bajo condiciones suaves de reacción y que son compatibles con diferentes grupos funcionales son altamente diastereoselectivas y dan lugar a buenos rendimientos de reacción. También hay que indicar que la ciclación radicalaria origina un doble enlace exocíclico como producto mayoritario de reacción⁵¹.

En el siguiente esquema se muestra el mecanismo propuesto para la ciclación catalítica de acetato de epoxigeraniol el cual, es extensible al resto de epoxipolienos, empleando la mezcla Me₃SiCl/collidina como regenerador de Cp₂TiCl₂ (Esquema II.4).



Esquema II.4. Apertura catalítica de epoxipolienos empleando Me₃SiCl/collidina como regenerador.

⁵¹ A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4115-4127.

Como se observa en el esquema, la apertura radicalaria del epóxido genera el intermedio de reacción (I), que evoluciona hacia la especie (II). A continuación, el radical (II) es atrapado por una segunda especie de Cp₂TiCl y se genera el alquiltitanio(III), que experimenta una β-eliminación y se genera el intermedio de reacción (IV) y Cp₂TiCl(H). Por último, el Cp₂TiCl₂ se regenera a partir de las especies de titanio formadas por acción del regenerador collidina/Me₃SiCl.

Para terminar, indicaremos que, según los estudios computacionales,⁵² las ciclaciones de epoxipolienos, vía radical, transcurren a través de un proceso por etapas.

Resultados similares, en cuanto a rendimientos de reacción y diastereoselectividad, fueron obtenidos en ciclaciones de epoxipolienos con anillos aromáticos o arenos en la estructura⁵³ (Tabla II.2). Puede observarse que los anillos aromáticos permanecen intactos finalizada la ciclación radicalaria, incluyendo compuestos aromáticos fuertemente activados.

⁵²J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas and J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1778-1788.

⁵³ A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4115-4127.

Epoxipoliemo	Producto	Rendimiento
--------------	----------	-------------

Tabla II.2. Ciclación catalizada por Cp_2TiCl de epoxipoliemos con anillos aromáticos en su estructura.

Es importante destacar que esta metodología ha sido empleada con éxito en la

síntesis de ciclos con diferente tamaño de anillo (5, 6 ó 7 miembros), mediante la adecuada elección del epoxipolieno de partida⁵⁴ (Tabla II.3).

Sustrato	Producto de ciclación (rendimiento)
----------	-------------------------------------

⁵⁴J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel and D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14911-14921.

Tabla II.3. Ciclaciones de epoxipolienos catalizadas por Cp_2TiCl .

Todo lo comentado indica que el proceso de ciclación radicalaria de epoxipolienos descrito anteriormente, presenta ventajas muy importantes respecto a la ciclación “clásica” vía carbocatión. Ya que, según se ha explicado, son altamente diastereoselectivas, proporcionan buenos rendimientos de reacción, son compatibles con numerosos grupos funcionales, generan productos de ciclación con dobles enlaces exocíclicos y no son necesarios grupos adicionales para estabilizar los intermedios de reacción, al contrario de lo requerido en procesos de ciclación carbocatiónica.^{55, 56}

A modo de resumen, en la siguiente tabla se comparan las ciclaciones radicalarias catalizadas por Ti(III) y las ciclaciones carbocatiónicas de epoxipolienos.

Ciclación de epoxipolienos	Diastereoselectividad	Regioselectividad	Rendimiento	Tolerancia a grupos funcionales
Carbocatiónica (ácida)	Baja	Doble enlace endocíclico	Bajo	Baja
Radicalaria (Cp_2TiCl)	Alta	Doble enlace exocíclico	Moderado	Alta

Tabla II.4. Comparación entre las características de la ciclación carbocatiónica y radicalaria de epoxipolienos.

La viabilidad y utilidad sintética de las ciclaciones radicalarias catalizadas por titanoceno(III) ha quedado patente en las numerosas síntesis de productos naturales realizadas. Esta metodología ha permitido sintetizar, de modo eficiente, numerosos terpenos cíclicos, incluyendo monoterpenos como karahanaenona;⁵⁷ sesquiterpenos, tales como trans-4(11),8-daucadieno,⁵⁸ isodrimenodiol,⁵⁹ 3β-hidroxi dihidroconfertifolina,⁶⁰ tuberiferina⁶¹ y

⁵⁵E. E. Van Tamelen, A. Storni, E. J. Hessler and M. A. Schwartz, *Bioorg. Chem.*, **1982**, *11*, 133–170.

⁵⁶R. A. Shenvi and E. J. Corey, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3548–3551.

⁵⁷J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel and D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921.

⁵⁸J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel and D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921.

⁵⁹J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadaño, A. González-Coloma and J. M. Cuerva, *Eur. J. Org.*

dehidrobraquilaenolida;⁶² diterpenos, tales como 3 β -hydroximanool,⁶³ rostratona,^{64,65} afidicolina,⁶⁶ piriropeno A,⁶⁷ barecóxido,⁶⁸ y laucarlaool;⁶⁹ triterpenos, como 3 β -hidroximalabaricatrieno⁷⁰ y aquileol A;⁷¹ meroterpenos, como estipoldiona,⁷² zonarona⁷³ y zonarol;⁷⁴ y el olor a ámbar gris tipo α -ambrinol.⁷⁵

En la presente Tesis hemos aplicado la ciclación radicalaria catalizada portitanoceno(III) a la síntesis defuranoespongianosditerpenos, lo que refuerza la hipótesis de que con una elección adecuada del epoxipolipreno de partida, este método puede servir para la síntesis directa de terpenoides con diferentes tipos de esqueletos.

Los espongianosditerpénicossonterpenoides marinos con esqueleto deespongiano

Chem., **2005**, 712-718.

⁶⁰J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadaño, A. González-Coloma and J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 712-718.

⁶¹J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, R. E. Estévez, M. Paradas, A. M. Lasanta, J. L. Oller, A. Rosales, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *J. E. Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11938-11943.

⁶²J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, R. E. Estévez, M. Paradas, A. M. Lasanta, J. L. Oller, A. Rosales, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *J. E. Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11938-11943.

⁶³J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas and J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1778-1788.

⁶⁴J. Justicia, J. E. Oltra and J. M. Cuerva, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4293-4296.

⁶⁵J. Justicia, J. E. Oltra and J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8265-8270.

⁶⁶J. Justicia, J. E. Oltra and J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8265-8270.

⁶⁷J. Justicia, J. E. Oltra and J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8265-8270.

⁶⁸J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel and D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14911-14921.

⁶⁹J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel and D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14911-14921.

⁷⁰J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas and J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1778-1788.

⁷¹A. F. Barrero, J. M. Cuerva, E. J. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra and R. Chahboun, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2793-2796.

⁷²J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas and J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1778-1788.

⁷³A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4115-4127.

⁷⁴A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4115-4127.

⁷⁵J. Justicia, A. G. Campaña, B. Bazdi, R. Robles, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 571-576.

(1)⁷⁶ (Esquema II.5). Este esqueleto consta de tres anillos de seis miembros con unión *trans*, y un anillo de furano.



Esquema II.5. Esqueleto de espongiario (1).

El interés de estos compuestos radica, fundamentalmente, en sus interesantes propiedades biológicas, destacando su actividad antiviral, antitumoral y antifúngica.⁷⁷

Con el fin de establecer la relación existente entre estructura química-actividad biológica, se realizó un estudio encaminado a conocer los grupos funcionales responsables de la actividad de esta clase de compuestos.⁷⁸ En la tabla II.5 se recogen los espongianosditerpénicos estudiados. Como se observa, se incluyen estructuras tetracíclicas que contienen lactona y/o grupos hemiacetales (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9), furanoditerpenos (10, 11 y 12), así como espongianos con estructuras pentacíclicas (13, 14 y 15).

⁷⁶R. A. Keyrers, P. T. Northcote and M. T. Davies-Coleman, *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, 23, 321-334.

⁷⁷ L. Betancur-Galvis, C. Zuluaga, M. Arnó, M. A. González and R. J. Zaragoza, *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65, 189-192.

⁷⁸ L. Betancur-Galvis, C. Zuluaga, M. Arnó, M. A. González and R. J. Zaragoza, *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65, 189-192.

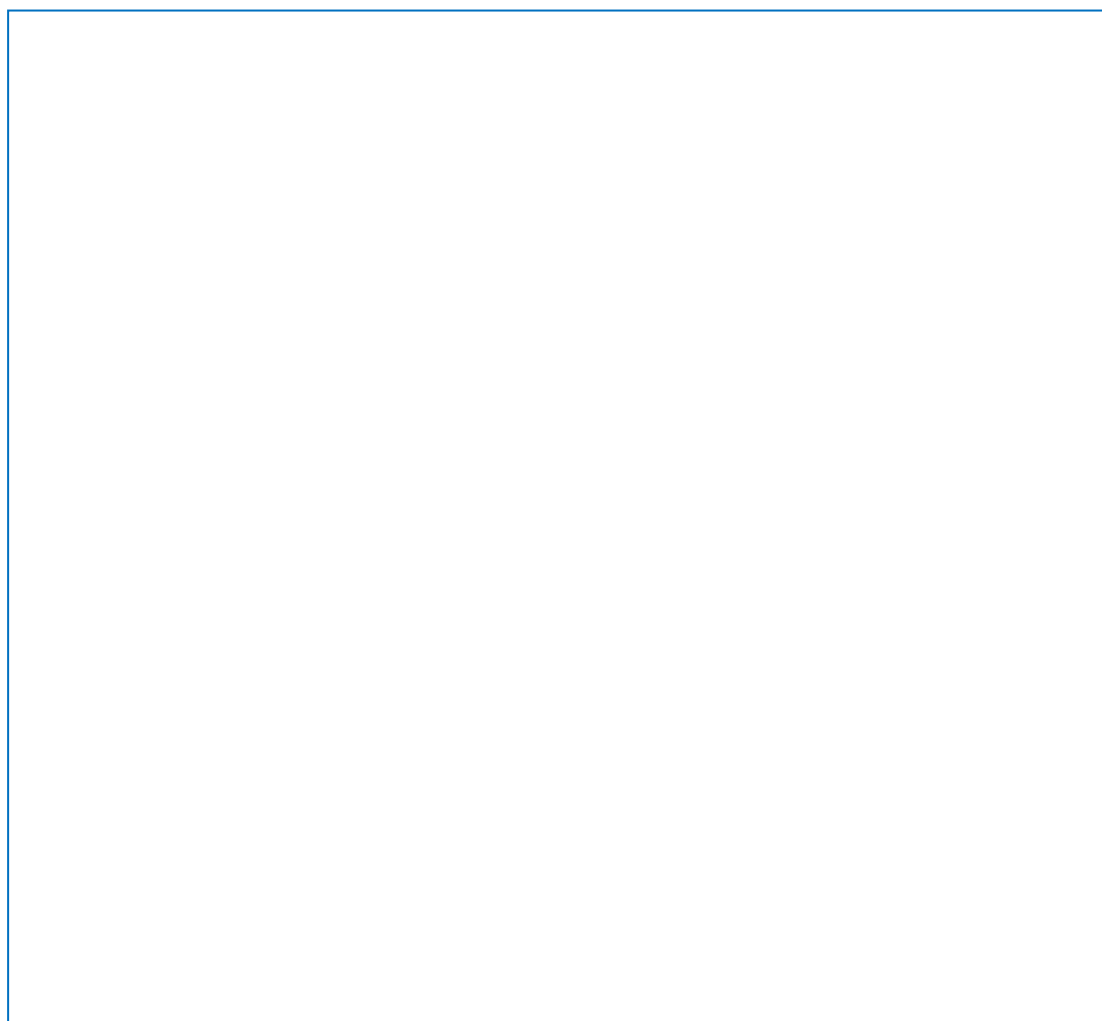
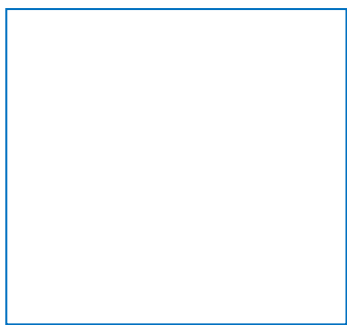


Tabla II.5. Espongianosditerpenos y derivados con actividad biológica.

Los estudios de estructura-actividad biológica indican que para la actividad antiviral es necesario la presencia de un grupo β -hidroximetil en C-4, así como la oxigenación del anillo D. La actividad antitumoral aumenta con la presencia de un β -acetoxi en C-11. También se ha demostrado que la presencia en el anillo D de un grupo α -acetoxi aumenta claramente su citotoxicidad. Por último, la presencia de un grupo hemiacetal unido a C-8 es esencial para mantener el efecto citotóxico, puesto que la esterificación o alquilación del correspondiente grupo hidroxilo reduce la citotoxicidad. Estas observaciones sugieren que los grupos polares citados anteriormente pueden ser los responsables de la interacción con ciertos receptores de las células tumorales. Estos resultados animan a continuar la investigación de esta serie de compuestos con el objeto

de obtener derivados sintéticos y/o naturales con elevada citotoxicidad y selectividad contra células tumorales.

Los furanoditerpenos **17** y **18**, objetivos sintéticos de la presente Tesis Doctoral, fueron aislados por primera vez a partir de muestras del molusco nudibranchio *Glossodoris atromarginata*⁷⁹ y de la esponja *Spongia officinalis*,⁸⁰ respectivamente, y han demostrado ejercer efecto citotóxico sobre células tumorales,⁸¹ actividad antiviral⁸² y efecto inhibitor sobre el desarrollo del embrión del erizo de mar.⁸³



Esquema II.6. Estructura química de los diterpenos furanoespongianos **17** y **18**.

Sus interesantes propiedades biológicas han hecho que diferentes grupos de investigación hayan abordado su síntesis química. En el esquema II.7 se muestra el análisis sintético desarrollado por el grupo del profesor Sakamoto⁸⁴.

⁷⁹M. J. Somerville, E. Mollo, G. Cimino, W. Rungprom and M. J. Garson, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 1086-1088.

⁸⁰N. Capelle, J. C. Braekman, D. Dalozé and B. Tursch, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1980**, *89*, 399-404.

⁸¹L. Betancur-Galvis, C. Zuluaga, M. Arnó, M. A. González and R. J. Zaragoza, *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 189-192.

⁸²L. Betancur-Galvis, C. Zuluaga, M. Arnó, M. A. González and R. J. Zaragoza, *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 189-192.

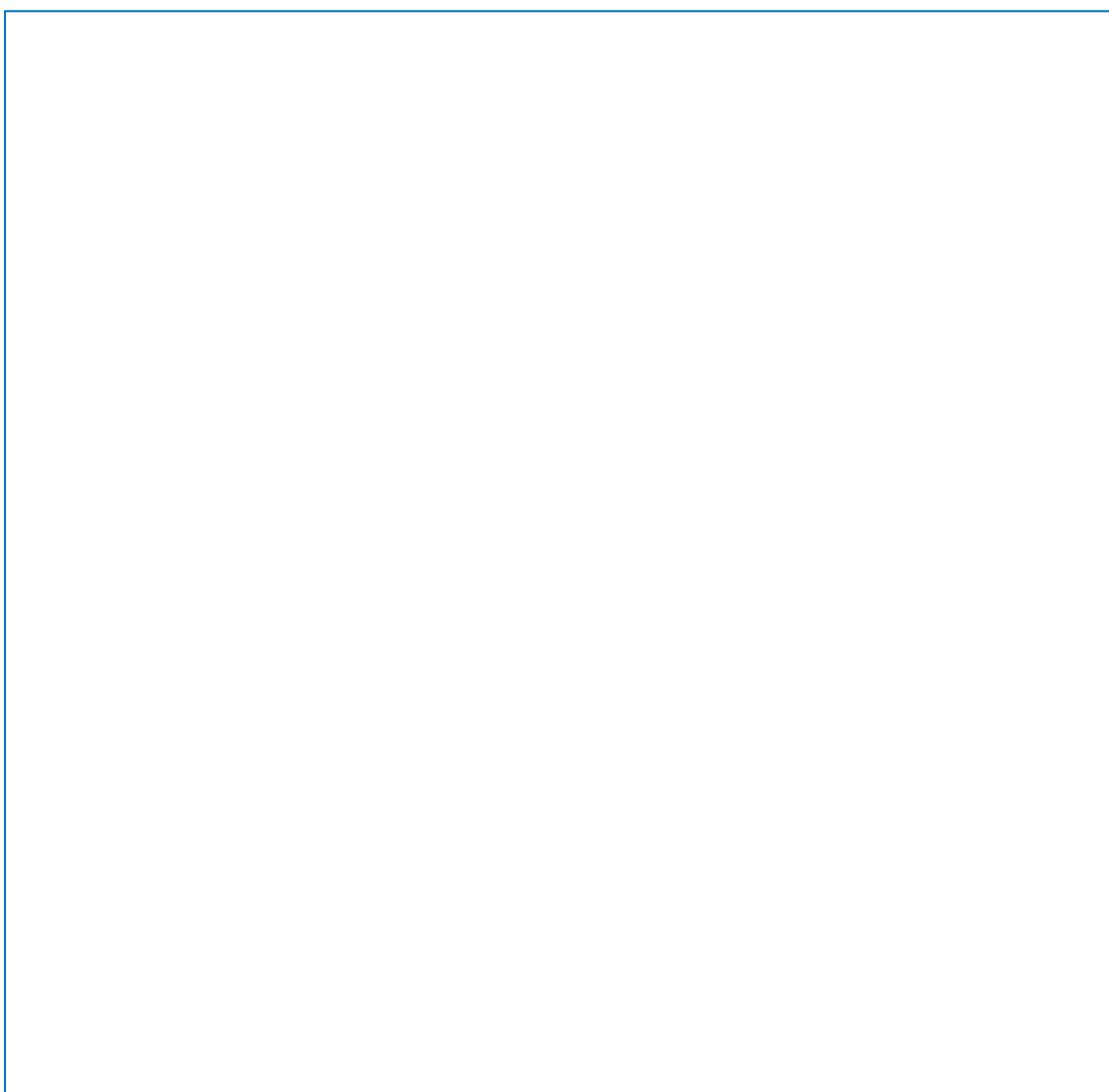
⁸³L. P. Ponomarenko, N. A. Terent'eva, V. B. Krasokin, A. I. Kalinovsky and V. A. Rasskazov, *Nat. Prod. Commun.*, **2011**, *6*, 773-776.

⁸⁴T. Sakamoto and K. Kanematsu, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5771-5780.

furanonaftaleno (**19**) como producto de partida. Este producto se somete a un proceso de alquilación reductora con bromuro de alilo para obtener la cetona alquilada **20**, que presenta la estereoquímica precisa para la síntesis del furanoespongianoditerpénico. La secuencia sintética utilizada para transformar el compuesto **20** hasta la dicetona **26** fue: (i) reducción de la cetona y sililación del alcohol, (ii) hidrobromación anti-Markovnicov de la olefina terminal, (iii) oxidación del alcohol y alquilación (etilación) del aldehído, (iv) desprotección del alcohol y (v) oxidación del diol. La ciclación de la dicetona **26** dio el sistema enónicotetracíclico **27**. Dicho compuesto condujo al producto *gem*-dimetilo **28** por metilación reductora. Posteriormente, la cetona de **28** se redujo a alcohol con LiAlH_4 el cual, fue transformado en el correspondiente xantato, seguido de reducción con tris(trimetil)silil silano ($(\text{TMS})_3\text{SiH}$) para obtener el furanoditerpeno deseado **29**.

En el esquema II.8 se muestra el proceso sintético desarrollado por Arnó y colaboradores para la síntesis de los espongianos **17** y **18** a partir de *S*-(+)-carvona.⁸⁵

⁸⁵ M. Arnó, M. A. Gonzalez and R. J. Zaragoza, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12419-12428.



Esquema II.8. Síntesis de (-)-espongia-13(16),14-dieno (**18**) a partir de *S*(+)-carvona. (a) LDA, THF, -10°C , MeI, 87%; (b) LDA, THF, HMPA, -78°C , $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})$, 80%; (c) PPTS, 94%; (d) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{C}(\text{Na})(\text{Me})\text{COMe}$, THF, temp. amb., 86%; (e) Et_3N , TBDMSTf, CH_2Cl_2 , -78°C , 98%; (f) PhMe, óxido de propileno, 190°C , 97%; (g) CH_2Cl_2 , ZnEt_2 , tolueno, temp. amb., 92% (h) $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{Li})\text{OCH}_3$, THF, -78°C , 90% (i) TMSCl, NaI, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:3, temp. amb., 90%; (j) i) LDA, HMPA, THF, -78°C ; ii) $\text{H}_2\text{O}-\text{THF}$ 1:3, 50%; (k) AMCPB, CH_2Cl_2 , pH = 8, 5°C , 76%; (l) PTSA anh., $\text{DMSO}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 3:1, 50°C , 53%; (m) Hidrazina, di(etilenglicol), KOH, $120^{\circ}\text{C}-220^{\circ}\text{C}$, 75%.

S(+)-carvona(**29**) se transformó en el aldehído **30** mediante una doble alquilación del enolato cinético, primero con ioduro de metilo y después con 3-iodopropanaldehído

dietil acetal. Posteriormente, a través de una reacción de Wittig, **30** se transformó en una (*E*)-enona que, después de someterla a tratamiento con triflato de TBDMS y trietilamina proporcionó el intermedio**31**. La reacción de Diels-Alderintramolecular en **31** permitió obtener el intermedio de reacción **32**, clave en la síntesis de los espongianos**17** y **18**. A continuación, se sintetizó, estéreo y regioselectivamente, el compuesto **33** medianteciclopropanación de **32**con diyodometano y dietilzinc. De este modo se obtuvo el anillo A del esqueleto de esponciano adecuadamente funcionalizado, que permitió, posteriormente, construir el anillo D. La construcción del anillo D comenzó con la adición 1,2 de la enona de **33** del anión generado por tratamiento de metoximetildifenilfosfina con LDA. El posterior tratamiento de **34** con NaH/DMF generó, con buen rendimiento el compuesto **35**. La síntesis del aldehído de **36** se llevó a cabo por tratamiento de **35** con Me₃SiCl/NaI. La posterior formación del enolato en medio básico y el tratamiento del mismo con una mezcla de H₂O/THF permitió, isomerizar el doble enlace y obtener el intermedio de reacción **37**. A continuación, el doble enlace exocíclico se epoxidó con AMCPB y se trató en medio ácido generándose simultáneamente el anillo de furano y la apertura del ciclopropano del anillo A. Por último, la reducción de la cetona de **17** mediante reacción de Wolff-Kishner permitió sintetizar el furanoditerpénico**18**.

Puede observarse que las dos síntesis totales de los espongianos mostrados en los esquemas II.7 y II.8, requieren numerosas etapas de reacción y proporcionan bajos rendimientos. Por ello, un nuevo procedimiento sintético eficiente y compatible con el medio ambiente sería deseable.

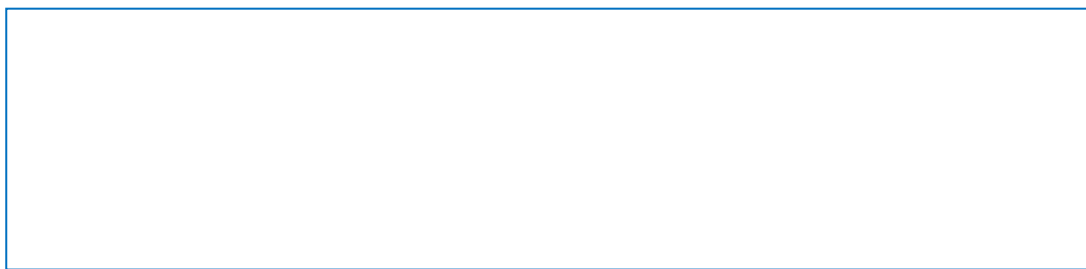
II.2. OBJETIVOS

Los objetivos que se han propuesto en este capítulo son:

1. Desarrollar una metodología sintética bioinspirada para la síntesis de furanoespongianos.
2. Aplicar la ciclación catalizada por titanoceno(III) a la síntesis de furanoespongianos.

II.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

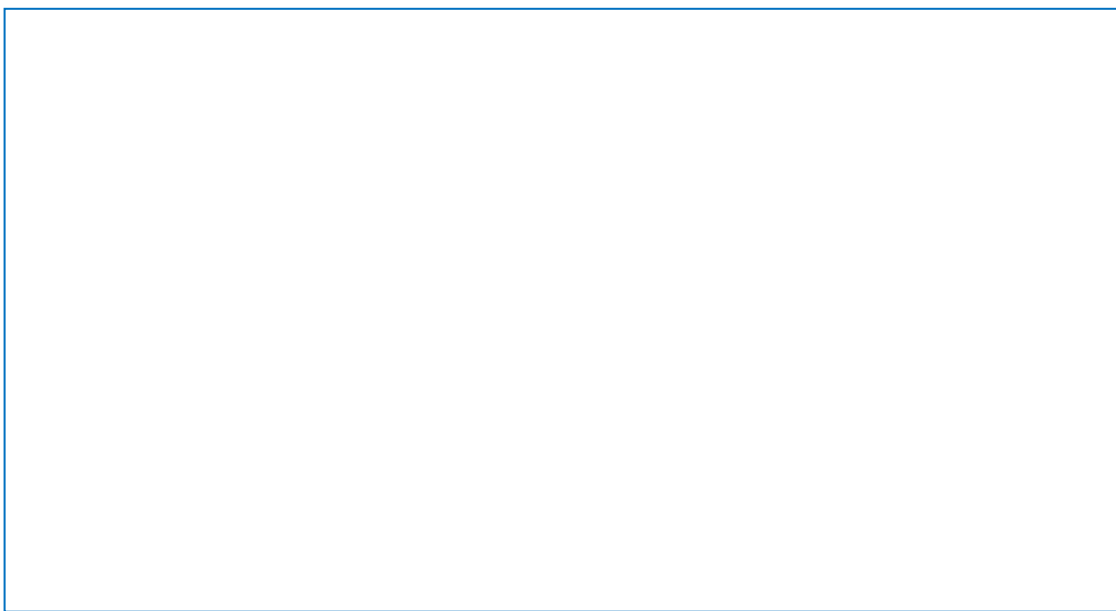
Es conocido que la biosíntesis de esteroides deriva de la ciclación de 2,3-epoxi-escualeno⁸⁶ catalizada por enzimas. Inspirados por este hecho, hemos considerado que el desarrollo de un procedimiento general de síntesis de espongianos eficiente y compatible con el entorno podría lograrse mediante la ciclación radicalaria en cascada de epoxi-geranilgeraniol (**38**), en un proceso catalizado por titanoceno(III). En el esquema II.9 se muestra el análisis retrosintético del espongiano natural **17**.



Esquema II.9. Análisis retrosintético bioinspirado de **17**.

Las etapas claves en el análisis retrosintético del espongiano **17** son la ciclación diastéreselectiva del epoxipolieno **38**, y la ciclación-aromatización del compuesto **41**.

A partir del compuesto **17**, se pueden sintetizar otros furanoditerpenos (**A**, **B**, **C** y **D**) mediante la adecuada funcionalización del anillo **A** (Esquema II.10).



Esquema II.10. Uso del compuesto **17** como precursor sintético de **A**, **B**, **C** y **D**.

El análisis sintético comenzó con la ciclación en cascada catalizada

⁸⁶R. A. Yoder and J. N. Johnston, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 4730-4756.

portitanoceno(III) de una mezcla racémica del derivado deepoxi-geranilgeraniol**39**, material de partida usado en nuestra síntesis de estipoldiona,⁸⁷ obteniéndose un rendimiento moderado del 36% del triciclo olefínico**40**, el cual, contiene un doble enlace exocíclico que nos permitirá desarrollar la síntesis del anillo de furano presente en los furnoditerpenos. El rendimiento obtenido puede considerarse satisfactorio si se tiene en cuenta que por este procedimiento se obtuvo un producto que contiene tres anillos condensados de seis miembros, un alquenoexocíclico, y seis centros estereogénicos, entre 192 regio y estereoisómeros potenciales. Por tanto, se trata de una reacción altamente diastereoselectiva y regioselectiva.

La saponificación del acetato **40** generó el alcohol primario de **41**, cuya orientación permitió obtener un epóxido estereoselectivamente, originando el β -epóxido **42** con un rendimiento del 95%. La estereoquímica del anillo de oxirano fue asignada tentativamente considerando la β -disposición del grupohidroxilo. La oxidación del diol**42** con el reactivo de Dess-Martin proporcionó el cetoaldehído**43** con un rendimiento cuantitativo. Este intermedio posee las funciones epóxido y carbonilo necesarias para la síntesis del anillo de furano. El tratamiento ácido de **43** generó el furanoespongianoditerpénico natural**17** con un rendimiento de 73%. Los datos espectroscópicos de **17** coinciden con los recogidos en bibliografía para el producto natural aislado de *Glossodorisatromarginata*.⁸⁸ La síntesis de **17a** partir del epoxipolieno**39** se completó en tan sólo cinco pasos y con un rendimiento global del 21%, mejorando, sustancialmente, los procedimientos sintéticos mencionados anteriormente.^{89, 90}

Por último, la reducción de la cetona **17** descrita previamente en bibliografía,⁹¹ permitió describir la síntesis formal del metabolito**18**, aislado de la esponja *Spongiaofficinalis* en tan sólo seis pasos (Esquema II.11).

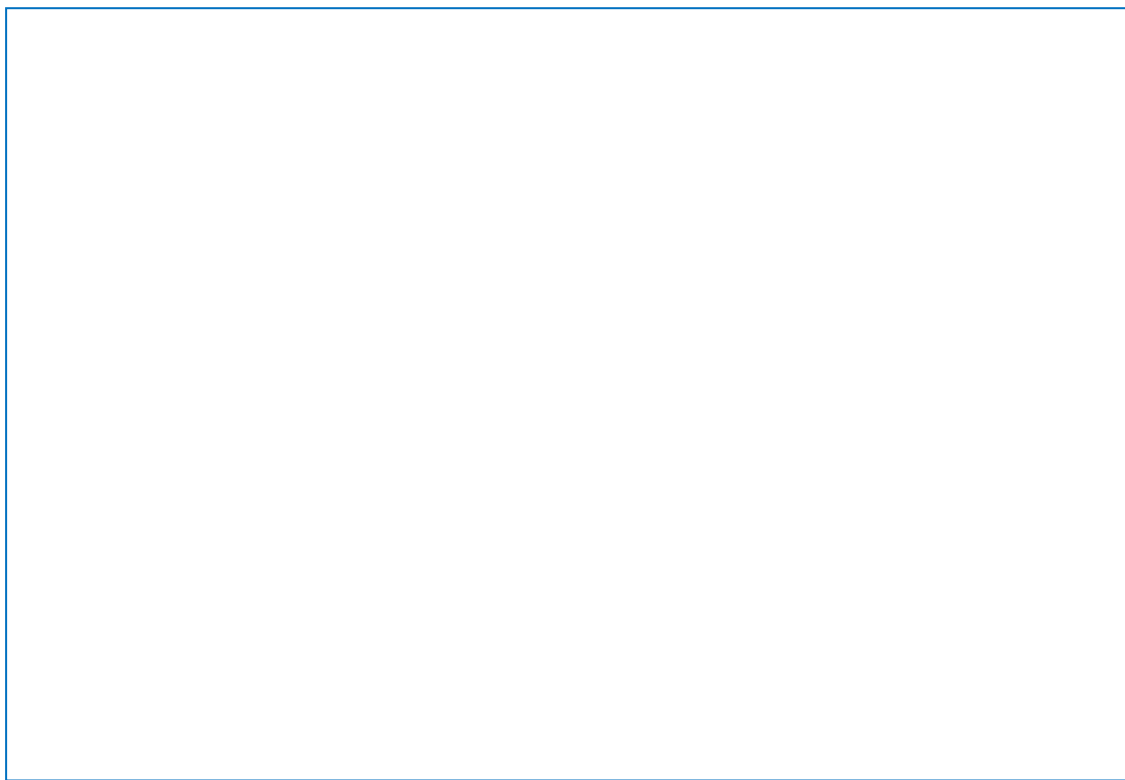
⁸⁷ J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas and J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1778-1788.

⁸⁸ M. J. Somerville, E. Mollo, G. Cimino, W. Rungprom and M. J. Garson, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 1086-1088.

⁸⁹ T. Sakamoto and K. Kanematsu, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5771-5780.

⁹⁰ M. Arnó, M. A. Gonzalez and R. J. Zaragoza, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12419-12428.

⁹¹ M. Arnó, M. A. Gonzalez and R. J. Zaragoza, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12419-12428.



Esquema II.11. Síntesis de **17** y **18a** partir del epoxipolipreno**39**. (a) Cp_2TiCl (0,2 equiv.), THF, temperatura ambiente, 12 h, 36%; (b) K_2CO_2 , MeOH, 5 °C, 3 h, 85%; (c) MCPBA, DCM, 5 °C, 2 h, 95%; (d) de Dess-Martin, temperatura ambiente, 5 h, 99%; (e) *p*-TsOH;DCM-DMSO,50°C,6h,73%;(f) TsNHNH_2 , 220°C,75%.

Teniendo en cuenta que el titanio es el séptimo metal más abundante en la Tierra,⁹² podemos afirmar que la metodología presentada puede convertirse en un método general, eficiente y sostenible para la síntesis de furanoespongianosditerpénicos.

⁹²D. J. Ramón and M. Yus, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2126-2208.

II.4. PARTE EXPERIMENTAL

II.4.1. Ciclación del epoxi-polipreno **39** catalizada por Cp_2TiCl .

THF (4 ml) completamente desoxigenado se añadió a una mezcla de Cp_2TiCl_2 (21 mg, 0.086 mmol) y Mn (188 mg, 3.44 mmol) bajo atmósfera de Ar. La suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió de color verde lima (aproximadamente 15 min.). A continuación, una mezcla de 2,4,6-collidina (0.36 ml, 3.0 mmol) y Me_3SiCl (0.21 ml, 1.72 mmol) en THF (0.5 ml) se añadió a la disolución de titanoceno (III). Por último, una disolución de **39** (150 mg, 0.43 mmol) en THF (0.5 ml) se añadió al matraz de reacción. La mezcla se agitó durante 12 h. La reacción se inactivó con HCl 2 N y se extrajo con Et_2O . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, y se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en THF (4 ml) y se agitó con Bu_4NF (350 mg, 1.72 mmol) durante 3 h. La mezcla se diluyó con Et_2O , se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4 anh.), y se eliminó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt 8:2) obteniéndose **40** (54 mg, 36%). Los datos espectroscópicos de **40** coinciden con los descritos en bibliografía.⁹³

II.4.2. Preparación del diol **41**.

Una disolución del compuesto **40** (38 mg, 0.110 mmol) en MeOH (1 ml) se enfrió a 5°C y se le añadió K_2CO_3 (95 mg, 0.69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El residuo se diluyó con Et_2O y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4 anh.) y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt, 7:3) para dar el diol **41** (29 mg, 85%) como un sólido amorfo. IR (película) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3337, 2850, 1644, 1442$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.93$ (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 4.64 (d ancho, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 3.82 (dd, $J = 11.0, 3.8$ Hz, 1 H), 3.78 (dd, $J = 10.9, 9.4$ Hz, 1 H), 3.22 (dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1 H), 3.15 a 3.9 (m, 1H), 2.41 (ddd, $J = 12.8, 4.2, 2.4$ Hz, 1 H), 1.95 (dd, $J = 9.7, 3.4$ Hz, 1 H), 1.78 (dt, $J = 12.5, 3.1$ Hz, 1 H), 1.73-1.20 (m, 11 H), 0.99 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.77 (s, 3 H), 0.72 (s, 3

⁹³J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas and J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1778-1788.

H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ = 147.5 (C), 106.2 (CH_2), 78.8 (CH), 59.7 (CH), 59.4 (CH), 58.7 (CH_2), 55.3 (CH), 40.6 (CH_2), 39.1 (C), 38.8 (C), 38.5 (CH_2), 37.6 (CH_2), 37.5 (C), 29.7 (CH_2), 28.3 (CH_3), 27.3 (CH_2), 18.6 (CH_2), 16.3 (CH_3), 16.2 (CH_3), 15.3 ppm (CH_3); HRMS (FAB) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ m/z$ = 329.2457, encontrado m/z = 329.2478.

II.4.3. Síntesis del epóxido 42.

Una disolución de diol**41** (25 mg, 0.81 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se enfrió a 5°C y se le añadió AMCPB al 70% (25 mg, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después se diluyó con Et_2O . La solución etérea se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 0.5 M, solución saturada de Na_2CO_3 acuoso y salmuera, se secó (Na_2SO_4 anh.) y se eliminó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/ AcOEt , 95:5) para dar el epóxido **42** (24 mg, 95%) como un sólido amorfo. IR (película) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ = 3510, 2850, 1213; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ = 3.63 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1 H), 3.43 (dd, J = 11.3, 10.4 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 11.6, 4.7 Hz, 1 H), 3.21 (dd, J = 3.7, 2.1 Hz, 1 H), 2.72 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 2.00-1.93 (m, 1 H), 1.88 (dd, J = 10.2, 3.2, 1 H), 1.83-1.78 (m, 2 H), 1.76-1.20 (m, 11 H), 1.00 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H), 0.79 (s, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ = 78.7 (CH), 59.1 (CH), 58.8 (CH_2), 57.9 (C), 55.2 (CH), 54.6 (CH), 51.7 (CH_2), 40.5 (CH_2), 39.3 (C), 38.8 (C), 38.5 (CH_2), 37.4 (C), 36.1 (CH_2), 29.7 (CH_3), 28.0 (CH_2), 27.2 (CH_2), 18.2 (CH_2), 16.6 (CH_3), 16.3 (CH_3), 15.3 (CH_3) ppm. HRMS (FAB) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ m/z$ = 345.2406, encontrado m/z = 345.2425.

II.4.4. Síntesis del aldehído 43.

Dess-Martinperiodinano (58 mg, 0.136 mmol) se añadió a una disolución del epóxido **42** (20 mg, 0.062 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y después se diluyó con CH₂Cl₂. La disolución de CH₂Cl₂ se lavó con una disolución saturada de una mezcla de NaHCO₃/Na₂SO₃(1:1) y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt, 95:5) para dar el aldehído **43** (19 mg, cuant.) como un sólido amorfo. IR (película) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 2851, 1737, 1706$; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.58$ (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.15 a 3.10 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.54-2.44 (m, 3H), 2.0-1.90 (m, 2H), 1.85 (dt, $J = 12.8, 2.9$ Hz, 1H), 1.75-1.5 (m, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); ¹³C RMN (151 MHz, CDCl₃, DEPT) $\delta = 219.7$ (C), 205.0 (CH), 66.9 (CH), 60.4 (CH), 57.3 (CH), 54.7 (CH₂), 49.9 (C), 43.2 (C), 42.3 (CH₂), 41.7 (CH₂), 39.7 (C), 38.2 (CH₂), 36.5 (CH₂), 27.1 (C), 23.5 (CH₂), 21.7 (CH₂), 18.8 (CH₃), 16.8 (CH₃), 11.3 ppm (2CH₃); HRMS (FAB) calculado para C₂₀H₃₀O₃Na [M + Na]⁺ m/z = 341.2093, encontrado m/z = 341.2110.

II.4.5. Síntesis del furanoespongianoditerpénico 17.

A una disolución del aldehído **43** (15 mg, 0.05 mmol) en CH₂Cl₂ (0.18 ml) y DMSO (0.27 ml) se añadió una disolución de *p*-TsOH anhidro en DMSO (0.27 ml, 330 mg *p*-TsOH/mL). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 6 h. El crudo de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt, 95:5) para dar el furanoespongianoditerpénico **17** (11 mg, 73%). Los datos espectroscópicos del compuesto sintético **17** coinciden con los descritos en

bibliografía para el producto natural.⁹⁴

⁹⁴M. J. Somerville, E. Mollo, G. Cimino, W. Rungprom and M. J. Garson, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 1086-1088.

CONCLUSIONES

1^a. Se ha llevado a cabo la síntesis de los fármacos tireostáticos: 1,3-dihidro-6-metil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**1**); 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**2**); el 1,3-dihidro-5,6-dimetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**3**); el 1,3-dihidro-6-propil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**4**), conocido también como Procasil (PTU); el 1,3-dihidro-6-fenil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**5**), conocido también como Fenecil y el 3-metil-2-tioxo-1-etoxicarbonil-imidazol (**6**).

2^a. Se ha diseñado y sintetizado, con buenos rendimientos de reacción, los nuevos derivados deuterados: 1,3,5-trideutero-6-trideuterometil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**10**); 1,3-dihidro-6-(2)-trideuteroetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona; 1,3-dihidro-6-(2')-trideuteroetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**11**); 1,3-dihidro-5-trideuterometil-6-metil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**12**); 1,3-dihidro-6-(2,3)-pentadeuteropropil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**13**); 1,3-dihidro-6-pentadeuterofenil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**14**); y el 3-trideuterometil-2-tioxo-1-etoxicarbonil-imidazol(**15**); que pueden utilizarse como patrones deuterados para la detección eficaz del uso fraudulento de los tireostáticos mencionados en la conclusión primera.

3^a. Se han desarrollado procesos de síntesis eficaz para los patrones deuterados **10**, **11**, **12**, **13**, **14**, y **15**. La síntesis de **10** tiene lugar a partir de acetato de etiloctadeuterado (**19**) y transcurre en dos etapas con un rendimiento global del 58%. Las síntesis de **11**, **12** y **13** parten de acetoacetato de etilo y transcurren en dos etapas con un rendimiento global del 69, 63 y 66%, respectivamente. La síntesis de **14** parte de benceno deuterado y transcurre, también, en dos etapas con un rendimiento global del 64%. Finalmente, la síntesis de **15** parte de *N*-metilimidazol y transcurre en dos etapas con un rendimiento global del 64%.

4^a. Se ha desarrollado un nuevo procedimiento bioinspirado y sostenible para la síntesis de espongianos diterpénicos bioactivos, siendo las etapas claves la ciclación radicalaria del acetato de epoxi-geranilgeraniol catalizada por Cp₂TiCl y una ciclación-aromatización para generar el anillo de furano.

5. Se ha sintetizado el furanoespongiano **17** a partir del epoxipolieno **39** con un rendimiento global del 21%.

ANEXOS

En este apartado final se recogen los resultados publicados y/o registrados bajo patente que son consecuencia del trabajo desarrollado en esta Tesis Doctoral.

En primer lugar se incluye la publicación “Ti(III)-Catalyzed, concise synthesis of marine furanospongian diterpenes” aparecida en la revista RSC Advances, y que corresponde al tema de espongianos diterpénicos de origen marino.

En los anexos posteriores se incluyen las solicitudes de patente y la admisión a trámite de cinco de los tireostáticos deuterados sintetizados.

Los derivados deuterados 1,3-dihidro-5-trideuterometil-6-metil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**12**) y 1,3-dihidro-6-pentadeuterofenil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**14**) están cubiertos bajo patente internacional con los números WO2012/076735A1 y WO2012/076736A1, respectivamente.

La patente española número 201300034 corresponde al compuesto 1,3,5-trideutero-6-trideuterometil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**10**).

La patente española número 201300035 corresponde al compuesto 1,3-dihidro-6-(2'-trideuteroetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**11**).

Finalmente, el producto 3-trideuterometil-2-tioxo-1-etoxicarbonil-imidazol (**15**) está registrado bajo patente española número 201300036.

Cite this: *RSC Advances*, 2012, 2, 12922–12925

www.rsc.org/advances

PAPER

Ti(III)-Catalyzed, concise synthesis of marine furanospongian diterpenes†

Antonio Rosales,*^{ab} Juan Muñoz-Bascón,^a Víctor Manuel Morales-Alcázar,^a José A. Castilla-Alcalá^b and J. Enrique Oltra*^a

Received 25th September 2012, Accepted 25th October 2012

DOI: 10.1039/c2ra22281g

A bioinspired procedure for the straightforward synthesis of marine furanospongian diterpenes is described. The key step is the titanocene(III)-catalyzed radical cascade cyclization of the suitable epoxy-polyene.

Introduction

In recent years radical cyclizations of epoxypolyenes catalyzed by Cp₂TiCl (Nugent's reagent)¹ have become powerful tools in organic synthesis.^{5–8} In fact this reaction has facilitated considerably the straightforward synthesis of several cyclic terpenes, including monoterpenoids, such as karahanaenone;⁹ sesquiterpenoids, such as *trans*-4(11),8-daucadiene,⁹ isodrimenediol,¹⁰ 3β-hydroxydihydroconferitifolin,¹⁰ tuberiferin,¹¹ and dehydrobrachylaenolide;¹¹ diterpenoids, such as 3β-hydroxymannool,¹² rostratone,^{13,14} aphidicolin,¹⁴ pyripyropene A,¹⁴ barekoxide,⁹ and laukaralool;⁹ triterpenoids, such as 3β-hydroxymalabaricatriene¹² and achilleol A;¹⁵ meroterpenoids, such as stypoldione,¹² zonarone¹⁶ and zonarol;¹⁶ and the ambergris-type odorant α-ambrinol.¹⁷ We have extended the Ti(III)-catalyzed radical cascade cyclization to the synthesis of furanospongian diterpenes, thus reinforcing the hypothesis that with a judicious choice of epoxy-polyene starting material this method allows the straightforward synthesis of terpenoids with many different skeletons.

Results and discussion

Spongian diterpenes constitute a subfamily of marine terpenoids with a spongian skeleton (1)¹⁸ among which furanospongian diterpenes such as 2 and 3 incorporate a heteroaromatic furan D ring.¹⁸

Furanoditerpenoids 2 and 3 were first isolated from the nudibranch *Glossodoris atromarginata*¹⁹ and the sponge *Spongia officinalis*,²⁰ respectively, and have proved to exert a cytotoxic effect on tumor cells,²¹ antiviral activity,²¹ and an inhibitory effect on the development of sea-urchin embryos.²² These terpenoids are scarce in nature, however, and harvesting their biological sources from the sea is no easy task. Within this

context, chemical synthesis may provide additional supplies to facilitate their pharmacological study. In fact, the total synthesis of 2 and 3 was reported as long ago as 1995,²³ and four years later both compounds were prepared from S-(+)-carvone.²⁴ Nevertheless, the total synthesis of these products requires more than twenty steps^{23,25} and twelve or thirteen for preparation from (+)-carvone,²⁴ and even then affords low overall yields.

It is well known that the biosynthesis of steroids derives from the enzyme-catalyzed cyclization of 2,3-epoxy-squalene.²⁶ Inspired by this biosynthesis, we deemed that the synthesis of furanospongian diterpenoid 2 could be efficiently achieved by means of the key titanocene(III)-catalyzed cascade cyclization of epoxy-geranylgeraniol (5) (Scheme 1). Eventually, ketone 2 would be reduced to 1.

As expected, the titanocene(III)-catalyzed cascade cyclization of racemic epoxy-geranylgeraniol derivative 6, the starting material for our synthesis of stypoldione,¹² gave a 36% yield of tricyclic olefin 7 bearing the crucial exocyclic double bond (Scheme 2). This yield should be regarded as entirely satisfactory if we bear in mind that this Ti(III)-catalyzed cyclization selectively afforded a product containing three fused (*trans/anti/trans*) six-membered rings, an exocyclic alkene, and six stereogenic centers out of 192 possible regio- and stereoisomers.

Simple saponification of acetate 7 unmasked the primary alcohol group of 8, which directed the following epoxidation reaction to give stereoselectively a 95% yield of β-epoxide 9 (stereochemistry of the oxirane ring was tentatively assigned due

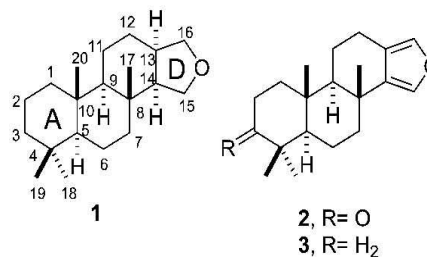
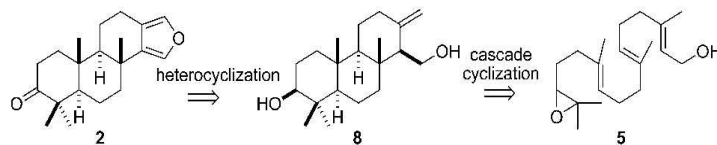


Chart 1 Spongian skeleton (1) and chemical structure of furanospongian diterpenes 2 and 3.

^aDepartment of Organic Chemistry, Faculty of Sciences, University of Granada, 18071, Granada, Spain. E-mail: joltra@ugr.es; Fax: +34 958248437

^bDepartment of Clinic Analysis, University Hospital Virgen de las Nieves, 18014, Granada, Spain. E-mail: a.rosales.martinez@gmail.com

† Electronic Supplementary Information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c2ra22281g



Scheme 1 Bioinspired retrosynthetic analysis of 2.

to the β -disposition of the hydroxyl-methyl directing group). Dess–Martin oxidation of diol 9 afforded an almost 100% yield of ketoaldehyde 10, which already had in place the epoxide and carbonyl functions required for the next heterocyclization step. Subsequently, the acidic treatment of 10 provided a 73% yield of synthetic furanospongian diterpene 2, the NMR data of which matched those reported for the natural product isolated from *G. atomarginata*.¹⁹ Thus, the synthesis of 2 from epoxy-polyene 6 was completed in only five steps to afford a 21% overall yield, substantially improving on the synthetic procedures mentioned above.^{23,24} Moreover, the reduction of ketone 2 to diterpene 3 has already been reported,²⁴ and so Scheme 2 also represents the formal synthesis of the metabolite from the sponge *S. officinalis* (3) in six steps. Bearing in mind that titanium is one of the most abundant safe transition metals on Earth,²⁷ our results suggest that this titanocene(III)-catalyzed procedure might become a general method for the synthesis of furanospongian diterpenes.

Experimental

General methods

The general details have been described elsewhere.²⁸ Silica gel was used as solid support for flash chromatography. Compounds 2,¹⁹ 6,¹² and 7¹² are known and their NMR spectra matched those previously reported.

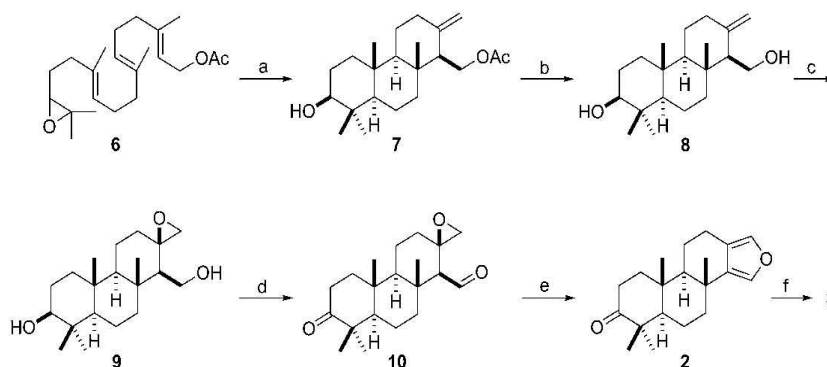
Cp_2TiCl_2 -catalyzed cyclization of epoxy-polyene 6

Strictly deoxygenated THF (4 mL) was added to a mixture of Cp_2TiCl_2 (21 mg, 0.086 mmol) and Mn dust (188 mg, 3.44 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min).

Then, a solution of epoxy-polyene 6 (150 mg, 0.43 mmol) and 2,4,6-collidine (0.36 mL, 3.0 mmol) in THF (0.5 mL), and Me_3SiCl (0.21 mL, 1.72 mmol) were added and the solution was stirred for 12 h. The reaction was then quenched with 2N HCl and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine, dried (anhyd. Na_2SO_4), and the solvent removed. The residue was dissolved in THF (4 mL) and stirred with Bu_4NF (350 mg, 1.72 mmol) for 3 h. The mixture was then diluted with Et_2O , washed with brine, dried (anhyd. Na_2SO_4), and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane–AcOEt 8 : 2) affording 7 (54 mg, 36% yield). The NMR data of 7 matched those previously reported.¹²

Preparation of diol 8

A solution of compound 7 (38 mg, 0.110 mmol) in MeOH (1 mL) was cooled to 5 °C and K_2CO_3 (95 mg, 0.69 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 3 h, the solvent was then removed and the residue was diluted in Et_2O and washed with brine. The organic layer was dried (anhyd. Na_2SO_4) and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane–EtOAc, 7 : 3) to give diol 8 (29 mg, 85%) as an amorphous solid. IR (film) $\nu_{max} cm^{-1}$ = 3337, 2850, 1644, 1442; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.93 (d, J = 1.0 Hz, 1 H-16a), 4.64 (br d, J = 1.0 Hz, 1 H-16b), 3.82 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1 H-15a), 3.78 (dd, J = 10.9, 9.4 Hz, 1 H-3), 3.22 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1 H-15b), 3.15–3.09 (m, 1H), 2.41 (ddd, J = 12.8, 4.2, 2.4 Hz, 1 H), 1.95 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1 H), 1.78 (dt, J = 12.5, 3.1 Hz, 1 H), 1.73–1.20 (m, 11 H), 0.99 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.77 (s, 3 H), 0.72 (s, 3 H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, DEPT): δ = 147.5 (C), 106.2 (CH_2), 78.8 (CH), 59.7 (CH), 59.4 (CH), 58.7 (CH_2), 55.3 (CH), 40.6 (CH_2), 39.1 (C), 38.8 (C), 38.5 (CH_2), 37.6 (CH_2).



Scheme 2 Synthesis of 2 and 3 from epoxy-polyene 6. (a) Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv.), Mn (8 equiv.), Me_3SiCl (4 equiv.), 2,4,6-collidine (7 equiv.), THF, rt, 12 h, 36%; (b) K_2CO_3 , MeOH, 5 °C, 3 h, 85%; (c) MCPBA, DCM, 5 °C, 2 h, 95%; (d) Dess Martin periodinane, rt, 5 h, 99%; (e) *p*-TsOH; DCM DMSO, 50 °C, 6 h, 73%; (f) ref. 10, 1 step, 75%.

37.5 (C), 29.7 (CH₂), 28.3 (CH₃), 27.3 (CH₂), 18.6 (CH₂), 16.3 (CH₃), 16.2 (CH₃), 15.3 ppm (CH₃); HRMS (FAB): calcd. for C₂₀H₃₄NaO₂ [M + Na]⁺ 329.2457, found 329.2478.

Synthesis of epoxide 9

A solution of diol **8** (25 mg, 0.081 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was cooled to 5 °C and MCPBA (70%) (25 mg, 0.1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h and then diluted with Et₂O. The ethereal solution was washed with 0.5 M Na₂S₂O₄, saturated aqueous Na₂CO₃ and brine, dried (anhyd. Na₂SO₄) and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane–EtOAc, 95 : 5) to give epoxide **9** (24 mg, 95%) as an amorphous solid. IR (film) ν_{\max} cm⁻¹ = 3510, 2850 1213; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.63 (dd, *J* = 11.6, 3.3 Hz, 1 H-15a), 3.43 (dd, *J* = 11.3, 10.4 Hz, 1 H-3), 3.24 (dd, *J* = 11.6, 4.7 Hz, 1 H-15b), 3.21 (dd, *J* = 3.7, 2.1 Hz, 1 H-16a), 2.72 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H-16b), 2.00–1.93 (m, 1 H), 1.88 (dd, *J* = 10.2, 3.2, 1 H), 1.83–1.78 (m, 2 H), 1.76–1.20 (m, 11 H), 1.00 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H), 0.79 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 78.7 (CH), 59.1 (CH), 58.8 (CH₂), 57.9 (C), 55.2 (CH), 54.6 (CH), 51.7 (CH₂), 40.5 (CH₂), 39.3 (C), 38.8 (C), 38.5 (CH₃), 37.4 (C), 36.1 (CH₂), 29.7 (CH₃), 28.0 (CH₂), 27.2 (CH₂), 18.2 (CH₂), 16.6 (CH₃), 16.3 (CH₃), 15.3 (CH₃) ppm. HRMS (FAB): calcd. for C₂₀H₃₄NaO₃ [M + Na]⁺ 345.2406, found 345.2425.

Synthesis of aldehyde 10

Dess–Martin periodinane (58 mg, 0.136 mmol) was added to a solution of epoxide **9** (20 mg, 0.062 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 5 h and then diluted with CH₂Cl₂. The CH₂Cl₂ solution was washed with a saturated solution of a 1 : 1 mixture of NaHCO₃ and Na₂SO₃ and with brine. After drying and removal of the solvent the residue was submitted to flash chromatography (hexane–EtOAc, 95 : 5) to give aldehyde **10** (19 mg, quant.) as an amorphous solid. IR (film) ν_{\max} cm⁻¹ = 2851, 1737, 1706; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 9.58 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H-15), 3.15–3.10 (m, 1H-16a), 2.72 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H-16b), 2.54–2.44 (m, 3H), 2.0–1.90 (m, 2H), 1.85 (dt, *J* = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 1.75–1.5 (m, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 219.7 (C), 205.0 (CH), 66.9 (CH), 60.4 (CH), 57.3 (CH), 54.7 (CH₂), 49.9 (C), 43.2 (C), 42.3 (CH₂), 41.7 (CH₂), 39.7 (C), 38.2 (CH₂), 36.5 (CH₂), 27.1 (C), 23.5 (CH₂), 21.7 (CH₂), 18.8 (CH₃), 16.8 (CH₃), 11.3 ppm (2CH₃); HRMS (FAB): *m/z* calcd. for C₂₀H₃₀O₃Na [M + Na]⁺: 341.2093; found: 341.2110.

Synthesis of furanospongian diterpene 2

To a solution of aldehyde **10** (15 mg, 0.05 mmol) in CH₂Cl₂ (0.18 mL) and DMSO (0.27 mL) a solution of anhydrous PTSA in DMSO (0.27 mL, 330 mg *p*-TsOH mL⁻¹) was added. The reaction mixture was warmed to 50 °C and stirred for 6 h. The reaction mixture was then diluted with diethyl ether and washed with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography to give furanospongian diterpene **2** (11 mg, 73%). The

NMR data of synthetic **2** matched those previously reported for the natural product.¹⁹

Conclusion

Here we describe a novel procedure for the straightforward synthesis of bioactive spongian diterpenes **2** and **3**. The key step is the titanocene(III)-catalyzed radical cascade cyclization of epoxy-polyprene **6**.

Acknowledgements

This work was financed by the Spanish MICINN (Project CTQ2011-24443) and the Regional Government of Andalucía (Projects P07-FQM-3213 and P10-FQM-6050). The authors thank their English colleague Dr Jon Trout for revising their English text.

References

- 1 T. V. RajanBabu and W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 986–997, and references therein.
- 2 A. Gansäuer, H. Bluhm and M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 12849–12859, and references therein.
- 3 A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1935–1938.
- 4 A. Gansäuer, C. A. Fan, J. Justicia and D. Worgull, *Top. Curr. Chem.*, 2007, **279**, 25–52.
- 5 J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López and J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.*, 2006, **264**, 63–91.
- 6 J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, B. Bazdi and J. E. Oltra, *Mini-Rev. Org. Chem.*, 2006, **3**, 23–35.
- 7 J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer and J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 3525–3537.
- 8 A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, I. Huth, A. Rosales, I. Sancho-Sanz, N. M. Padial and J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.*, 2012, **320**, 93–120.
- 9 J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel and D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 14911–14921.
- 10 J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadaño, A. González-Coloma and J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 712–718.
- 11 J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, R. E. Estévez, M. Paradas, A. M. Lasanta, J. L. Oller, A. Rosales, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 11938–11943.
- 12 J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haidour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas and J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.*, 2004, **10**, 1778–1788.
- 13 J. Justicia, J. E. Oltra and J. M. Cuerva, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 4293–4296.
- 14 J. Justicia, J. E. Oltra and J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 8265–8270.
- 15 A. F. Barrero, J. M. Cuerva, E. J. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra and R. Chahboun, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 2793–2796.
- 16 A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 4115–4127.
- 17 J. Justicia, A. G. Campaña, B. Bazdi, R. Robles, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, **350**, 571–576.
- 18 R. A. Keyrers, P. T. Northcote and M. T. Davies-Coleman, *Nat. Prod. Rep.*, 2006, **23**, 321–334.
- 19 M. J. Somerville, E. Mollo, G. Cimino, W. Rungprom and M. J. Garson, *J. Nat. Prod.*, 2006, **69**, 1086–1088.
- 20 N. Capelle, J. C. Braekman, D. Daloz and B. Tursch, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1980, **89**, 399–404.
- 21 L. Betancur-Galvis, C. Zuluaga, M. Arnó, M. A. González and R. J. Zaragoza, *J. Nat. Prod.*, 2002, **65**, 189–192.
- 22 L. P. Ponomarenko, N. A. Terent'eva, V. B. Krasokin, A. I. Kalinovskiy and V. A. Rasskazov, *Nat. Prod. Commun.*, 2011, **6**, 773–776.
- 23 T. Sakamoto and K. Kanematsu, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 5771–5780.

[View Article Online](#)

- 24 M. Arnó, M. A. Gonzalez and R. J. Zaragoza, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 12419–12428.
- 25 Y. Baba, T. Sakamoto, S. Soejima and K. Kanematsu, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 5645–5658.
- 26 R. A. Yoder and J. N. Johnston, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 4730–4756.
- 27 D. J. Ramón and M. Yús, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 2126–2208.
- 28 M. Paradas, A. G. Campaña, T. Jiménez, R. Robles, J. E. Oltra, E. Buñuel, J. Justicia, D. J. Cárdenas and J. M. Cuerva, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 12748–12756.

Published on 26 October 2012. Downloaded on 23/07/2013 11:29:43.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

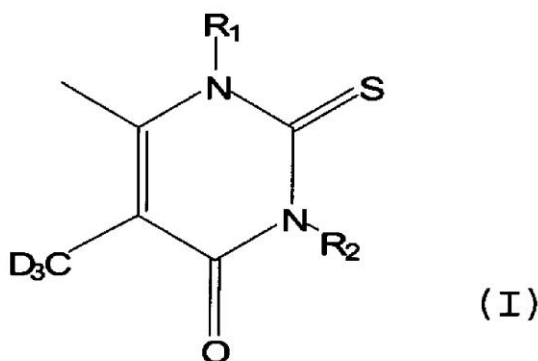
(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/076735 A1(43) Fecha de publicación internacional
14 de junio de 2012 (14.06.2012) **WIPO | PCT**

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 239/56 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2011/000360
- (22) Fecha de presentación internacional:
7 de diciembre de 2011 (07.12.2011)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
P201001573
7 de diciembre de 2010 (07.12.2010) ES
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
UNIVERSIDAD DE GRANADA [ES/ES]; OTRI, Hospital Real, C/ Cuesta del Hospicio, 18071 Granada (ES).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): MORALES ALCÁZAR, Victor [ES/ES]; OTRI, Hospital Real, C/ Cuesta del Hospicio, 18071 Granada (ES). ARRÁEZ ROMÁN, David [ES/ES]; OTRI, Hospital Real, C/ Cuesta del Hospicio, 18071 Granada (ES). SEGURA CARRETERO, Antonio [ES/ES]; OTRI, Hospital Real,
- C/ Cuesta del Hospicio, 18071 Granada (ES). JUSTICIA LADRÓN DE GEVARA, José [ES/ES]; OTRI, Hospital Real, C/ Cuesta del Hospicio, 18071 Granada (ES). ROSALES MARTÍNEZ, Antonio [ES/ES]; OTRI, Hospital Real, C/ Cuesta del Hospicio, 18071 Granada (ES). OLTRA FERRERA, Juan Enrique [ES/ES]; OTRI, Hospital Real, C/ Cuesta del Hospicio, 18071 Granada (ES).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: DEUTERATED 5-TRIDEUTEROMETHYL-6-METHYL-2-THIOXO-2,3-DIHYDROPIRIDIN -4(1H)-ONE COMPOUNDS AND METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF

(54) Título : COMPUESTOS DEUTERADOS DE 5-TRIDEUTEROMETIL-6 METIL-2 TIOXO-2, 3-DIHDROPIRIDIN-4 (1H) -ONA Y PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMO



(57) Abstract: The invention defines deuterated compounds of formula (I), in which: R₁ and R₂ independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group substituted with an -OR₄ group, R₄ being a hydrogen atom or a phenyl-substituted C₁-C₃ alkyl group; an -NR₃R₆ group, R₃ and R₆ independently being a hydrogen atom, or a C₁-C₃ alkyl, tosyl or mesyl group; a -SR₇ group, R₇ being a hydrogen atom or a C₁-C₃ alkyl group; a -OCOR₈ group, R₈ being a C₁-C₃ alkyl or phenyl group; or a halogen atom; and D represents deuterium. The invention also defines a method for preparing said deuterated compounds, a pharmaceutical composition comprising said compounds and the use of said compounds in the pharmaceutical and analytical fields.

(57) Resumen:

[Continúa en la página siguiente]

WO 2012/076735 A1

WO 2012/076735 A1 

BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

La invención define compuestos deuterados de fórmula (I), en la que: R₁ y R₂ representan de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo -OR₃, siendo R₄ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ sustituido con fenilo; un grupo -NR₅-R₆, siendo R₅ y R₆ de forma independiente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₃, tosilo o mesilo; un grupo -SR₇, siendo R₇ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃; un grupo -OCOR₈, siendo R₈ un grupo alquilo C₁-C₃ o fenilo; o un átomo de halógeno; y D representa deuterio. La invención define también un procedimiento para preparar dichos compuestos deuterados, una composición farmacéutica que los comprende, y el uso de los mismos en el campo farmacéutico y analítico.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2011/000360

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D239/56 (2006.01) A61K31/513 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPODOC, INVENES, WPI, CAS, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S Abuin et al, Analytical Chimica Acta 2008, vol 617, pages 184-191. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry detection", the whole document	1-16
A	S Abuin et al, Journal of Chromatography A 2008, vol 1207, pages 17-23. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by liquid-chromatography tandem mass spectrometry: comparison of two sample treatment strategies"	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance. "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means. "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26/03/2012		Date of mailing of the international search report (16/04/2012)
Name and mailing address of the ISA/ OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Facsimile No.: 91 349 53 04		Authorized officer M. Fernández Fernández Telephone No. 91 3495489

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2011/000360

<p>A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD C07D239/56 (2006.01) A61K31/513 (2006.01) De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.</p>										
<p>B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA</p> <p>Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación) C07D, A61K</p> <p>Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda</p> <p>Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) EPODOC, INVENES, WPI, CAS, BIOSIS</p>										
<p>C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoría*</th> <th>Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes</th> <th>Relevante para las reivindicaciones nº</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>S Abuin et al, Analytical Chimica Acta 2008, vol 617, páginas 184-191. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry detection", todo el documento</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>S Abuin et al, Journal of Chromatography A 2008, vol 1207, páginas 17-23. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by liquid-chromatography tandem mass spectrometry: comparison of two sample treatment strategies"</td> <td>1-16</td> </tr> </tbody> </table>		Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº	A	S Abuin et al, Analytical Chimica Acta 2008, vol 617, páginas 184-191. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry detection", todo el documento	1-16	A	S Abuin et al, Journal of Chromatography A 2008, vol 1207, páginas 17-23. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by liquid-chromatography tandem mass spectrometry: comparison of two sample treatment strategies"	1-16
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº								
A	S Abuin et al, Analytical Chimica Acta 2008, vol 617, páginas 184-191. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry detection", todo el documento	1-16								
A	S Abuin et al, Journal of Chromatography A 2008, vol 1207, páginas 17-23. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by liquid-chromatography tandem mass spectrometry: comparison of two sample treatment strategies"	1-16								
<p><input type="checkbox"/> En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos <input type="checkbox"/> Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo</p>										
<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> <p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>										
<p>Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 26/03/2012</p>	<p>Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional. 16 de abril de 2012 (16/04/2012)</p>									
<p>Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Nº de fax: 91 349 53 04</p>	<p>Funcionario autorizado M. Fernández Fernández Nº de teléfono 91 3495489</p>									

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional(43) Fecha de publicación internacional
14 de junio de 2012 (14.06.2012)

WIPO | PCT

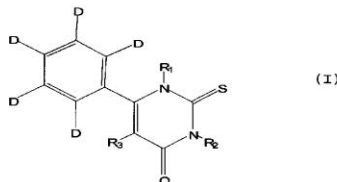
(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/076736 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 239/56 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2011/000361
- (22) Fecha de presentación internacional:
7 de diciembre de 2011 (07.12.2011)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
P201001572
7 de diciembre de 2010 (07.12.2010) ES
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
UNIVERSIDAD DE GRANADA [ES/ES]; OTRI, Hospital Real, C/ uesta del Hospicio s/n, E-18071 Granada (ES).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): MORALES ALCAZAR, Victor [ES/ES]; OTRI, Hospital Real, C/ uesta del Hospicio s/n, E-18071 Granada (ES). ARRAEZ ROMAN, David [ES/ES]; OTRI, Hospital Real, C/ uesta del Hospicio s/n, E-18071 Granada (ES). SEGURA CARRETERO, Antonio [ES/ES]; OTRI, Hospital Real, C/ uesta del Hospicio s/n, E-18071 Granada (ES). JUSTICIA LADRON DE GUEVARA, José [ES/ES];
- OTRI, Hospital Real, C/ uesta del Hospicio s/n, E-18071 Granada (ES). ROSALES MARTINEZ, Antonio [ES/ES]; OTRI, Hospital Real, C/ uesta del Hospicio s/n, E-18071 Granada (ES). OLTRA FERRERO, Juan Enrique [ES/ES]; OTRI, Hospital Real, C/ uesta del Hospicio s/n, E-18071 Granada (ES).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: DEUTERATED PHENACYL AND DERIVATIVES, METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF AND USES THEREOF

(54) Título : FENUCIL DEUTERADO Y DERIVADOS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y USOS DE LOS MISMOS



(57) Abstract: The invention defines deuterated compounds of formula (I) in which: R₁, R₂ and R₃ independently represent a hydrogen atom or C₁-C₄ alkyl group, optionally substituted with an -OR₄ group; R₄ being a hydrogen atom or a C₁-C₃ alkyl group optionally substituted with phenyl; a -NR₅Re group, R₅ and Re independently being a hydrogen atom or a C₁-C₃ alkyl, tosyl or mesyl group; a -SR₇ group, R₇ being a hydrogen atom or C₁-C₃ alkyl group; a -OCOR₈ group, R₈ being a C₁-C₃ alkyl or phenyl group; or a halogen atom; and D represents deuterium. The invention also defines a method for preparing said deuterated compounds, a pharmaceutical composition that comprises said compounds and the use thereof in the pharmaceutical and analytical fields.

(57) Resumen: La invención define compuestos deuterados de fórmula (I), en la que: R₁, R₂ y R₃ representan de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido con un grupo -OR₄; siendo R₄ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con fenilo; un grupo -NR₅Re, siendo R₅ y Re de forma independiente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₃, tosil o mesilo; un grupo -SR₇ siendo R₇ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃; un grupo -OCOR₈, siendo R₈ un grupo alquilo C₁-C₃ o fenilo; o un átomo de halógeno; y D representa deuterio. La invención define también un procedimiento para preparar dichos compuestos deuterados, una composición farmacéutica que los comprende, y el uso de los mismos en el campo farmacéutico y analítico.

WO 2012/076736 A1

WO 2012/076736 A1 

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

— *antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2011/000361

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D239/56 (2006.01) A61K31/513 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPODOC, INVENES, WPI, CAS, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S Abuin et al, Analytical Chimica Acta 2008, vol 617, pages 184-191. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry detection", the whole document	1-15
A	S Abuin et al, Journal of Chromatography A 2008, vol 1207, pages 17-23. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by liquid chromatography tandem mass spectrometry: comparison of two sample treatment strategies", the whole document	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance. "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means. "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06/03/2011		Date of mailing of the international search report (16/04/2012)
Name and mailing address of the ISA/ OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Facsimile No.: 91 349 53 04		Authorized officer M. Fernández Fernández Telephone No. 91 3495489

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2011/000361

<p>A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD C07D239/56 (2006.01) A61K31/513 (2006.01) De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.</p>											
<p>B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA</p> <p>Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación) C07D, A61K</p> <p>Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda</p> <p>Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) EPODOC, INVENES, WPI, CAS, BIOSIS</p>											
<p>C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoría*</th> <th>Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes</th> <th>Relevante para las reivindicaciones nº</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>S Abuin et al, Analytical Chimica Acta 2008, vol 617, páginas 184-191. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry detection", todo el documento</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>S Abuin et al, Journal of Chromatography A 2008, vol 1207, páginas 17-23. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by liquid chromatography tandem mass spectrometry: comparison of two sample treatment strategies", todo el documento</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº	A	S Abuin et al, Analytical Chimica Acta 2008, vol 617, páginas 184-191. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry detection", todo el documento	1-15	A	S Abuin et al, Journal of Chromatography A 2008, vol 1207, páginas 17-23. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by liquid chromatography tandem mass spectrometry: comparison of two sample treatment strategies", todo el documento	1-15
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº									
A	S Abuin et al, Analytical Chimica Acta 2008, vol 617, páginas 184-191. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry detection", todo el documento	1-15									
A	S Abuin et al, Journal of Chromatography A 2008, vol 1207, páginas 17-23. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by liquid chromatography tandem mass spectrometry: comparison of two sample treatment strategies", todo el documento	1-15									
<p><input type="checkbox"/> En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos <input type="checkbox"/> Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo</p>											
<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> <p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>											
<p>Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 06/03/2011</p>		<p>Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional. 16 de abril de 2012 (16/04/2012)</p>									
<p>Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Nº de fax: 91 349 53 04</p>		<p>Funcionario autorizado M. Fernández Fernández Nº de teléfono 91 3495489</p>									

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 2009)



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, ENERGÍA
Y TURISMO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

Nº SOLICITUD: P201300034
FECHA Y HORA DE ENTRADA EN OEPM:
FECHA Y HORA DE ENTRADA EN LUGAR DISTINTO A LA OEPM: JUNTA DE ANDALUCÍA
LUGAR DE PRESENTACIÓN: GRANADA CÓDIGO: 201301400001859 20/12/2012

1. IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

(1) MODALIDAD: <input checked="" type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCION <input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD		(3) EXPEDIENTE PRINCIPAL O DE ORIGEN: Granada
(2) TIPO DE SOLICITUD: <input type="checkbox"/> ADICIÓN A LA PATENTE <input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL <input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD <input type="checkbox"/> TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA <input type="checkbox"/> ENTRADA EN FASE NACIONAL DE SOLICITUD PCT		MODALIDAD: Nº SOLICITUD: FECHA PRESENTACIÓN:

2. IDENTIFICACIÓN DEL SOLICITANTE

(4) NOMBRE Y APELLIDOS/DENOMINACIÓN SOCIAL UNIVERSIDAD DE GRANADA				NIF/PASAPORTE Q1818002F	
DIRECCIÓN POSTAL C/ HOSPICIO S/N		CÓDIGO POSTAL Y LOCALIDAD 18.071 GRANADA	PROVINCIA GRANADA	PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA	CÓDIGO PAÍS RESIDENCIA ES
PAÍS NACIONALIDAD ESPAÑA		CÓDIGO PAÍS NACIONALIDAD ES	CNAE (5)	PYME (6)	
DIRECCIÓN CORREO ELECTRÓNICO otri@ugr.es	Nº TELÉFONO FIJO 958244336	Nº TELÉFONO MÓVIL 958244301	(7) INDICACIÓN DEL MEDIO DE NOTIFICACIÓN PREFERENTE <input checked="" type="checkbox"/> CORREO POSTAL <input type="checkbox"/> CORREO ELECTRÓNICO		
EL SOLICITANTE TAMBIÉN (8) <input type="checkbox"/> SI ES INVENTOR:	<input checked="" type="checkbox"/> NO		MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO: (9) <input checked="" type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESIÓN <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):		

3. OTROS SOLICITANTES Y/O INVENTORES (10)

<input checked="" type="checkbox"/> LOS DEMAS SOLICITANTES Y/O INVENTORES SE INDICAN EN HOJA COMPLEMENTARIA

4. IDENTIFICACIÓN DEL REPRESENTANTE

(11) REPRESENTACIÓN			(12) Nº PODER GENERAL
<input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ESTÁ REPRESENTADO	EL SOLICITANTE ESTÁ REPRESENTADO POR: <input type="checkbox"/> AGENTE DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL <input type="checkbox"/> OTRO REPRESENTANTE		
(13) ACTUACIÓN POR MEDIO DE AGENTE	NOMBRE	CÓDIGO DE AGENTE	
(14) ACTUACIÓN POR MEDIO DE OTRO REPRESENTANTE	NOMBRE	DIRECCIÓN POSTAL	NIF
DIRECCIÓN CORREO ELECTRÓNICO	Nº TELÉFONO	(15) INDICACIÓN DEL MEDIO DE NOTIFICACIÓN PREFERENTE <input type="checkbox"/> CORREO POSTAL <input type="checkbox"/> CORREO ELECTRÓNICO	

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS (OEPM)
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

3101 (01.12)

Pág. 1 de 2

Ejemplar para el solicitante

0200300034

5. TÍTULO DE LA INVENCIÓN (16)

1,3,5-TRIDEUTERO-6-TRIDEUTEROMETIL-2-TIOXO-PIRIMIDIN-4-ONA, SÍNTESIS Y USOS DE ESTE TIREOSTÁTICO MARCADO CON DEUTERIO

6. OTROS DATOS

(17) REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD	PAIS ORIGEN	CODIGO PAIS	FECHA	NÚMERO
<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO				
(18) EXPOSICIONES OFICIALES	NOMBRE		FECHA	LUGAR
<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO				
(19) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIAL BIOLÓGICO	AUTORIDAD DE DEPÓSITO	CODIGO PAIS	FECHA	NÚMERO
<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO				

LISTAS DE SECUENCIAS DE AMINOÁCIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS


La descripción contiene un listado de secuencias biológicas en concordancia con la norma ST.25 OMPI SI NO

Se adjunta un soporte de datos legible por ordenador que incluye el listado de secuencias biológicas en concordancia con la norma ST.25 OMPI SI NO

El solicitante declara por medio de esta instancia, que la información registrada en el soporte de datos legible por ordenador es idéntica a la contenida en el listado de secuencias biológicas incluido en la descripción de la versión escrita de esta solicitud

(20) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162 DE LA LEY 11/1986 DE PATENTES	<input type="checkbox"/> SI
(21) EL SOLICITANTE ES UNA UNIVERSIDAD PÚBLICA ESPAÑOLA	<input checked="" type="checkbox"/> SI

7. ÍNDICE DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN / FECHA Y FIRMA (22)

<input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN. Nº PÁGINAS: 9 <input checked="" type="checkbox"/> Nº DE REIVINDICACIONES: 5 <input type="checkbox"/> DIBUJOS. Nº PÁGINAS: <input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS. Nº PÁGINAS: <input type="checkbox"/> SOPORTE LEGIBLE POR ORDENADOR DE LISTA DE SECUENCIAS <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN <input type="checkbox"/> FIGURA A PUBLICAR EN BOPI Nº: _____ <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD <input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD	<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN <input type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD <input checked="" type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA <input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS <input type="checkbox"/> SOLICITUD CAP <input type="checkbox"/> OTROS:	FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE Jesús Chamorro Martínez FIRMA DEL FUNCIONARIO 
--	---	--

Ejemplar para el expediente



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS (OEPM)
 Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

3101 (01.12)

Pág. 2 de 2



MINISTERIO DE INDUSTRIA, ENERGÍA Y TURISMO



Oficina Española de Patentes y Marcas

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Nº SOLICITUD: P201300034

REGIÓN DE ANDALUCÍA

FECHA Y HORA DE ENTRADA EN OEPM: 2012/09/12 10:38:40

FECHA Y HORA DE ENTRADA EN LUGAR DISTINTO A LA OEPM: GRANADA

LUGAR DE PRESENTACIÓN CODIGO

1. IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

(1) MODALIDAD:

PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD

2. IDENTIFICACIÓN DE LOS SOLICITANTES (2)

(3) APELLIDOS Y NOMBRE/ DENOMINACIÓN SOCIAL	PAIS NAC.	COD. NAC.	NIF/ PASAPORTE	(4) ESTA PERSONA TAMBIÉN ES INVENTOR:	(5) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:
Servicio Andaluz de Salud	ES	ES	Q9150013B	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	<input checked="" type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):

3. IDENTIFICACIÓN DE LOS INVENTORES (Incluir sólo aquellos inventores que no figuren como solicitantes) (6)

APELLIDOS Y NOMBRE	PAIS NACIONALIDAD	CODIGO NAC.	NIF/PASAPORTE
MORALES ALCÁZAR VÍCTOR MANUEL	ESPAÑA	ES	24258734-J
ARRÁEZ ROMÁN DAVID	ESPAÑA	ES	44273156-L
OLTRA FERRERO JUAN ENRIQUE	ESPAÑA	ES	20400517-T
MUÑOZ BASCÓN JUAN	ESPAÑA	ES	80151337-V
SEGURA CARRETERO ANTONIO	ESPAÑA	ES	24235551-Z

4. OTROS DATOS

(7) EXPOSICIONES OFICIALES

NOMBRE	FECHA	LUGAR

(8) REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

PAIS ORIGEN	CÓDIGO PAIS	FECHA	NÚMERO

Ejemplar para el solicitante

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS (OEPM)
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

3102 (10.11)

1 de 1



MINISTERIO DE INDUSTRIA, ENERGÍA Y TURISMO



Oficina Española de Patentes y Marcas

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Nº SOLICITUD:
FECHA Y HORA DE ENTRADA EN OEPM:
FECHA Y HORA DE ENTRADA EN LUGAR DISTINTO A LA OEPM:
LUGAR DE PRESENTACIÓN
CODIGO

1. IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

(1) MODALIDAD:

PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD

2. IDENTIFICACIÓN DE LOS SOLICITANTES (2)

(3) APELLIDOS Y NOMBRE/ DENOMINACIÓN SOCIAL	PAIS NAC.	COD. NAC.	NIF/ PASAPORTE	(4) ESTA PERSONA TAMBIÉN ES INVENTOR:	(5) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:
Servicio Andaluz de Salud	ES	ES	Q9150013B	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	<input checked="" type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):

3. IDENTIFICACIÓN DE LOS INVENTORES (Incluir sólo aquellos inventores que no figuren como solicitantes) (6)

APELLIDOS Y NOMBRE	PAIS NACIONALIDAD	CODIGO NAC.	NIF/PASAPORTE
ROSALES MARTÍNEZ ANTONIO	ESPAÑA	ES	75015355-G

4. OTROS DATOS

(7) EXPOSICIONES OFICIALES

NOMBRE	FECHA	LUGAR

(8) REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

PAIS ORIGEN	CODIGO PAIS	FECHA	NÚMERO

Ejemplar para el expediente

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS (OEPM)
 Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

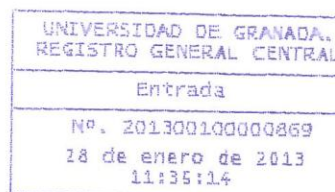


MINISTERIO
DE INDUSTRIA, ENERGÍA
Y TURISMO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

UNIVERSIDAD DE GRANADA
Hospicio S/N
18071 GRANADA



Madrid, a 22 de enero de 2013

Admisión a trámite de la solicitud de Patente Nacional 201300034

La Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM) le comunica que su solicitud de patente 201300034 ha sido admitida a trámite con asignación de fecha de presentación correspondiente al día 28/12/2012 y que no se encuentra afectada por lo previsto en el Título XII de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes, relativo a patentes secretas.

De acuerdo con el artículo 59.2 de la Ley 11/1986 de Patentes, a partir de la fecha antes mencionada usted podría gozar de una protección provisional frente a cualquier tercero que hubiera llevado a cabo una utilización de la invención siempre y cuando notifique a dicho tercero la presentación y el contenido de esta solicitud. Esta protección implicaría el derecho a exigir una indemnización razonable si dicho tercero prosiguiera utilizando su invención entre la fecha de la notificación y la fecha de publicación de la mención en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial (BOPI) de que la patente ha sido concedida. El citado derecho existiría a partir de la fecha de notificación fehaciente y se podría ejercer una vez se publicara la mención de la concesión en el BOPI. El BOPI puede consultarse en la web de la OEPM.

La OEPM le remitirá cumplida información de las diferentes etapas del procedimiento de concesión con indicación de los actos a llevar a cabo, los plazos para cumplimentarlos y las fechas a partir de las cuales dichos plazos comienzan a contar.

Para cualquier consulta en relación con su expediente, puede ponerse en contacto con la OEPM llamando al teléfono de información 902 157 530 (en horario de 9:00 a 14:30, de lunes a viernes).

Atentamente,

Fdo.: Carlos Velasco Nieto

OEPM, Paseo de la Castellana, 75 – 28071 Madrid (España) – Tel: (+34) 902 157 530 – Fax: (+34) 91 349 5597
1001P (11.07)

1 de 1

OTD



MINISTERIO DE INDUSTRIA, ENERGÍA Y TURISMO



Oficina Española de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

Nº SOLICITUD: P201300035-7	
COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA	
FECHA Y HORA DE ENTRADA EN OEPM: 201301400001870 13AM/2/2012	
Registro General HORA 10:42:30	
FECHA Y HORA DE ENTRADA EN LUGAR DISTINTO A LA OEPM:	
LUGAR DE PRESENTACIÓN	CODIGO

1. IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

(1) MODALIDAD: <input checked="" type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCION <input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD	
(2) TIPO DE SOLICITUD: <input type="checkbox"/> ADICIÓN A LA PATENTE <input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL <input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD <input type="checkbox"/> TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA <input type="checkbox"/> ENTRADA EN FASE NACIONAL DE SOLICITUD PCT	(3) EXPEDIENTE PRINCIPAL O DE ORIGEN: MODALIDAD: Nº SOLICITUD: FECHA PRESENTACIÓN:

IMPORTE DE PAGO DE TASAS
según de la Ley Orgánica
10/2002 de Reforma Universitaria

2. IDENTIFICACIÓN DEL SOLICITANTE

(4) NOMBRE Y APELLIDOS/DENOMINACIÓN SOCIAL					NIF/PASAPORTE	
UNIVERSIDAD DE GRANADA						
DIRECCIÓN POSTAL		CÓDIGO POSTAL Y LOCALIDAD	PROVINCIA	PAÍS RESIDENCIA	CÓDIGO PAÍS RESIDENCIA	
HOSPITAL REAL C/ HOSPICIO S/N		18.071.GRANADA	GRANADA	ESPAÑA	ES	
PAÍS NACIONALIDAD		CÓDIGO PAÍS NACIONALIDAD	CNAE (5)	PYME (6)		
ESPAÑA		ES				
DIRECCIÓN CORREO ELECTRÓNICO	Nº TELÉFONO FIJO	Nº TELÉFONO MÓVIL	(7) INDICACIÓN DEL MEDIO DE NOTIFICACIÓN PREFERENTE			
otri@ugr.es	958244336		<input checked="" type="checkbox"/> CORREO POSTAL <input type="checkbox"/> CORREO ELECTRÓNICO			
EL SOLICITANTE TAMBIÉN (8) <input type="checkbox"/> SI ES INVENTOR:	<input checked="" type="checkbox"/> NO		MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO: (9) <input checked="" type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESIÓN <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):			

3. OTROS SOLICITANTES Y/O INVENTORES (10)

<input checked="" type="checkbox"/> LOS DEMAS SOLICITANTES Y/O INVENTORES SE INDICAN EN HOJA COMPLEMENTARIA

4. IDENTIFICACIÓN DEL REPRESENTANTE

(11) REPRESENTACIÓN			(12) Nº PODER GENERAL
<input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ESTÁ REPRESENTADO	EL SOLICITANTE ESTÁ REPRESENTADO POR: <input type="checkbox"/> AGENTE DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL <input type="checkbox"/> OTRO REPRESENTANTE		
(13) ACTUACIÓN POR MEDIO DE AGENTE	NOMBRE	CÓDIGO DE AGENTE	
(14) ACTUACIÓN POR MEDIO DE OTRO REPRESENTANTE	NOMBRE	DIRECCIÓN POSTAL	NIF
DIRECCIÓN CORREO ELECTRÓNICO	Nº TELÉFONO	(15) INDICACIÓN DEL MEDIO DE NOTIFICACIÓN PREFERENTE	
		<input type="checkbox"/> CORREO POSTAL <input type="checkbox"/> CORREO ELECTRÓNICO	

Ejemplar para el solicitante

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS (OEPM)
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

3101 (01.12)

Pág. 1 de 2

P201300035-4

5. TÍTULO DE LA INVENCION (16)

1,3-DIHIRO-6-(3')-TRIDEUTEROETIL-2-TIOXO-PIRIMIDIN-4-ONA Y DERIVADOS, SÍNTESIS Y USOS DE ESTOS TIREOSTÁTICOS MARCADOS CON DEUTERIO

6. OTROS DATOS

(17) REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD	PAIS ORIGEN	CODIGO PAIS	FECHA	NÚMERO
<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO				
(18) EXPOSICIONES OFICIALES	NOMBRE		FECHA	LUGAR
<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO				
(19) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIAL BIOLÓGICO	AUTORIDAD DE DEPÓSITO	CODIGO PAIS	FECHA	NÚMERO
<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO				
LISTAS DE SECUENCIAS DE AMINOÁCIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS				
La descripción contiene un listado de secuencias biológicas en concordancia con la norma ST.25 OMPI <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO				
Se adjunta un soporte de datos legible por ordenador que incluye el listado de secuencias biológicas en concordancia con la norma ST.25 OMPI <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO				
El solicitante declara por medio de esta instancia, que la información registrada en el soporte de datos legible por ordenador es idéntica a la contenida en el listado de secuencias biológicas incluido en la descripción de la versión escrita de esta solicitud <input type="checkbox"/>				
(20) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162 DE LA LEY 11/1986 DE PATENTES			<input type="checkbox"/> SI	
(21) EL SOLICITANTE ES UNA UNIVERSIDAD PÚBLICA ESPAÑOLA			<input checked="" type="checkbox"/> SI	

7. ÍNDICE DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN / FECHA Y FIRMA (22)

<input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN. Nº PÁGINAS: 12 <input checked="" type="checkbox"/> Nº DE REIVINDICACIONES: 24 <input type="checkbox"/> DIBUJOS. Nº PÁGINAS: <input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS. Nº PÁGINAS: <input type="checkbox"/> SOPORTE LEGIBLE POR ORDENADOR DE LISTA DE SECUENCIAS <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN <input type="checkbox"/> FIGURA A PUBLICAR EN BOPI Nº: ____ <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD <input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD	<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN <input type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD <input checked="" type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA <input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS <input type="checkbox"/> SOLICITUD CAP <input type="checkbox"/> OTROS:	FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE Jesús Chamorro Martínez FIRMA DEL FUNCIONARIO
---	---	---

Ejemplar para el solicitante



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS (OEPM)
 Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

3101 (01.12)

Pág. 2 de 2



MINISTERIO DE INDUSTRIA, ENERGÍA Y TURISMO



Oficina Española de Patentes y Marcas

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Nº SOLICITUD: 2201303035

COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

FECHA Y HORA DE ENTRADA EN OEPM: 20/12/2013 14:00:00

FECHA Y HORA DE ENTRADA EN LUGAR DISTINTO A LA OEPM: 20/12/2013 14:00:00

LUGAR DE PRESENTACIÓN: CÓDIGO

1. IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

(1) MODALIDAD:

PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD

2. IDENTIFICACIÓN DE LOS SOLICITANTES (2)

(3) APELLIDOS Y NOMBRE/ DENOMINACIÓN SOCIAL	PAIS NAC.	CÓD. NAC.	NIF/ PASAPORTE	(4) ESTA PERSONA TAMBIÉN ES INVENTOR:	(5) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:
Servicio Andaluz de Salud	ES	ES	Q9150013B	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	<input checked="" type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):

3. IDENTIFICACIÓN DE LOS INVENTORES (Incluir sólo aquellos inventores que no figuren como solicitantes) (6)

APELLIDOS Y NOMBRE	PAIS NACIONALIDAD	CODIGO NAC.	NIF/PASAPORTE
MORALES ALCÁZAR VÍCTOR MANUEL	ESPAÑA	ES	24258734-J
ARRÁEZ ROMÁN DAVID	ESPAÑA	ES	44273156-L
OLTRA FERRERO JUAN ENRIQUE	ESPAÑA	ES	20400517-T
ROSALES MARTÍNEZ ANTONIO	ESPAÑA	ES	75015355-G
SEGURA CARRETERO ANTONIO	ESPAÑA	ES	24235551-Z

4. OTROS DATOS

(7) EXPOSICIONES OFICIALES

NOMBRE	FECHA	LUGAR

(8) REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

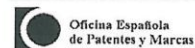
PAIS ORIGEN	CÓDIGO PAIS	FECHA	NÚMERO

Ejemplar para el solicitante

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS (OEPM)
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

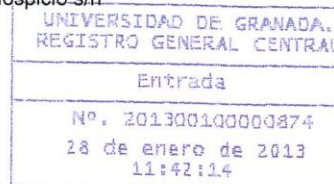


MINISTERIO
DE INDUSTRIA, ENERGÍA
Y TURISMO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

UNIVERSIDAD DE GRANADA
Hospital Real C/ Hospicio s/n
18071 Granada



Madrid, a 22 de enero de 2013

Admisión a trámite de la solicitud de Patente Nacional 201300035

La Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM) le comunica que su solicitud de patente 201300035 ha sido admitida a trámite con asignación de fecha de presentación correspondiente al día 28/12/2012 y que no se encuentra afectada por lo previsto en el Título XII de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes, relativo a patentes secretas.

De acuerdo con el artículo 59.2 de la Ley 11/1986 de Patentes, a partir de la fecha antes mencionada usted podría gozar de una protección provisional frente a cualquier tercero que hubiera llevado a cabo una utilización de la invención siempre y cuando notifique a dicho tercero la presentación y el contenido de esta solicitud. Esta protección implicaría el derecho a exigir una indemnización razonable si dicho tercero prosiguiera utilizando su invención entre la fecha de la notificación y la fecha de publicación de la mención en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial (BOPI) de que la patente ha sido concedida. El citado derecho existiría a partir de la fecha de notificación fehaciente y se podría ejercer una vez se publicara la mención de la concesión en el BOPI. El BOPI puede consultarse en la web de la OEPM.

La OEPM le remitirá cumplida información de las diferentes etapas del procedimiento de concesión con indicación de los actos a llevar a cabo, los plazos para cumplimentarlos y las fechas a partir de las cuales dichos plazos comienzan a contar.

Para cualquier consulta en relación con su expediente, puede ponerse en contacto con la OEPM llamando al teléfono de información 902 157 530 (en horario de 9:00 a 14:30, de lunes a viernes).

Atentamente,

Fdo.: Carlos Velasco Nieto

OEPM, Paseo de la Castellana, 75 – 28071 Madrid (España) – Tel: (+34) 902 157 530 – Fax: (+34) 91 349 5597
1001P (11.07)

1 de 1

Orh



MINISTERIO DE INDUSTRIA, ENERGÍA Y TURISMO



Oficina Española de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

Nº SOLICITUD: P2013000364	
FECHA Y HORA DE ENTRADA EN OEPM:	
FECHA Y HORA DE ENTRADA EN LUGAR DISTINTO A LA OEPM:	
LUGAR DE PRESENTACIÓN	CODIGO

1. IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

(1) MODALIDAD: <input checked="" type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCION <input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD	
(2) TIPO DE SOLICITUD: <input type="checkbox"/> ADICIÓN A LA PATENTE <input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL <input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD <input type="checkbox"/> TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA <input type="checkbox"/> ENTRADA EN FASE NACIONAL DE SOLICITUD PCT	(3) EXPEDIENTE PRINCIPAL O DE ORIGEN: MODALIDAD: Nº SOLICITUD: FECHA PRESENTACIÓN:

2. IDENTIFICACIÓN DEL SOLICITANTE

(4) NOMBRE Y APELLIDOS/DENOMINACIÓN SOCIAL				NIF/PASAPORTE	
UNIVERSIDAD DE GRANADA					
DIRECCIÓN POSTAL		CÓDIGO POSTAL Y LOCALIDAD	PROVINCIA	PAÍS RESIDENCIA	CODIGO PAÍS RESIDENCIA
HOSPITAL REAL.C/ HOSPICIO S/N		18.071.GRANADA	GRANADA	ESPAÑA	ES
PAÍS NACIONALIDAD		CÓDIGO PAÍS NACIONALIDAD	CNAE (5)	PYME (6)	
ESPAÑA		ES			
DIRECCIÓN CORREO ELECTRÓNICO	Nº TELÉFONO FIJO	Nº TELÉFONO MÓVIL	(7) INDICACIÓN DEL MEDIO DE NOTIFICACIÓN PREFERENTE		
otri@ugr.es	958244336		<input checked="" type="checkbox"/> CORREO POSTAL <input type="checkbox"/> CORREO ELECTRÓNICO		
EL SOLICITANTE TAMBIÉN (8) <input type="checkbox"/> SI ES INVENTOR:	<input checked="" type="checkbox"/> NO		MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO: (9) <input checked="" type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESIÓN <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):		

3. OTROS SOLICITANTES Y/O INVENTORES (10)

<input checked="" type="checkbox"/> LOS DEMAS SOLICITANTES Y/O INVENTORES SE INDICAN EN HOJA COMPLEMENTARIA

4. IDENTIFICACIÓN DEL REPRESENTANTE

(11) REPRESENTACIÓN			(12) Nº PODER GENERAL
<input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ESTÁ REPRESENTADO	EL SOLICITANTE ESTÁ REPRESENTADO POR: <input type="checkbox"/> AGENTE DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL <input type="checkbox"/> OTRO REPRESENTANTE		
(13) ACTUACIÓN POR MEDIO DE AGENTE	NOMBRE	CÓDIGO DE AGENTE	
(14) ACTUACIÓN POR MEDIO DE OTRO REPRESENTANTE	NOMBRE	DIRECCIÓN POSTAL	NIF
DIRECCIÓN CORREO ELECTRÓNICO	Nº TELÉFONO	(15) INDICACIÓN DEL MEDIO DE NOTIFICACIÓN PREFERENTE	
		<input type="checkbox"/> CORREO POSTAL <input type="checkbox"/> CORREO ELECTRÓNICO	

Ejemplar para el solicitante

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS (OEPM)
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

3101 (01.12)

Pág. 1 de 2

5. TÍTULO DE LA INVENCIÓN (16)

3-TRIDEUTEROMETIL-2-TIOXO-1-ETOXICARBONIL-IMIDAZOL Y DERIVADOS, SÍNTESIS Y USOS DE ESTOS TIREOSTÁTICOS MARCADOS CON DEUTERIO

6. OTROS DATOS

(17) REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD	PAIS ORIGEN	CODIGO PAIS	FECHA	NÚMERO
<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO				
(18) EXPOSICIONES OFICIALES	NOMBRE		FECHA	LUGAR
<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO				
(19) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIAL BIOLÓGICO	AUTORIDAD DE DEPÓSITO	CODIGO PAIS	FECHA	NÚMERO
<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO				
LISTAS DE SECUENCIAS DE AMINOÁCIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS				
La descripción contiene un listado de secuencias biológicas en concordancia con la norma ST.25 OMPÍ <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO				
Se adjunta un soporte de datos legible por ordenador que incluye el listado de secuencias biológicas en concordancia con la norma ST.25 OMPÍ <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO				
El solicitante declara por medio de esta instancia, que la información registrada en el soporte de datos legible por ordenador es idéntica a la contenida en el listado de secuencias biológicas incluido en la descripción de la versión escrita de esta solicitud <input type="checkbox"/>				
(20) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162 DE LA LEY 11/1986 DE PATENTES			<input type="checkbox"/> SI	
(21) EL SOLICITANTE ES UNA UNIVERSIDAD PÚBLICA ESPAÑOLA			<input checked="" type="checkbox"/> SI	

7. ÍNDICE DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN / FECHA Y FIRMA (22)

<input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN. Nº PÁGINAS: //	<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN	FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE Jesús Chamorro Martínez
<input checked="" type="checkbox"/> Nº DE REIVINDICACIONES: 22	<input type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD	
<input type="checkbox"/> DIBUJOS. Nº PÁGINAS:	<input checked="" type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA	FIRMA DEL FUNCIONARIO
<input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS. Nº PÁGINAS:	<input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS	
<input type="checkbox"/> SOPORTE LEGIBLE POR ORDENADOR DE LISTA DE SECUENCIAS	<input type="checkbox"/> SOLICITUD CAP	
<input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN	<input type="checkbox"/> OTROS:	
<input type="checkbox"/> FIGURA A PUBLICAR EN BOPI Nº: ___		
<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD		
<input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD		

Ejemplar para el solicitante



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS (OEPM)
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

3101 (01.12)

Pág. 2 de 2



MINISTERIO DE INDUSTRIA, ENERGÍA Y TURISMO



Oficina Española de Patentes y Marcas

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Nº SOLICITUD: P201300036	
FECHA Y HORA DE ENTRADA EN OEPM: 2013/04/04 09:11:37 Oficina General - OEPA	
FECHA Y HORA DE ENTRADA EN LUGAR DISTINTO A LA OEPM: España	
LUGAR DE PRESENTACIÓN	CODIGO

1. IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

(1) MODALIDAD:

PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD

2. IDENTIFICACIÓN DE LOS SOLICITANTES (2)

(3) APELLIDOS Y NOMBRE/ DENOMINACIÓN SOCIAL	PAIS NAC.	COD. NAC.	NIF/ PASAPORTE	(4) ESTA PERSONA TAMBIÉN ES INVENTOR:	(5) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:
Servicio Andaluz de Salud	ES	ES	Q9150013B	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	<input checked="" type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):

3. IDENTIFICACIÓN DE LOS INVENTORES (Incluir sólo aquellos inventores que no figuren como solicitantes) (6)

APELLIDOS Y NOMBRE	PAIS NACIONALIDAD	CODIGO NAC.	NIF/PASAPORTE
MORALES ALCÁZAR VÍCTOR MANUEL	ESPAÑA	ES	24258734-J
ARRÁEZ ROMÁN DAVID	ESPAÑA	ES	44273156-L
OLTRA FERRERO JUAN ENRIQUE	ESPAÑA	ES	20400517-T
ROSALES MARTÍNEZ ANTONIO	ESPAÑA	ES	75015355-G
SEGURA CARRETERO ANTONIO	ESPAÑA	ES	24235551-Z

4. OTROS DATOS

(7) EXPOSICIONES OFICIALES		
NOMBRE	FECHA	LUGAR

(8) REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD			
PAIS ORIGEN	CODIGO PAIS	FECHA	NÚMERO

Ejemplar para el solicitante

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS (OEPM)
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, ENERGÍA
Y TURISMO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Nº SOLICITUD:	
FECHA Y HORA DE ENTRADA EN OEPM: 	
FECHA Y HORA DE ENTRADA EN LUGAR DISTINTO A LA OEPM: FOR: 13:50:02	
LUGAR DE PRESENTACIÓN	CODIGO

1. IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

(1) MODALIDAD:

PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD

2. IDENTIFICACIÓN DE LOS SOLICITANTES (2)

(3) APELLIDOS Y NOMBRE/ DENOMINACIÓN SOCIAL	PAIS NAC.	COD. NAC.	NIF/ PASAPORTE	(4) ESTA PERSONA TAMBIÉN ES INVENTOR:	(5) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:
Servicio Andaluz de Salud	ES	ES	Q9150013B	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO	<input checked="" type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):
				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> INVENCION LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION <input type="checkbox"/> OTROS (Especificar):

3. IDENTIFICACIÓN DE LOS INVENTORES (Incluir sólo aquellos inventores que no figuren como solicitantes) (6)

APELLIDOS Y NOMBRE	PAIS NACIONALIDAD	CODIGO NAC.	NIF/PASAPORTE
ROSALES MARTÍNEZ ANTONIO	ESPAÑA	ES	75015355-G

4. OTROS DATOS

(7) EXPOSICIONES OFICIALES

NOMBRE	FECHA	LUGAR

(8) REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

PAIS ORIGEN	CÓDIGO PAIS	FECHA	NÚMERO

Ejemplar para el solicitante

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS (OEPM)
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

3102 (10.11)

1 de 1

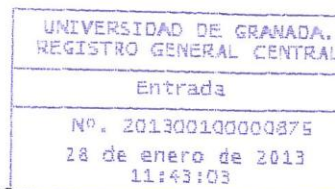


MINISTERIO
DE INDUSTRIA, ENERGÍA
Y TURISMO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

UNIVERSIDAD DE GRANADA
Hospicio s/n
18071 Granada



Madrid, a 22 de enero de 2013

Admisión a trámite de la solicitud de Patente Nacional 201300036

La Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM) le comunica que su solicitud de patente 201300036 ha sido admitida a trámite con asignación de fecha de presentación correspondiente al día 28/12/2012 y que no se encuentra afectada por lo previsto en el Título XII de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes, relativo a patentes secretas.

De acuerdo con el artículo 59.2 de la Ley 11/1986 de Patentes, a partir de la fecha antes mencionada usted podría gozar de una protección provisional frente a cualquier tercero que hubiera llevado a cabo una utilización de la invención siempre y cuando notifique a dicho tercero la presentación y el contenido de esta solicitud. Esta protección implicaría el derecho a exigir una indemnización razonable si dicho tercero prosiguiera utilizando su invención entre la fecha de la notificación y la fecha de publicación de la mención en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial (BOPI) de que la patente ha sido concedida. El citado derecho existiría a partir de la fecha de notificación fehaciente y se podría ejercer una vez se publicara la mención de la concesión en el BOPI. El BOPI puede consultarse en la web de la OEPM.

La OEPM le remitirá cumplida información de las diferentes etapas del procedimiento de concesión con indicación de los actos a llevar a cabo, los plazos para cumplimentarlos y las fechas a partir de las cuales dichos plazos comienzan a contar.

Para cualquier consulta en relación con su expediente, puede ponerse en contacto con la OEPM llamando al teléfono de información 902 157 530 (en horario de 9:00 a 14:30, de lunes a viernes).

Atentamente,

Fdo.: Carlos Velasco Nieto

OEPM, Paseo de la Castellana, 75 – 28071 Madrid (España) – Tel: (+34) 902 157 530 – Fax: (+34) 91 349 5597
1001P (11.07)

1 de 1

cto

RESUMEN

La presente Tesis Doctoral consta de dos capítulos dedicados a la Síntesis Orgánica.

En una primera parte, se ha llevado a cabo la síntesis de fármacos tireostáticos marcados con deuterio, como respuesta a una demanda cada vez más creciente en el campo de la medicina y del análisis químico de disponer de patrones deuterados. Estos productos tienen una gran aplicación como marcadores deuterados en endocrinología, y como patrones deuterados en análisis químico para la detección de sustancias antitiroideas utilizadas en el engorde fraudulento del ganado destinado al consumo humano.

En la segunda parte de la Tesis, se ha abordado la síntesis de productos marinos bioactivos con esqueleto de espongiario, catalizada por complejos de Titanoceno(III). El interés de estos compuestos radica, fundamentalmente, en sus interesantes propiedades biológicas, destacando su actividad antiviral, antitumoral y antifúngica.

El proceso de ciclación radicalaria de epoxipolienos propuesto en esta Tesis Doctoral presenta ventajas muy importantes respecto a la ciclación “clásica” vía carbocatión ya que son altamente diastereoselectivas, proporcionan buenos rendimientos de reacción en pocos pasos, son compatibles con numerosos grupos funcionales, generan productos de ciclación con dobles enlaces exocíclicos y no son necesarios grupos adicionales para estabilizar los intermedios de reacción, al contrario de lo requerido en procesos de ciclación carbocatiónica.

Desarrollo teórico

Los compuestos tireostáticos o antitiroideos son sustancias que inhiben la síntesis de la hormona tiroxina por la glándula tiroidea, por lo que se han utilizado en la producción animal como promotores de crecimiento. Esta característica hace que puedan emplearse en el engorde fraudulento del ganado previo a su sacrificio. Las principales consecuencias del abuso de estos compuestos no son sólo la obtención de carne de peor calidad, sino el riesgo potencial que constituyen para la salud humana por sus efectos endocrinos sobre el crecimiento, inmunológicos, neurobiológicos, inmunotóxicos, genotóxicos y carcinógenos, siendo el grupo más susceptible de riesgo el de los niños

impúberes. Debido a ésto, el uso de estos compuestos se encuentra prohibido en nuestro país desde 1977, y en el marco de la Unión Europea.

Los compuestos tireostáticos pueden ser empleados de forma fraudulenta en el engorde del ganado previo a su sacrificio. Sin embargo, la detección de estos compuestos en muestras de diversa procedencia (orina, leche, carne, sangre, muestras de tiroides) resulta problemática debido a la existencia de formas tautoméricas de los mismos, además de presentar una elevada polaridad, lo que dificulta enormemente su detección empleando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase reversa.

Adicionalmente, el estudio mediante espectrometría de masas de estos compuestos de bajo peso molecular no es satisfactorio en términos de sensibilidad (relación señal/ruido de fondo), ya que frecuentemente las señales debidas a estas moléculas aparecen solapadas con el ruido de fondo.

Sin embargo, son las técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y de cromatografía de gases-espectrometría de masas las más utilizadas en la detección de este tipo de compuestos. En la directiva de la Unión Europea (96/23/CE) se indica que el uso de derivados deuterados de los compuestos tireostáticos a analizar constituye un método analítico de alta precisión para la detección de estos compuestos.

Continúa existiendo, por tanto, la necesidad de proporcionar nuevos derivados deuterados de los compuestos tireostáticos para la detección fiable y precisa de los mismos mediante técnicas cromatográficas de alta resolución combinadas con espectrometría de masas.

Algunos de estos compuestos tireostáticos empleados son el 1,3-dihidro-6-metil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**1**); 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**2**); el 1,3-dihidro-5,6-dimetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**3**); el 1,3-dihidro-6-propil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**4**); conocido también como Procasil (PTU); el 1,3-dihidro-6-fenil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**5**); conocido también como Fenucil y el 3-metil-2-tioxo-1-etoxicarbonil-imidazol (**6**). Sin embargo, no se conocen derivados deuterados de los mismos.

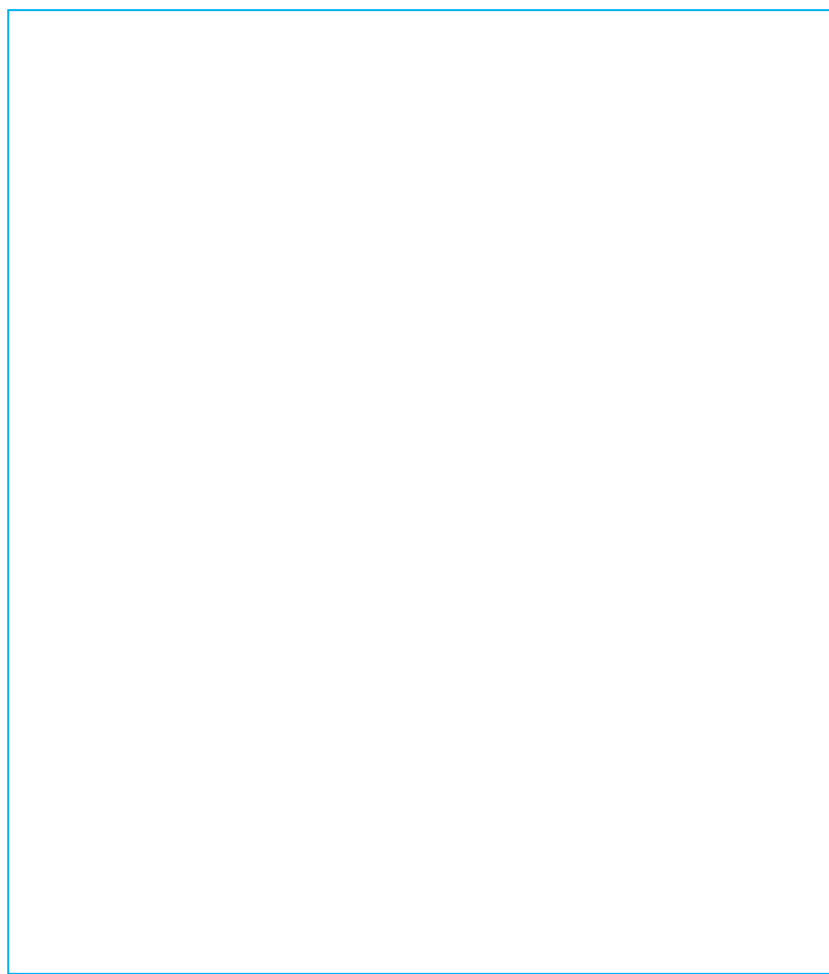
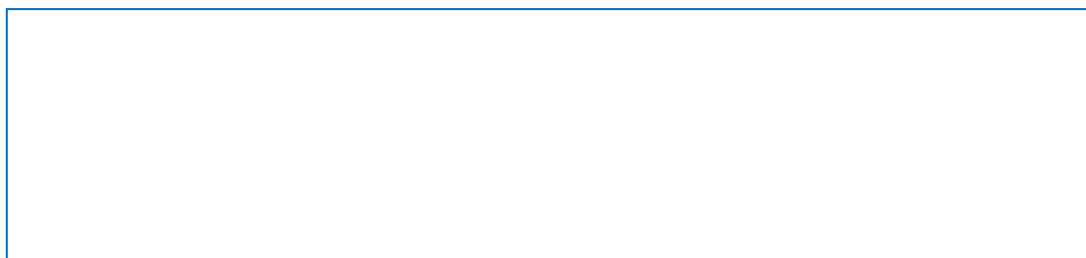


Tabla I. Estructuras de los tireostáticos **1**, **2**, **3**, **4**, **5** y **6** y de sus derivados deuterados **10**, **11**, **12**, **13**, **14** y **15**, respectivamente.

En la segunda parte de esta Tesis, inspirados por el hecho de que la biosíntesis de esteroides deriva de la ciclación de 2,3-epoxi-escualeno catalizada por enzimas, se ha considerado que podría lograrse el desarrollo de un procedimiento general de síntesis de espongianos, eficiente y compatible con el entorno, mediante la ciclación radicalaria en cascada de epoxi-geranilgeraniol (**38**), en un proceso catalizado por titanoceno(III).



Esquema I. Análisis retrosintético bioinspirado de **17**.

Las etapas claves en el análisis retrosintético del espongiario **17** son la ciclación

diastéroselectiva del epoxipolieno**38**, catalizada por Cp_2TiCl , y la ciclación-aromatización del compuesto **41** para generar el anillo de furano.

A partir del compuesto **17**, se pueden sintetizar otros furanoditerpenos mediante la adecuada funcionalización del anillo **A**.

Conclusiones

En la primera parte de esta Tesis se ha llevado a cabo la síntesis de los siguientes derivados deuterados de los compuestos antitumorales **1**, **2**, **3**, **4**, **5** y **6** que, respectivamente, son: 1,3,5-trideutero-6-trideuterometil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**10**); 1,3-dihidro-6-(2')-trideuteroetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona (**11**); 1,3-dihidro-5-trideuterometil-6-metil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**12**); 1,3-dihidro-6-(2,3)-pentadeuteropropil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**13**); 1,3-dihidro-6-pentadeuterofenil-2-tioxo-pirimidín-4-ona(**14**); y 3-trideuterometil-2-tioxo-1-etoxicarbonil-imidazol (**15**); que pueden facilitar la detección de los tireostáticos **1**, **2**, **3**, **4**, **5** y **6**, respectivamente, si se usan fraudulentamente.

En la segunda parte de este trabajo se ha llevado a cabo, también, la síntesis del furanoespongiano**17** a partir del epoxipolieno **39** con un rendimiento global del 21%, desarrollando, para ello, una metodología sintética bioinspirada y aplicando la ciclación catalizada por titanoceno(III) a la síntesis de furanoespongianos.

