



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 696**

51 Int. Cl.:

C07D 313/00 (2006.01)

C07D 323/00 (2006.01)

C07D 325/00 (2006.01)

C07D 493/22 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99928746 .9**

96 Fecha de presentación : **16.06.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1087960**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.04.2001**

54

Título: **Análogos macrocíclicos y procedimientos para su uso y preparación.**

30

Prioridad: **17.06.1998 US 89682 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.09.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.09.2011

73

Titular/es: **EISAI R&D MANAGEMENT Co., Ltd.**
6-10, Koishikawa 4-chome
Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP

72

Inventor/es: **Littlefield, Bruce, A.;**
Palme, Monica;
Seletsky, Boris, M.;
Towle, Murray, J.;
Yu, Melvin, J. y
Zheng, Wanjun

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 364 696 T3

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

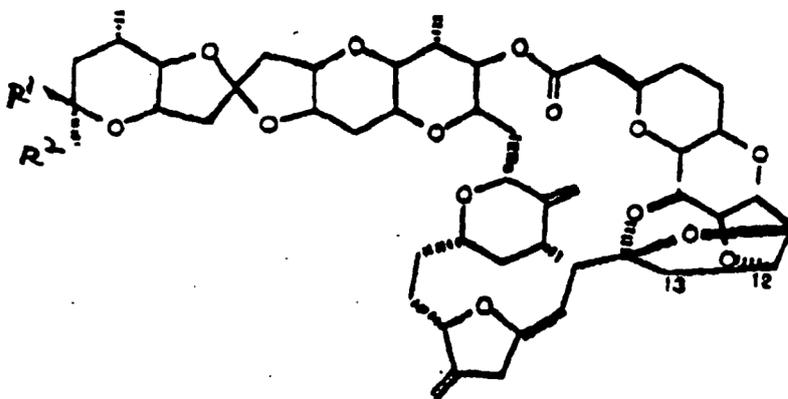
DESCRIPCIÓN

Análogos macrocíclicos y procedimientos para su uso y preparación

La invención se refiere a macrólidos farmacéuticamente activos. La halicondrina B es un potente agente anticancerígeno aislado originariamente de la esponja marina *Halichondria okadai*, y posteriormente encontrado en *Axinella sp.*, *Phakellia carteri* y *Lissodendryx sp.*

Una síntesis total de halicondrina B se publicó en 1992 (Aicher, T.D. y col., J. Am. Chem. Soc. 114:3162-3164). La halicondrina B ha demostrado inhibición *in vitro* de la polimerización de tubulina, ensamblaje de microtúbulos, reticulación de beta^s-tubulina, GTP y unión de vinblastina a tubulina e hidrólisis de GTP dependiente de tubulina y ha mostrado propiedades anticancerígenas *in vitro* e *in vivo*.

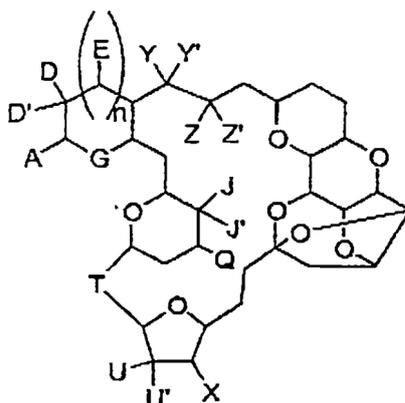
El documento EP-A-0572 109 desvela derivados de halicondrina de fórmula:



en la que R¹ y R² forman juntos ciertos sistemas de anillo fusionados que contienen oxígeno bi o tricíclico sustituidos con una cadena de alquilo hidroxilada. Se ha encontrado que estos derivados de halicondrina tienen actividad citotóxica.

El documento WO 93/17690 desvela ciertos derivados de halicondrina que pueden usarse para sintetizar halicondrina B y norhalicondrina B. Algunos de estos derivados también presentan actividad antitumoral.

La invención proporciona análogos de halicondrina que tienen actividad farmacéutica tales como actividad anticancerígena o antimitótica (bloqueo de la mitosis). Estos compuestos son sustancialmente más pequeños que la halicondrina B. La invención caracteriza un compuesto que tiene la fórmula (I):



Fórmula (I)

En la fórmula (I), A es un esqueleto de hidrocarburo C₁₋₆ saturado o C₂₋₆ insaturado, estando el esqueleto sin sustituir o teniendo entre 1 y 10 sustituyentes, por ejemplo, al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halógeno, azido, Q₁ y oxo. Cada Q₁ se selecciona independientemente de OR₁, SR₁, SO₂R₁, OSO₂R₁, NR₂R₁, NR₂(CO)R₁, NR₂(CO)(CO)R₁, NR₄(CO)NR₂R₁, NR₂(CO)OR₁, (CO)OR₁, O(CO)R₁, (CO)NR₂R₁ y O(CO)NR₂R₁. El número de sustituyentes puede estar, por ejemplo, entre 1, y 6, 1 y 8, 2 y 5, o 1 y 4. En toda la divulgación se entienden que los intervalos numéricos son incluyentes.

5 Cada uno de R₁, R₂ y R₄ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₅, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₅, aminoalquilo C₁₋₅, arilo C₆₋₁₀, haloarilo C₆₋₁₀ (por ejemplo, p-fluorofenilo o p-clorofenilo), hidroxiarilo C₆₋₁₀, alcoxi C₁₋₃-arilo C₆ (por ejemplo, p-metoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, p-etoxifenilo o 3,5-dietoxifenilo), aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₅ (por ejemplo, bencilo o fenetilo), alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, haloaril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-haloarilo C₆₋₁₀, (alcoxi C₁₋₃-aril C₆)-alquilo C₁₋₃, radical heterocíclico C₂₋₉, radical heterocíclico C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₂₋₉ y heteroaril C₂₋₉-alquilo C₁₋₆. Puede haber más de un R₁, por ejemplo, si A está sustituido con dos grupos alcoxi (OR₁) diferentes tales como butoxi y 2-aminoetoxi.

10 Ejemplos de A incluyen 2,3-dihidroxi-propilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxi-4-perfluorobutilo, 2,4,5-trihidroxi-pentilo, 3-amino-2-hidroxi-propilo, 1,2-dihidroxietilo, 2,3-dihidroxi-4-perfluorobutilo, 3-ciano-2-hidroxi-propilo, 2-amino-1-hidroxietilo, 3-azido-2-hidroxi-propilo, 3,3-difluoro-2,4-dihidroxi-butilo, 2,4-dihidroxi-butilo, 2-hidroxi-2(p-fluorofenil)-etilo, -CH₂(CO)(arilo sustituido o sin sustituir), -CH₂(CO)(alquilo o alquilo sustituido tal como haloalquilo o hidroxialquilo) y 3,3-difluoro-2-hidroxi-pent-4-enilo.

15 Ejemplos de Q₁ incluyen -NH(CO)(CO)-(radical heterocíclico o heteroarilo), -OSO₂-(arilo o arilo sustituido), -O(CO)NH-(arilo o arilo sustituido), aminoalquilo, hidroxialquilo, -NH(CO)(CO)-(arilo o arilo sustituido), -NH(CO)(alquil)(heteroarilo o radical heterocíclico), O(alquil sustituido o sin sustituir)(arilo sustituido o sin sustituir) y -NH(CO)(alquil)(arilo o arilo sustituido).

Cada uno de D y D' se selecciona independientemente de R₃ y OR₃ en las que R₃ es H, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃. Ejemplos de D y D' son metoxi, metilo, etoxi y etilo. En algunas realizaciones, uno de D y D' es H.

20 El valor para n es 1 o preferentemente 0, formándose así tanto un anillo de seis miembros como un anillo de cinco miembros. El anillo puede estar sin sustituir o sustituido, por ejemplo, en el que E es R₅ o OR₅ en las que R₅ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ y aminoalquilo C₁₋₆, y es un radical heterocíclico en el que G es O.

25 Cada uno de J y J' es independientemente H, alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; o J y J' tomados conjuntamente son =CH₂, Q es alquilo C₁₋₃, y es preferentemente metilo. T es etileno o etenileno. Cada uno de U y U' es independientemente H, alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; o U y U' tomados conjuntamente son =CH₂. X es H o alcoxi C₁₋₆. Cada uno de Y e Y' es independientemente H o alcoxi C₁₋₆; o Y e Y' tomados conjuntamente son =O. Cada uno de Z y Z' es independientemente H o alcoxi C₁₋₆; o Z y Z' tomados conjuntamente son =O.

30 La invención caracteriza compuestos de suficiente estabilidad para ser adecuados para el desarrollo farmacéutico. La invención también caracteriza sales farmacéuticamente aceptables de compuestos desvelados, productos intermedios sintéticos novedosos desvelados, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos desvelados, procedimientos de preparación de los compuestos o productos intermedios desvelados y usos de los compuestos o composiciones desvelados. Los usos incluyen el uso de los compuestos desvelados para la preparación de un medicamento para inhibir reversiblemente o irreversiblemente la mitosis en una célula, y para inhibir cáncer o crecimiento tumoral *in vitro*, *in vivo*, o en un paciente.

- 35 A. Definiciones
B. Análogos de halicondrina
C. Síntesis de análogos de halicondrina
D. Actividad farmacológica
E. Usos

- 40 A. Definiciones

Los siguientes términos se definen en parte más adelante y por su uso en el presente documento.

45 Los esqueletos de hidrocarburo contienen átomos de carbono y de hidrógeno y pueden ser lineales, ramificados o cíclicos. Los hidrocarburos insaturados incluyen uno, dos, tres o más dobles enlaces C-C (sp²) o triples enlaces C-C (sp). Ejemplos de radicales de hidrocarburo insaturado incluyen etinilo, 2-propinilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-pentenilo, vinilo (etenilo), alilo e isopropenilo. Ejemplos de radicales de hidrocarburo insaturado bivalente incluyen alquenilenos y alquilidenos tales como metilidino, etilideno, etilidino, vinilideno e isopropilideno. En general, los compuestos de la invención tienen esqueletos de hidrocarburo ("A" en la fórmula (I)) que están sustituidos, por ejemplo, con hidroxilo, amino, ciano, azido, heteroarilo, arilo y otros restos descritos en el presente documento. Los esqueletos de hidrocarburo pueden tener dos átomos de hidrógeno geminales sustituidos con oxo, un átomo de oxígeno de carbonilo bivalente (=O), o un sustituyente formador de anillo tal como -O-(alquilenos o alquilideno lineal o ramificada)-O- para formar un acetal o cetal.

55 Alquilo C₁₋₆ incluye hidrocarburos lineales, ramificados y cíclicos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, terc-pentilo, ciclopentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, ciclohexilo, 2-metilpentilo, terc-hexilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbut-2-ilo. Alcoxi (-OR), alquilio (-SR) y otros restos derivados de alquilo (sustituido, insaturado o bivalente) son análogos a grupos alquilo (R). Grupos alquilo y grupos derivados de alquilo tales como los grupos alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquilideno y alquilenos representativos pueden ser C₂₋₆, C₃₋₆, C₁₋₃ o C₂₋₄.

Alquilos sustituidos con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, azido, etc., pueden tener 1, 2, 3, 4, 5 o más sustituyentes que se seleccionan independientemente (pueden o pueden no ser los mismos) y pueden o pueden no estar en el mismo átomo de carbono. Por ejemplo, los haloalquilos son grupos alquilo con al menos un sustituyente seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo. Los haloalquilos pueden tener dos o más sustituyentes halo que pueden o pueden no ser el mismo halógeno y pueden o pueden no estar en el mismo átomo de carbono. Ejemplos incluyen clorometilo, peryodometilo, 3,3-dicloropropilo, 1,3-difluorobutilo y 1-bromo-2-cloropropilo.

Radicales heterocíclicos y heteroarilos incluyen furilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatienilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo (por ejemplo, 1-, 2- o 4-imidazolilo), pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo (por ejemplo, 1-, 2- o 3-piridilo), pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo (por ejemplo, 1-, 2- o 3-indolilo), indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo y morfolinilo. Los radicales heterocíclicos y heteroarilos pueden ligarse al resto de la molécula en cualquier posición a lo largo del anillo. Los radicales heterocíclicos y heteroarilos pueden ser C₂₋₉, o más pequeños, tales como C₃₋₆, C₂₋₅ o C₃₋₇.

Grupos arilo incluyen fenilo, bencilo, naftilo, toliolo, mesitilo, xililo y cumenilo.

Se entiende que "radical heterocíclico", "arilo" y "heteroarilo" incluyen aquellos que tienen 1, 2, 3, 4 o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, halógeno, ciano, nitro, azido e hidroxilo. Los radicales heterocíclicos, heteroarilos y arilos también pueden ser sustituyentes bivalentes del esqueleto de hidrocarburo "A" en la fórmula (I).

B. Análogos de halicondrina

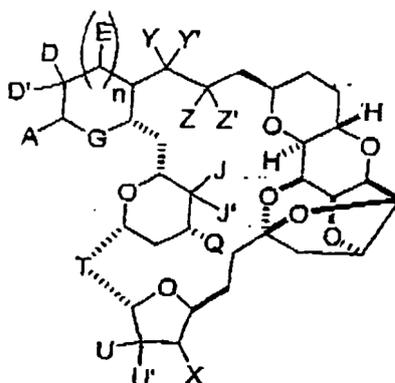
Con referencia a la fórmula (I) anterior, realizaciones de la invención incluyen compuestos en la que n es 0; en la que cada uno de D y D' se selecciona independientemente de R₃, alcoxi C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃; y combinaciones de los mismos.

Otras realizaciones incluyen compuestos que tienen una o más de las siguientes características: (a) en la que A es un esqueleto de hidrocarburo C₁₋₄ saturado o C₂₋₆ insaturado, teniendo el esqueleto al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halo, azido, Q₁ y oxo; (b) cada Q₁ se selecciona independientemente de OR₁, SR₁, SO₂R₁, OSO₂R₁, NR₂R₁, NR₂(CO)R₁ y O(CO)NR₂R₁; (c) Z y Z' tomados conjuntamente son =O; (d) en la que cada Q₁ se selecciona independientemente de OR₁, SR₁, SO₂R₁, OSO₂R₁, NH(CO)R₁, NH(CO)(CO)R₁ y O(CO)NHR₁; (e) cada R₁ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆, haloarilo C₆, alcoxi C₁₋₃-arilo C₆, aril C₆-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-arilo C₆, haloaril C₆-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-haloarilo C₆, (alcoxi C₁₋₃-aril C₆)-alquilo C₁₋₃, radical heterocíclico C₂₋₉, heteroarilo C₂₋₉ y heteroaril C₃₋₉-alquilo C₁₋₆; (f) uno de D y D' es metilo o metoxi y el otro es H; (g) n es 0; (i) J y J' tomados conjuntamente son =CH₂; (j) Q es metilo; (k) T es etileno; (l) U y U' tomados conjuntamente son =CH₂; (m) X es H; (n) cada uno de Y e Y' es H; y (o) Z y Z' tomados conjuntamente son =O. Ejemplos de combinaciones son la combinación de (i)-(m) y la combinación de (a) y (b). Dos compuestos particularmente preferidos son B1793 y B1939.

Otra realización incluye compuestos en los que Q se selecciona independientemente de OR₁, SR₁, SO₂R₁ y OSO₂R₁; y cada R₁ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆, haloarilo C₆, alcoxi C₁₋₃-arilo C₆, aril C₆-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-arilo C₆, haloaril C₆-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-haloarilo C₆ y (alcoxi C₁₋₃-aril C₆)-alquilo C₁₋₃. Otras realizaciones incluyen compuestos en los que: uno de D y D' es alquilo o alcoxi, en la que n es 1; (f) como antes, en el que n es 1; E es alcoxi en el que n es 1; n es 0 en la que uno de D y D' es hidroxilo y el otro es H; y (f) como antes, en el que n es 1 y E es etilo.

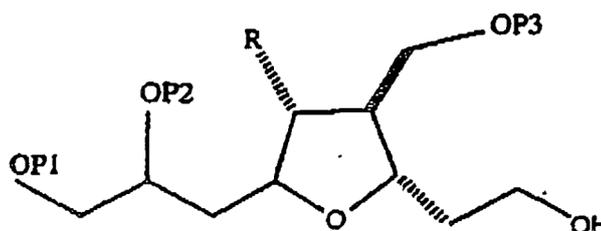
La invención también caracteriza compuestos en los que: (1) A tiene al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, azido, halógeno y oxo; (2) A es un esqueleto de hidrocarburo saturado que tiene al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino y azido (por ejemplo, B1793, B1939, B2042, B1794 y B1922); (3) A tiene al menos dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, amino y azido (por ejemplo, B2090 y B2136); (4) A tiene al menos dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo y amino (por ejemplo, B2042 y B2090); (5) A tiene al menos un sustituyente hidroxilo y al menos un sustituyente amino (por ejemplo, B1939 y B2136); (6) A tiene al menos dos sustituyentes hidroxilo (por ejemplo, B1793 y B1794); (7) A es un esqueleto de hidrocarburo C₁₋₄ que está sustituido (por ejemplo, B2004, B2037, B1920, B2039, B2070, B2090 y B2043); (8) A es un esqueleto de hidrocarburo C que está sustituido (por ejemplo, B1793, B1920, B1984, B1988, B1939, B1940, B2014); (9) A tiene un (S)-hidroxil-alfa al átomo de carbono que liga A al anillo que contiene G (por ejemplo, B1793, B1939 o B1920) o un (R)-hidroxilo (por ejemplo, B2102, B2013, B2042); y (10) A es un esqueleto de hidrocarburo saturado C₁₋₆ que tiene al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo y ciano (por ejemplo, B2013, B2037, B2102, B2086 y B2091). Por (S)-hidroxilo se indica que la configuración del átomo de carbono que tiene el grupo hidroxilo es (S). Realizaciones de la invención también incluyen compuestos que tienen al menos dos sustituyentes en los átomos de carbono (1) alfa y gamma, (2) beta y gamma, o preferentemente (3) alfa y beta al átomo de carbono que liga A al anillo que contiene G. Los átomos de carbono alfa, beta y gamma pueden tener una configuración (R) o (S).

La invención proporciona además compuestos preferidos que tienen la fórmula (1)-A, mostrada a continuación, en la que los sustituyentes son idénticos a los definidos anteriormente.



Fórmula 1-A

5 También se desvela el siguiente producto intermedio de monosacárido que tiene la fórmula (II):



Fórmula (II)

10 en la que R es metilo o metoxi, y cada uno de P1, P2 y P3 se selecciona independientemente de H y grupos protectores de alcohol primario. Preferentemente, la cadena lateral de diol está debajo del plano de la página y OP2 está encima del plano de la página. Grupos protectores de alcohol primario incluyen ésteres, éteres, éteres silílicos, éteres alquílicos y éteres alcoxiálqulicos.

15 Ejemplos de ésteres incluyen formiatos, acetatos, carbonatos y sulfonatos. Ejemplos específicos incluyen formiato, formiato de benzoilo, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato, crotonato, 4-metoxi-crotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, carbonatos tales como metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, vinilo, alilo y p-nitrobencilo.

20 Ejemplos de éteres silílicos incluyen trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, triisopropilsililo y otros éteres trialquilsilílicos. Éteres alquílicos incluyen éteres metílicos, bencílicos, p-metoxibencílicos, 3,4-dimetoxibencílicos, tritílicos, t-butílicos, alílicos y aliloxicarbonílicos o derivados. Éteres alcoxiálqulicos incluyen acetales tales como éteres metoximetílicos, metiltiometílicos, (2-metoxietoxi)metílicos, benciloximetílicos, beta-(trimetilsilil)etoximetílicos y tetrahidropiranílicos. Ejemplos de éteres bencílicos incluyen p-metoxibencilo (MPM), 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, 2- y 4-picolilo. Preferentemente, cada uno de P1 y P2 es TBS y P3 es MPM (véase el alcohol 19 más adelante). En un aspecto, la fórmula (II) puede modificarse de forma que la cadena lateral de hidroxietilo también pueda ser un hidroxilo protegido, CH₂CH₂O-P4, en la que P4 se selecciona independientemente de valores para P1. Un producto intermedio relacionado es el alcohol 17, en el que la cadena lateral de hidroxietilo es una cadena lateral de hidroximetilo. Similarmente puede prepararse una cadena lateral de hidroxipropilo correspondiente, o una cadena lateral de aminoalquilo.

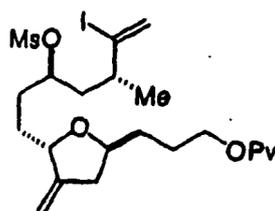
30 P1 y P2, tomados conjuntamente, pueden ser un grupo protector de diol tal como acetales y cetales cíclicos (metileno, etilideno, bencilidenos, isopropilideno, ciclohexilideno y ciclopentilideno), derivados de silileno tales como derivados de di-t-butilsilileno y 1,1,3,3-tetra-isopropildisiloxanilideno, carbonatos cíclicos y boronatos cíclicos. Procedimientos de añadir y quitar tales grupos protectores de hidroxilo, y grupos protectores adicionales, son muy conocidos en la técnica y están disponibles, por ejemplo, en P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, 1994, y en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, John Wiley & Sons, 1992.

La siguiente sección proporciona síntesis representativas de productos intermedios de fórmula (II) y análogos de halicondrina de fórmula (I).

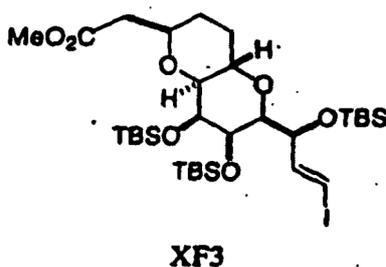
C. Síntesis de análogos de halicondrina

5 A continuación se proporciona una visión general, seguida de los esquemas de síntesis 1-16, y varios protocolos detallados.

Los compuestos de fórmula general 4 pueden prepararse por la ruta explicada resumidamente en el Esquema 1. El fragmento clave **F-2** ejemplificado por el compuesto **X2** de yoduro de vinilo puede prepararse según el procedimiento de Kishi y col. (Total synthesis of halichondrin B and norhalichondrin B. Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114. 3162-4).



Yoduro de vinilo X2



XF3

15 El fragmento clave **F-3** puede obtenerse por reducción con DIBALH del éster metílico correspondiente, **XF3**, preparado según el procedimiento de Stamos y col. (Esquema 2).

[Synthetic studies on halichondrins: a practical synthesis of the C.1-C.13 segment. Stamos, D. P.; Kishi, Y. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 8643-8646]. La síntesis de fragmento clave **F-1** ejemplificado por el compuesto **20** puede sintetizarse como se describe en el Esquema 3 o el Esquema 4.

20 Usando **B1793** como ejemplo representativo, el acoplamiento de los tres fragmentos clave avanzó como se explica resumidamente en el Esquema 5: acoplamiento de Nozaki-Hiyama-Kishi de los fragmentos **20** y **X2** seguido de la formación del éter de Williamson intramolecular proporcionó el tetrahidropirano **B2318**. La modificación del grupo protector como se describe en el Esquema 5 o alternativamente en el Esquema 6 proporcionó el yoduro primario **B2313**. La reacción de intercambio halógeno-metal y el acoplamiento con el fragmento clave **F-3** proporcionó una mezcla de alcoholes diaestereoméricos **B2308**. La manipulación del grupo protector y la oxidación adicional seguida de una reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi intramolecular proporcionó un producto intermedio que cuando se oxidó y se trató con TBAF experimentó el cierre de anillo de hetero-Michael intramolecular. La formación de acetal mediada por PPT proporcionó **B1793**.

30 Los grupos arilo pueden incorporarse en la cadena lateral C32 (por ejemplo, **B2043**) como se ejemplifica en el Esquema 7. El producto intermedio **B2318** se desprotegió y el diol resultante se escindió oxidativamente al aldehído correspondiente. El tratamiento con un reactivo de Grignard (por ejemplo, p-F-PhMgBr), la separación de los diaestereómeros resultantes y la siliación proporcionó **204**, que se convirtió en el producto final de un modo similar al descrito en el Esquema 6.

35 Los análogos de éter pueden prepararse a partir de **B1793** mediante tratamiento con un agente alquilante apropiado (por ejemplo, Esquema 8). Similarmente, sulfonatos, ésteres, carbamatos, etc., pueden prepararse a partir de **B1793** mediante tratamiento con un componente de carbonilo activado. Las escisión y la reducción oxidativa del diol o la oxidación selectiva del grupo hidroxilo podría proporcionar derivados tales como **B2037** y **B1934**, respectivamente.

Como alternativa, uno o más grupos hidroxilo podrían convertirse en los grupos amino correspondientes con

posterior acoplamiento con un componente de carbonilo activado (Esquema 9). También podría proporcionarse fácilmente el desplazamiento del producto intermedio de sulfonilo (por ejemplo, **B1920**) mediante carbono o nucleófilos de heteroátomos (Esquema 10).

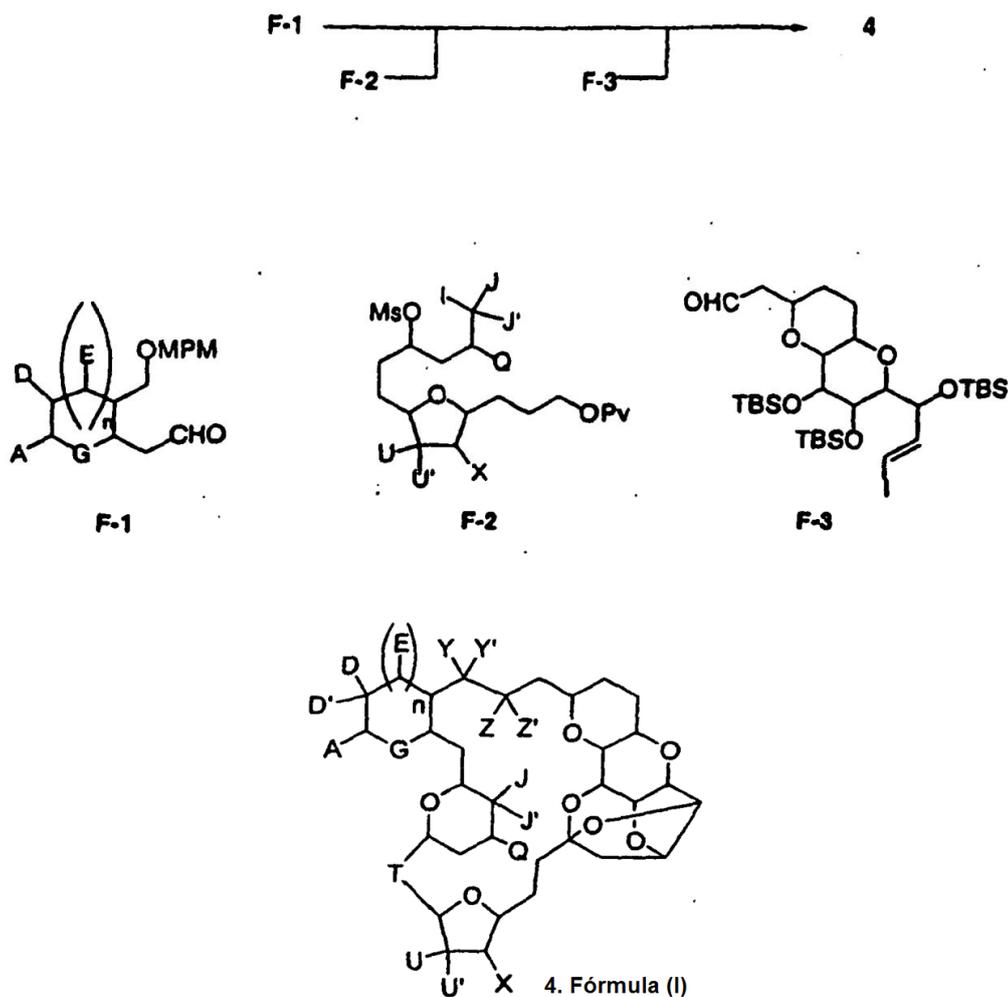
5 Los análogos de metilo C31 pueden prepararse como se explica resumidamente en el Esquema 11. El acoplamiento mediado por indio de un éster de bromuro de alilo con 2,3-O-(3-isopropilidín)-D-gliceraldehído proporcionó la lactona **103**. La adición de hetero-Michael, la reducción de lactona, el acoplamiento de Wittig y la adición de Michael intramolecular proporcionó el tetrahidrofurano **107**. La transposición de Pummerer, el ajuste del grupo protector y la reducción con DIBALH proporcionó el fragmento clave **F1** (por ejemplo, **114**), que se convirtió en el compuesto final de un modo análogo al descrito en el Esquema 6.

10 Los átomos de flúor podrían introducirse como se describe en los Esquemas 12 - 14. Empezando con el producto intermedio de tetrahidrofurano apropiado se obtuvo el fragmento clave **F1** fluorado y se llevó al compuesto final de un modo análogo al ilustrado en el Esquema 6.

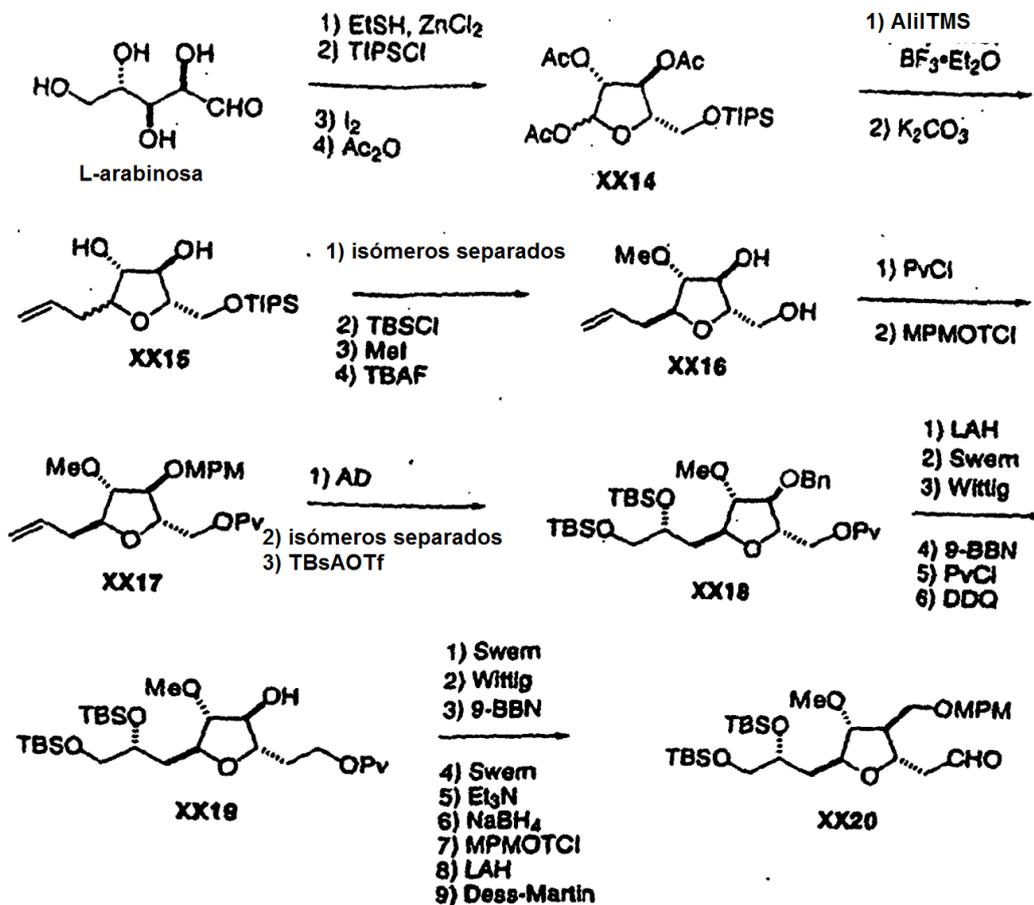
15 Los derivados de triol podrían prepararse similarmente a partir del producto intermedio de tetrahidrofurano. Por ejemplo, como se explica resumidamente en el Esquema 15, la adición de aliltributylestannano al aldehído **X32** proporcionó el alcohol homoalílico **33a** que se llevó al compuesto final de un modo similar al descrito en el Esquema 6. Estos trioles podrían modificarse adicionalmente como se ejemplifica en el Esquema 6.

Los derivados de 1,3-diol podrían prepararse a partir de los productos intermedios previamente descritos. Por ejemplo, **B2086** podría escindir-se oxidativamente y reducirse para proporcionar el 1,3-diol **B2091** (Esquema 16).

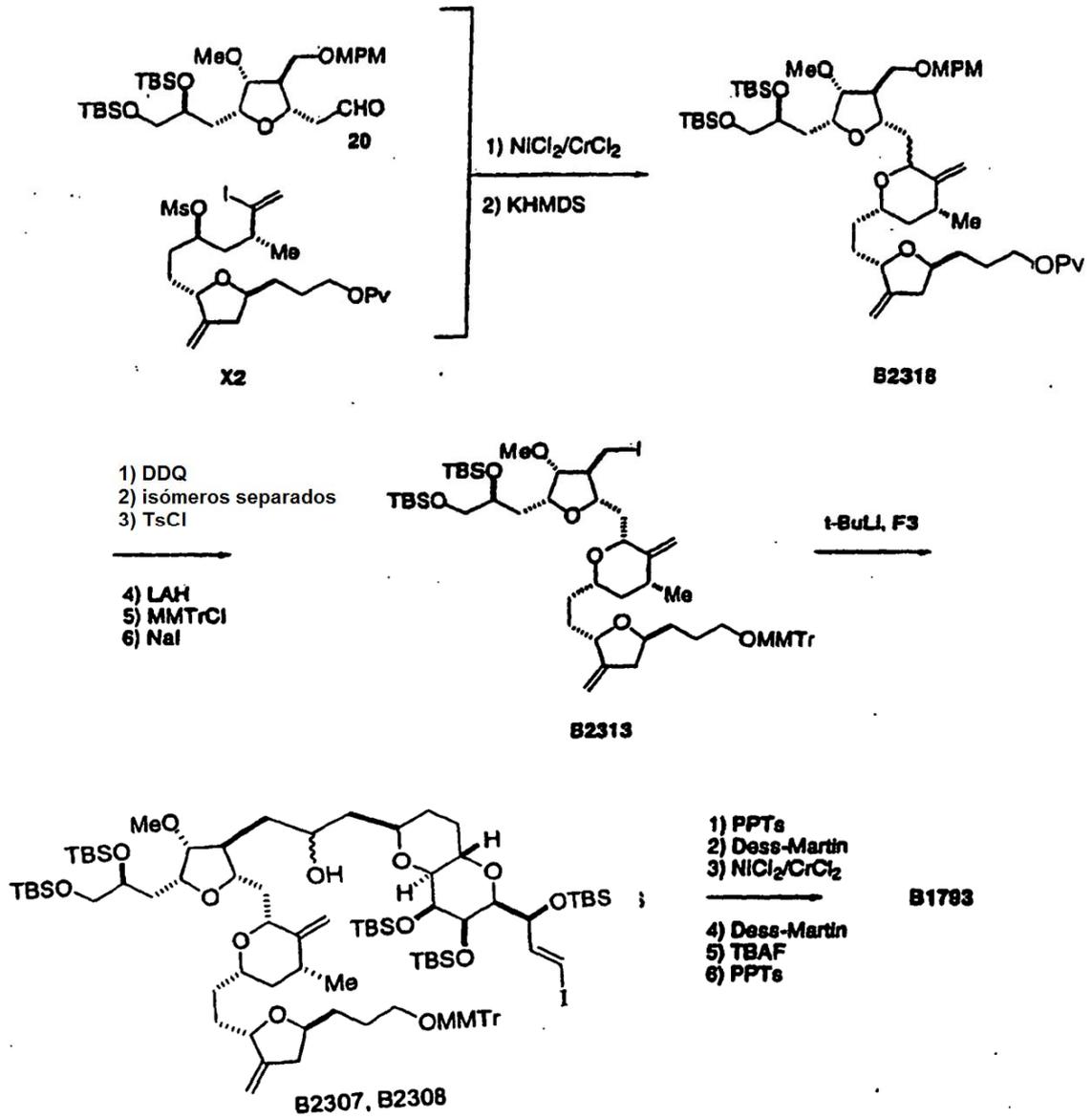
Esquema 1



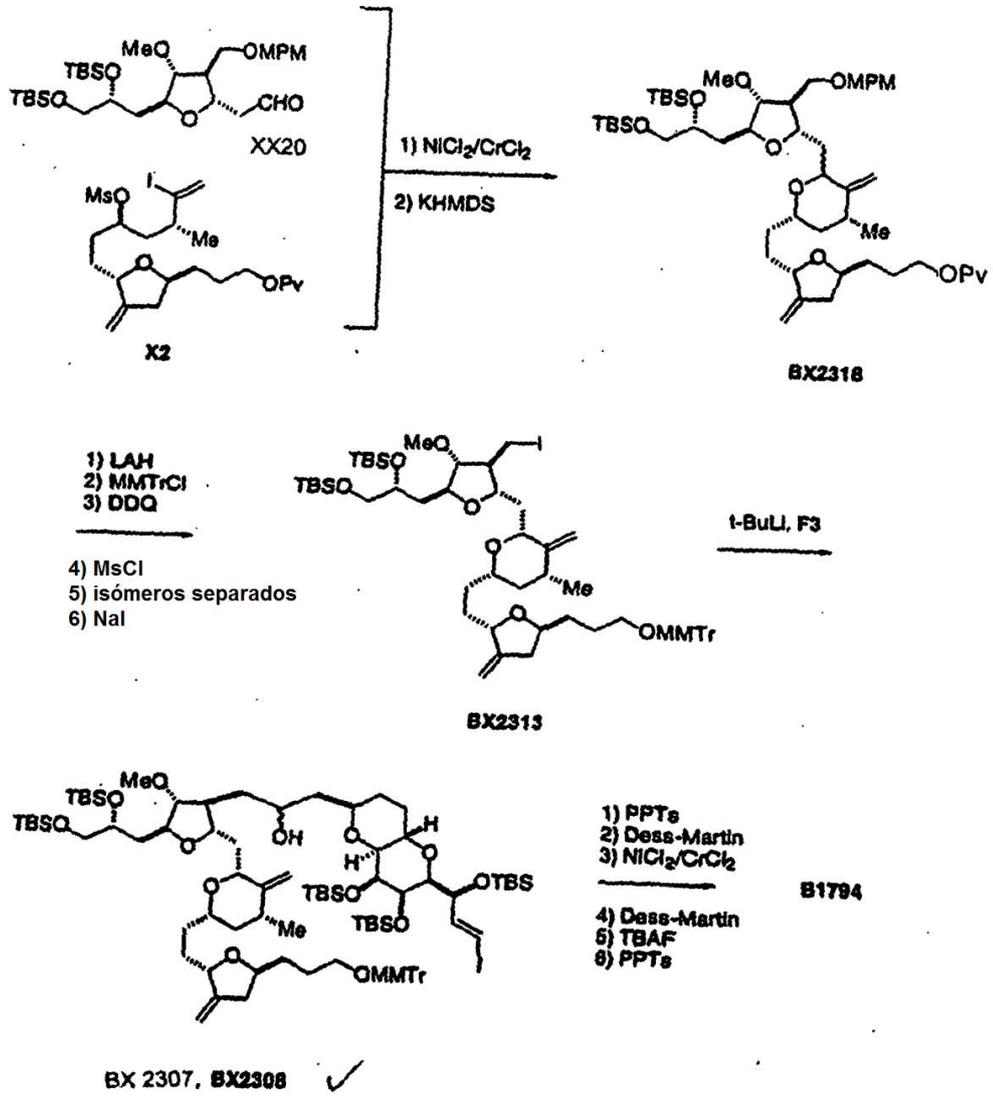
Esquema 4



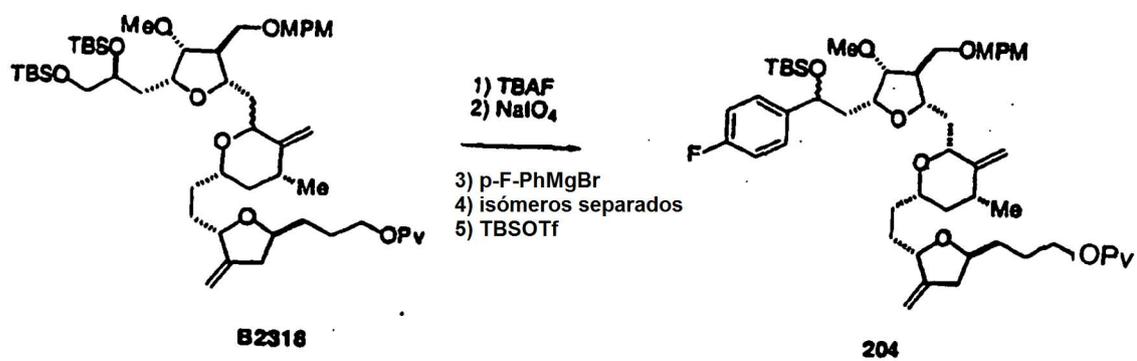
Esquema 5



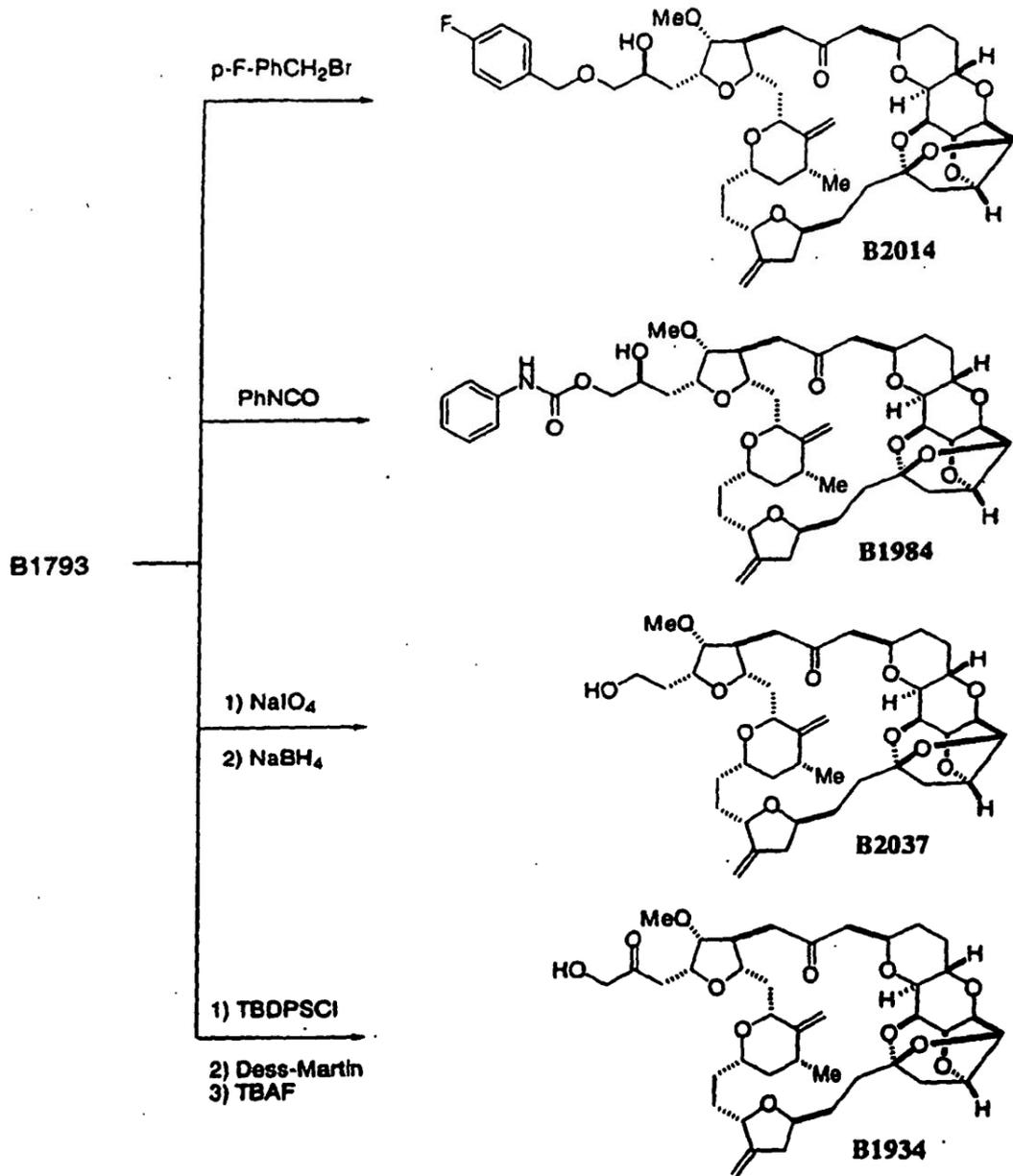
Esquema 6



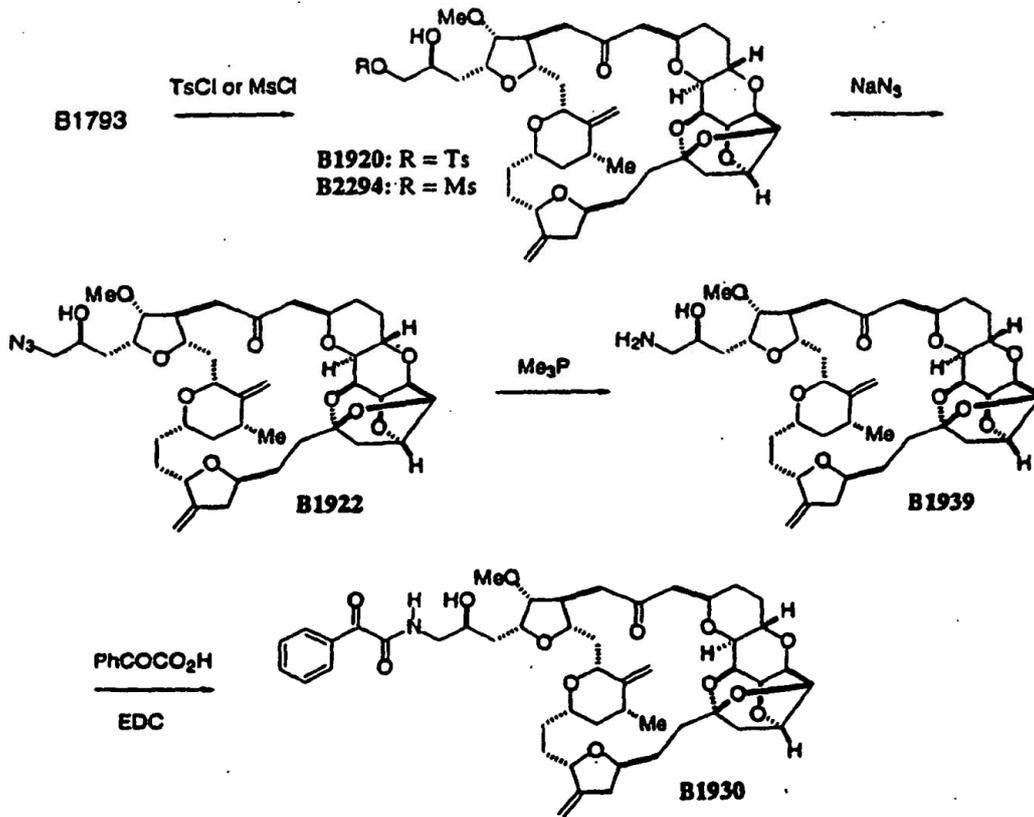
Esquema 7



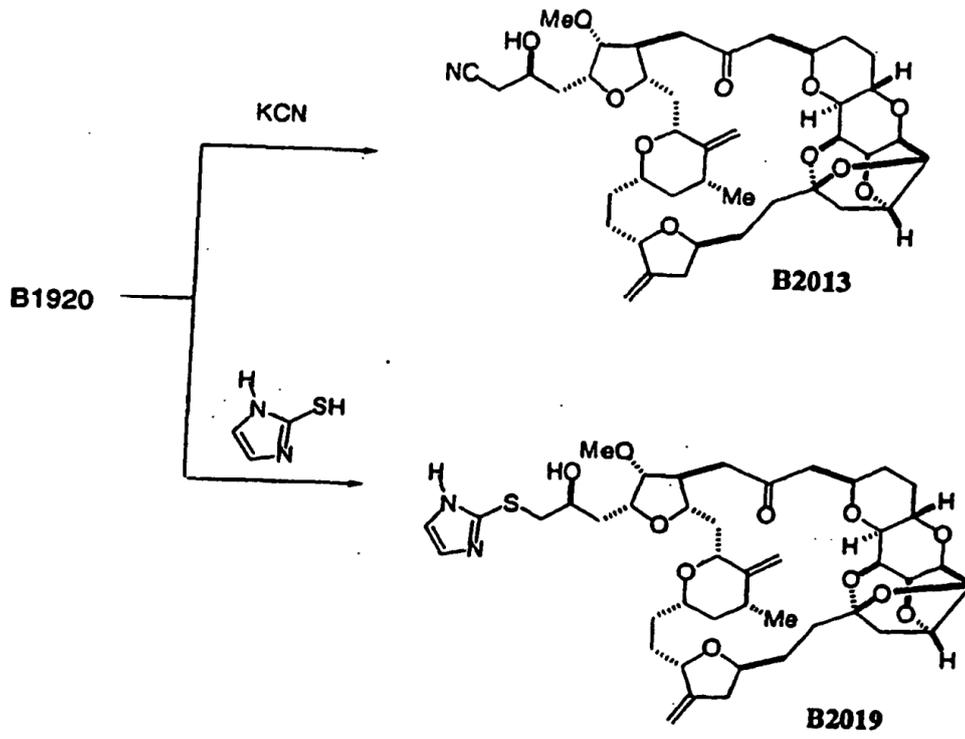
Esquema 8



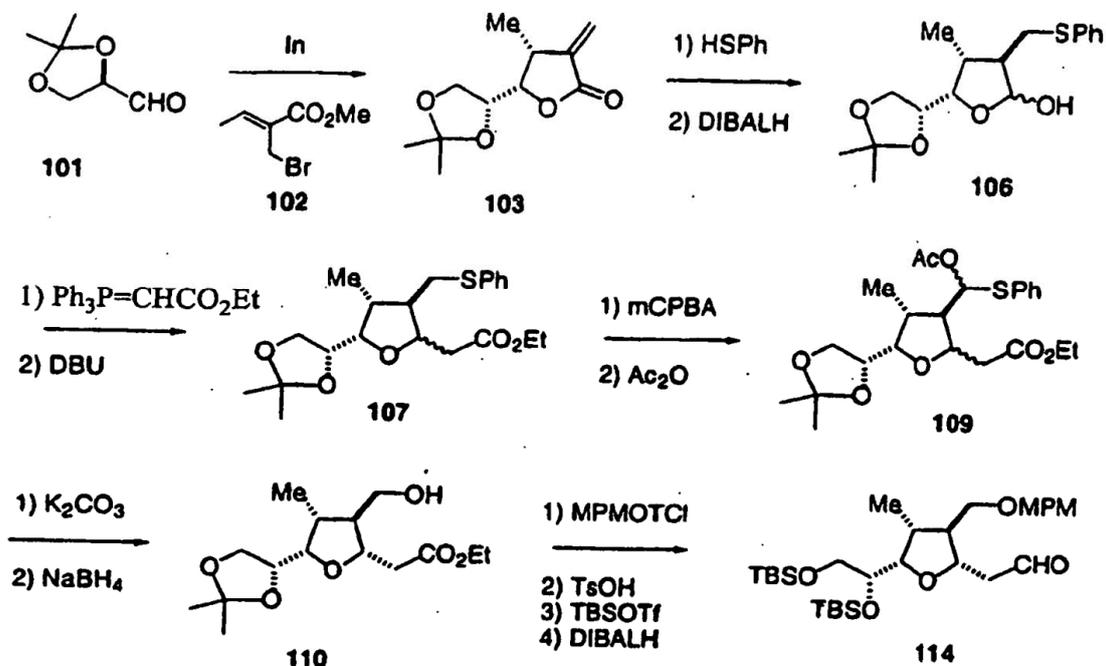
Esquema 9



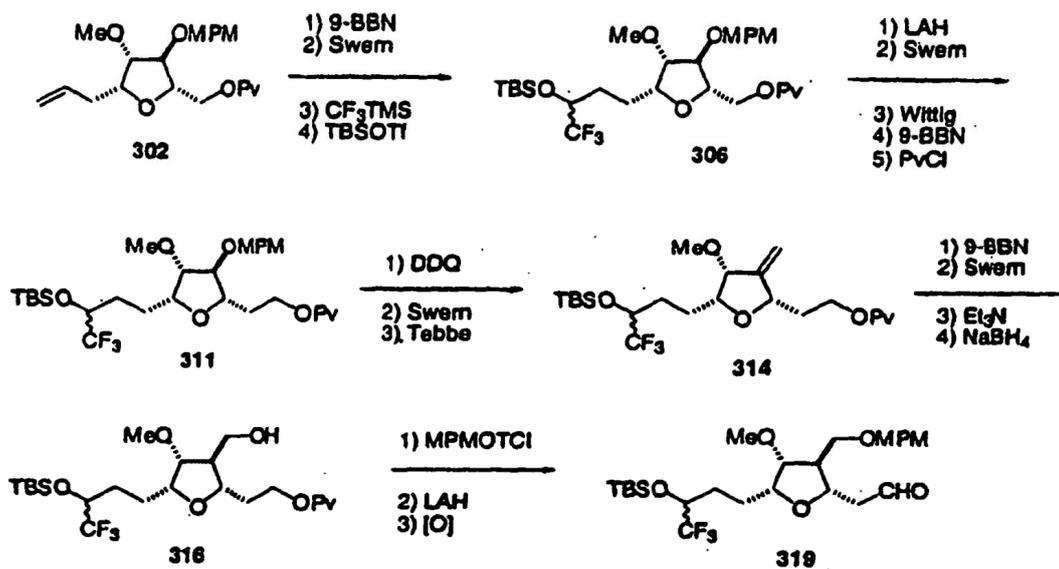
Esquema 10



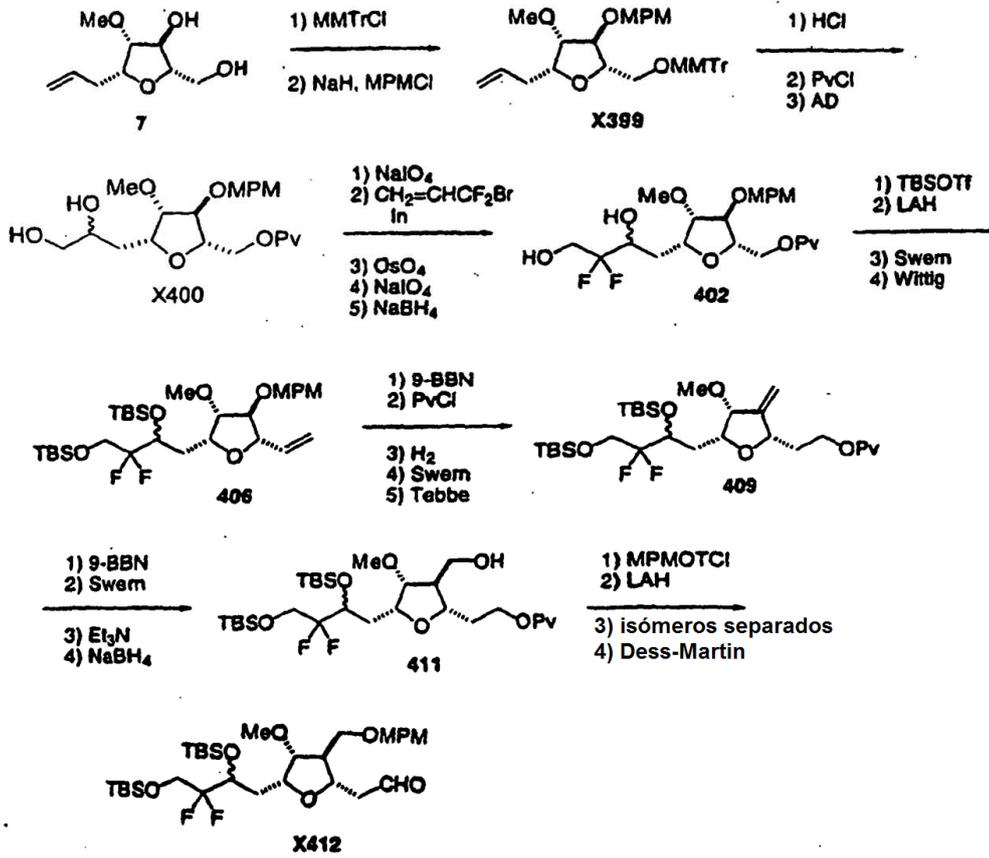
Esquema 11



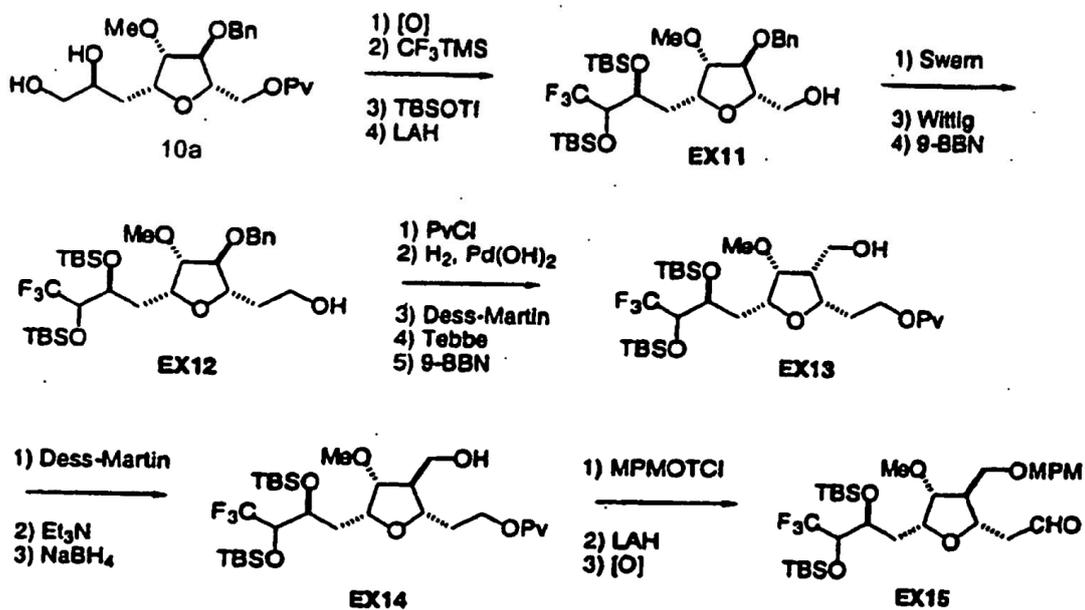
Esquema 12



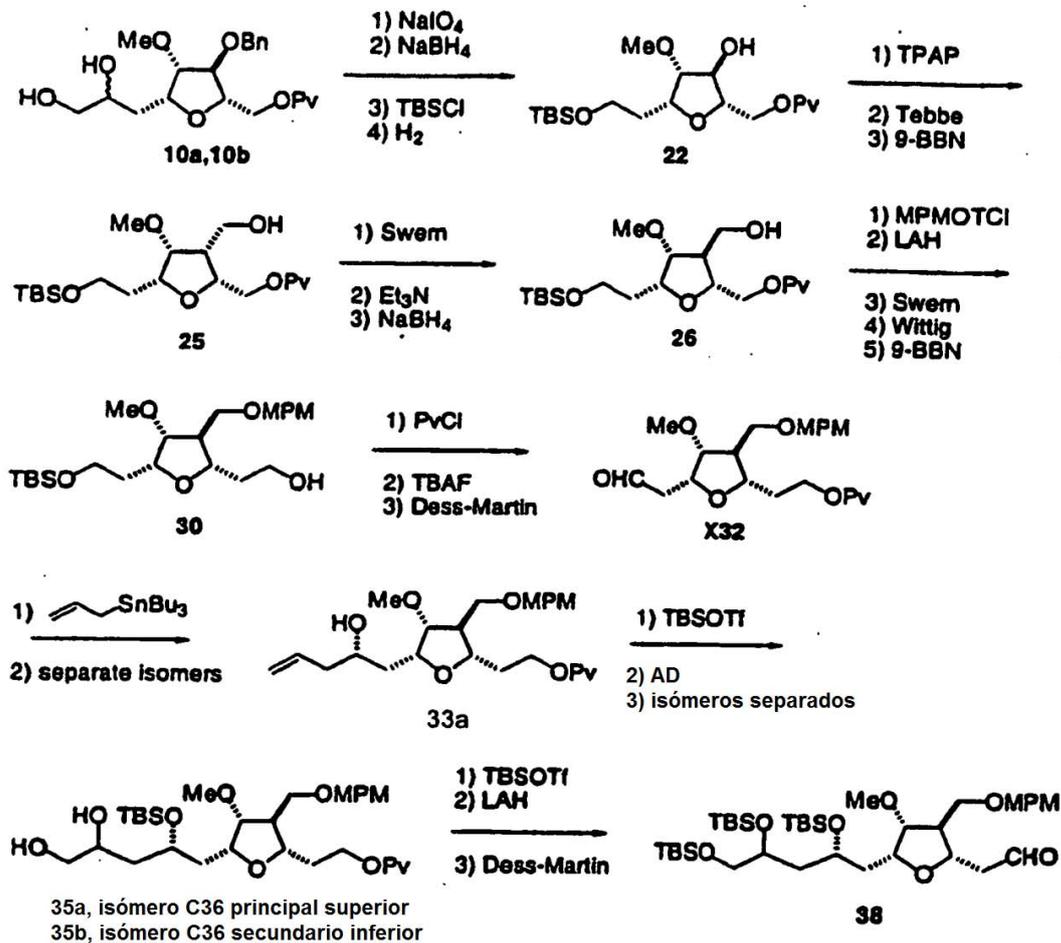
Esquema 13



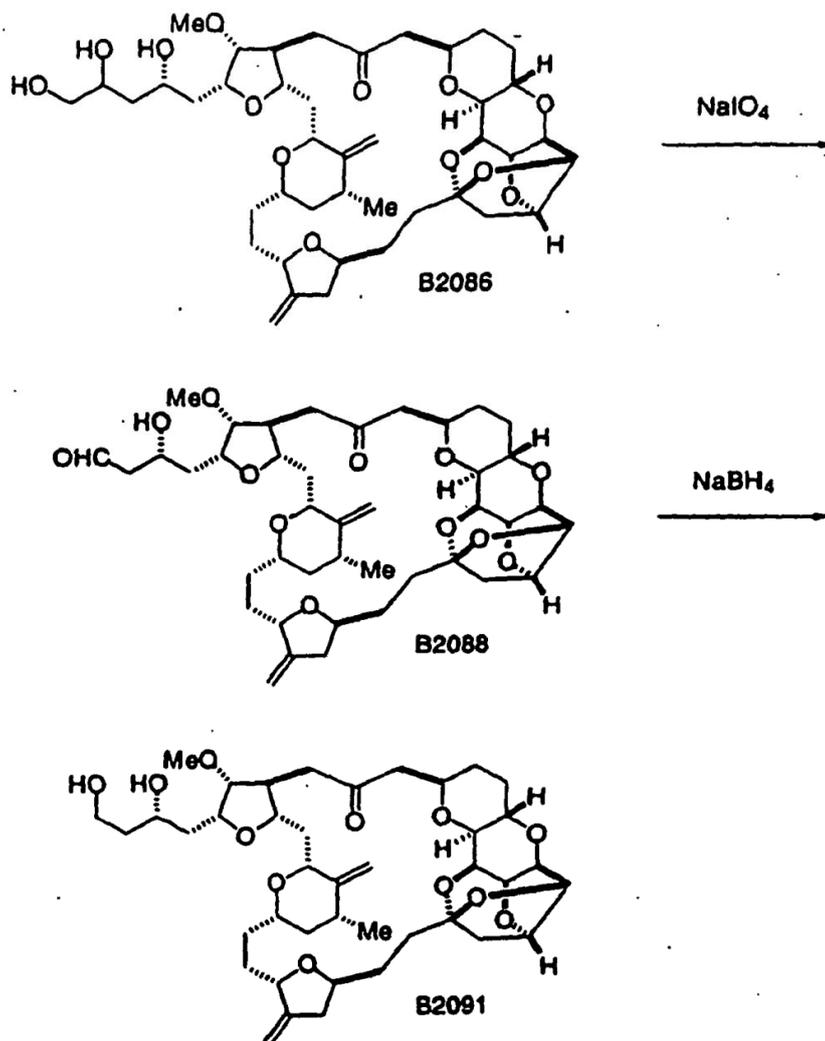
Esquema 14



Esquema 15

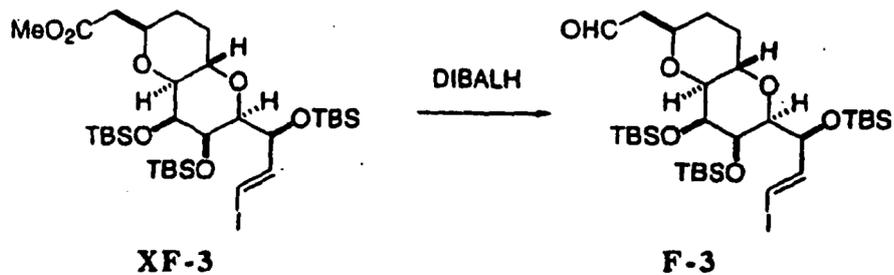


Esquema 16



SECCIÓN EXPERIMENTAL

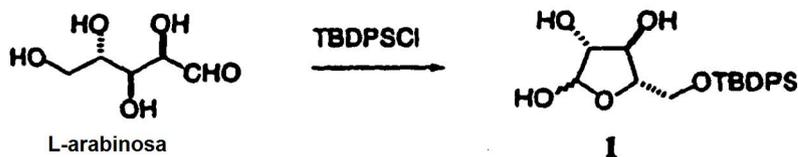
Síntesis del fragmento clave F-3:



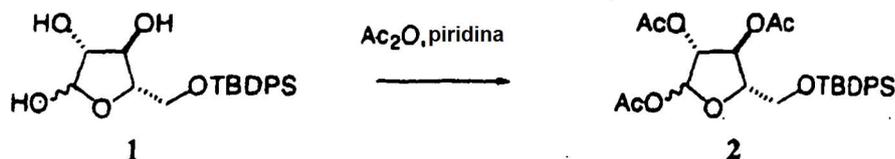
- 5 **Fragmento clave F-3.** Se añadió DIBALH (1 M en tolueno, 3,86 ml) a una solución de **XF-3** (1,46 g, 1,93 mmol) en tolueno (37 ml) a -78°C . Después de agitar durante 10 min, la reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH (0,46 ml) y H_2O (0,21 ml), se calentó hasta t.a. y se agitó durante 15 min. La suspensión blanca se filtró a

través de Celite con 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (10% de EtOAc-hexanos) dando el fragmento clave **F-3** (1,34 g, 96%) como un aceite.

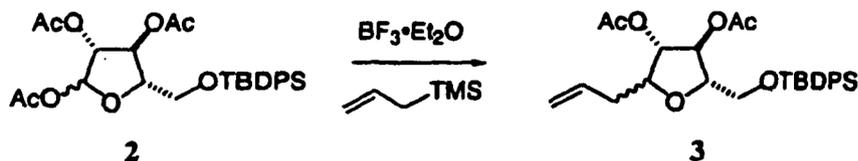
Síntesis de B1793:



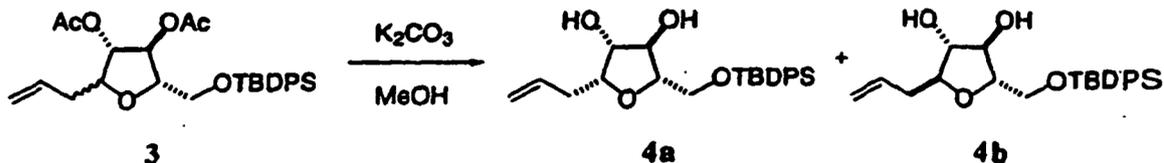
- 5 **Triol 1** Se añadió una solución de TBDPSCI (444 ml, 1,7 mol) en DMF (0,5 l) en tres porciones a una suspensión de L-arabinosa (250,0 g, 1,66 mol), imidazol (231,4 g, 3,40 mol) y DMF (2,5 l). La adición de cada porción llevó 1,5 h con un intervalo de 30 min y uno de 15 h separando la segunda y la tercera porciones, respectivamente. La solución resultante se agitó durante 3 h, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (5% al 33% de EtOAc-hexanos) proporcionando el triol **1** (394 g, 61%).



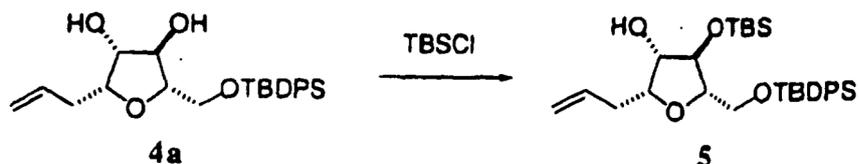
- 10 **Triacetato 2** Se añadió anhídrido acético (6,06 mol) durante 1,5 h al triol **1** (1,01 mol) en piridina (1,0 l) a 15°C. La solución se agitó durante 1 h, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (15% al 25% de EtOAc-hexanos) proporcionando el triacetato **2** (518 g, 97%).



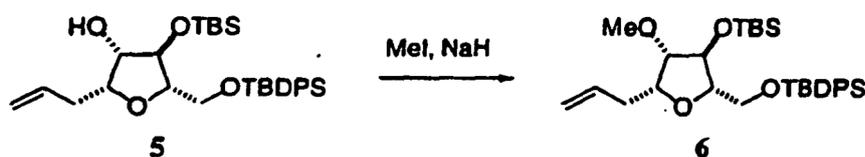
- 15 **Diacetatos 3** Se añadió aliltrimetilsilano (1,11 mol) seguido de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,11 mmol) durante 1,5 h al triacetato **2** (164 g, 0,32 mol) en tolueno (1,5 l) a 0°C. La solución naranja se agitó durante 1 h a 0°C y durante 2 h a ta. La mezcla se vertió lentamente en NaHCO_3 acuoso saturado (1,7 l) a 0°C y se agitó durante 30 min. La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3 × 600 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (5% al 10% de EtOAc-hexanos) proporcionando una mezcla de diacetatos **3** (108 g, 69%).
- 20



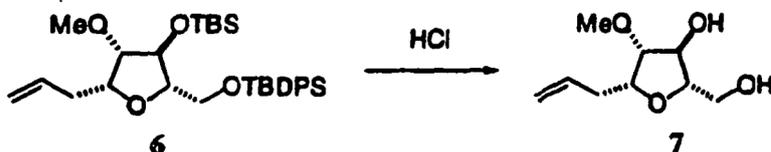
- 25 **Diol 4a** Se añadió K_2CO_3 sólido (72 mmol) a los diacetatos **3** (108 g, 218 mmol) en MeOH (0,5 l) a ta. La suspensión se agitó durante 2,5 h y luego se concentró. El residuo naranja se suspendió en NH_4Cl acuoso saturado (150 ml), se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (15% al 50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alfa-isómero **4a** (33,86 g, 37%) y el beta-isómero **4b** (58 g, 63%).



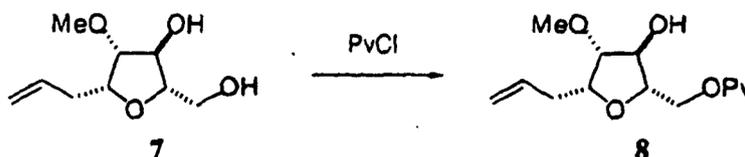
- 5 **Alcohol 5** Se añadieron imidazol (16,75 g, 246 mmol) y TBSCl (16,08 g, 107 mmol) a una solución del diol **4a** (33,86 g, 82 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) a 0°C. Después de 18 h a 0°C y 5 h a ta, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml), se agitó durante 30 min y se dejó que las fases se separaran. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (2% al 50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **5** (36,0 g, 83%).



- 10 **Éter metílico 6** Se añadieron yodometano (16,5 ml, 265 mmol) y NaH (60% en aceite mineral, 5,28 g, 132 mmol) a una solución del alcohol **5** (34,93 g, 66 mmol), THF (320 ml) y DMF (80 ml) a 0°C. Después de 19 h a 0°C, la reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y Na₂S₂O₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se agitó durante 20 min y se dejó que las fases se separaran. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (3% de EtOAc-hexanos) proporcionando el éter metílico **6** (34,23 g, 96%).



- 15 **Diol 7** Se añadió HCl (solución acuosa al 37%, 12,75 ml, 153 mmol) a una solución del éter metílico **6** (32,93 g, 61 mmol) en MeOH (110 ml) a ta. Después de 17 h se añadió NaHCO₃ (17 g) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 30 min, se concentró, se suspendió en EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (50% de EtOAc-hexanos a EtOAc) dando el diol **7** (10,0 g, 87%).

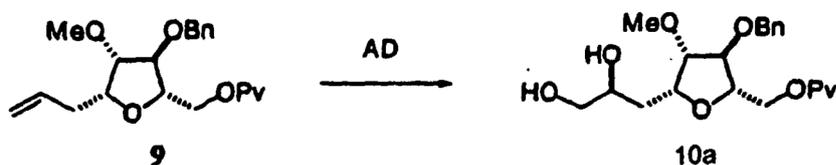


- 20 **Alcohol 8** Se añadió una solución de cloruro de pivaloilo (8,4 ml, 67 mmol) en piridina (50 ml) durante 1,5 h a una solución del diol **7** (12,24 g, 65 mmol) en piridina (100 ml) a 0°C. Después de 1 h a 0°C y 18 h a ta, la mezcla se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 × 800 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **8** (16,9 g, 96%).



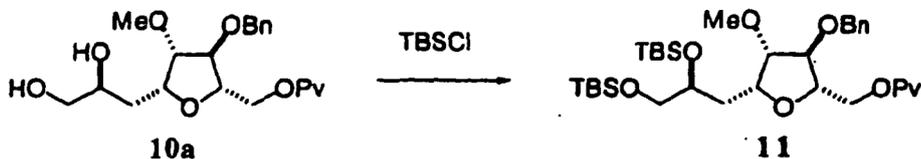
5

Olefina 9 Se añadieron bromuro de bencilo (62 ml, 521 mmol) y Bu_4NHSO_4 (10,6 g, 31 mmol) a una solución del alcohol **8** (16,9 g, 62 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C . Se añadió una solución de NaOH (9,95 g, 248 mmol) en H_2O (10 ml) a la mezcla de reacción durante 15 min. Después de 30 min a 0°C y 18 h a ta, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (hexanos al 30% de EtOAc-hexanos) proporcionando la olefina **9** (22,1 g, 98%).



10

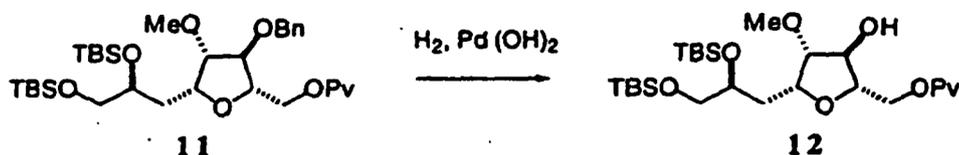
Diol 10a Se añadieron OsO_4 (solución 0,1 M en tolueno, 7,3 ml, 0,73 mmol) y una solución de la olefina **9** (24,9 g, 69 mmol) en *t*-BuOH (165 ml) a una solución de K_2CO_3 (31,3 g, 161 mmol), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (74,4 g, 161 mmol), $(\text{DHQ})_2\text{Pyr}$ (1,33 g, 1,50 mmol), H_2O (500 ml) y *i*-BuOH (330 ml) a 0°C . Después de 3 h a 0°C se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (37,3 g, 150 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta ta, se agitó durante 1 h y se extrajo con EtOAc (3×300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (5% de isopropanol- CH_2Cl_2) proporcionando el diol **10a** (17,98 g, 75%).



15

Éter silílico 11 Se añadieron imidazol (21 g, 308 mmol) y TBSCl (26,5 g, 176 mmol) a una solución del diol **10a** (17,4 g, 44 mmol) en DMF (90 ml) a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado (250 ml), se agitó durante 1 h y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (5% de EtOAc-hexanos) proporcionando el éter silílico **11** (25,7 g, 94%).

20



Alcohol 12 Se agitó una mezcla del éter silílico **11** (21,2 g, 33,8 mmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20%, 4,7 g, 33,8 mmol) y EtOAc (200 ml) a ta bajo 1 atm de H_2 durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (10% al 20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **12** (17,4 g, 96%).

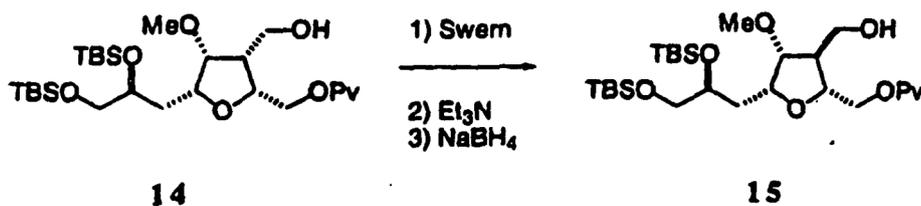


Olefina 13 Se añadió N-óxido de 4-metilmorfolina (7,66 g, 65 mmol) y TPAP (1,15 g, 3,26 mmol) en cuatro porciones durante 20 min a una solución del alcohol **12** (17,4 g, 32,5 mmol) en CH₂Cl₂ (145 ml) a 0°C. Después de 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (50 ml) y Na₂S₂O₅ acuoso saturado (50 ml) y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con CuSO₄ acuoso saturado-salmuera (1:1) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de Celite y se concentró proporcionando la cetona bruta deseada.

El reactivo de Tebbe se preparó agitando bis(ciclopentadienil)titanio (11,36 g, 45,6 mmol) y Me₃Al (2,0 M en tolueno, 45,6 ml, 91,2 mmol) durante 4 días a ta. Este material se enfrió a -25°C y se añadió una solución de cetona bruta en THF (150 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 0°C, se agitó durante 30 min, se extinguió mediante la adición lenta de NaOH 0,1 N (3,5 ml) y luego se agitó durante 20 min adicionales a ta. La mezcla se diluyó con Et₂O, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se filtró a través de Al₂O₃ básico, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (5% de EtOAc-hexanos) dando la olefina **13** (12,8 g, 74% para las dos etapas).



Alcohol 14 Se añadió 9-BBN (0,5 M en THF, 165 ml, 83 mmol) a una solución de la olefina **13** (12,78 g, 24 mmol) en THF (280 ml) a 0°C. Después de agitar durante 5 h a ta, la mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0°C a la vez que se añadieron H₂O (200 ml), THF (100 ml) y NaBO₃·4H₂O (75 g). La mezcla se calentó hasta ta, se agitó durante 16 h y luego se concentró. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (4 × 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la purificación por cromatografía ultrarrápida (20% al 35% de EtOAc-hexanos) proporcionó el alcohol **14** (12,05 g, 91%).



Alcohol 15 Se añadió DMSO (9 ml, 127 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (5,6 ml, 64 mmol) en CH₂Cl₂ (350 ml) a -78°C. Después de agitar durante 15 min se añadió una solución del alcohol **14** (11,7 g, 0,021 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y la agitación continuó durante 1 h, tras lo cual se añadió Et₃N (26,7 ml, 192 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 0°C, se agitó durante 15 min, se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron proporcionando el aldehído bruto deseado.

Este material se disolvió en CH₂Cl₂ (200 ml) y se trató con Et₃N (20 ml) a ta. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se filtraron a través de una columna de SiO₂ corta (20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el producto epimerizado bruto.

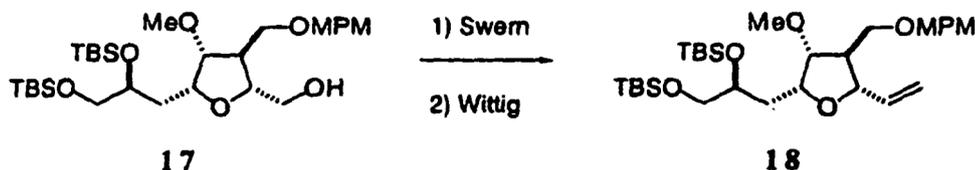
El aldehído se disolvió en Et₂O-EtOH (1:1, 100 ml), se enfrió a 0°C y se trató con borohidruro de sodio (1,21 g, 32 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min, se diluyó cuidadosamente con NH₄Cl acuoso saturado, se agitó durante 30 min a ta y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 150 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **15** (9,95 g, 85% para las tres etapas).



5 **Éter de MPM 16** Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,1 M en CH_2Cl_2 , 1,8 ml, 0,18 mmol) a una solución del alcohol **15** (9,87 g, 18 mmol), tricloroimidato de MPM (4,9 ml, 27 mmol) y CH_2Cl_2 (175 ml) a 0°C . Después de 40 min se añadió una segunda porción de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,1 M en CH_2Cl_2 , 0,9 ml, 0,09 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 20 min, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado, se agitó durante 1 h a ta y se diluyó con Et_2O (600 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con NaOH acuoso 0,1 N, NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (20% de EtOAc -hexanos) dando el éter de MPM **16** (10,20 g, 85%).



10 **Alcohol 17** Se añadió LAH (1 M en THF, 22,5 ml, 22,5 mmol) a una solución del éter de MPM **16** (10,05 g, 15 mmol) en Et_2O (1,0 l) a 0°C . Después de 30 min, la reacción se extinguió cuidadosamente con H_2O (1,3 ml) y NaOH acuoso 1 N (1,3 ml). Después de agitar durante 1 h a ta, la suspensión se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (20% de EtOAc -hexanos) proporcionando el alcohol **17** (8,18 g, 93%).

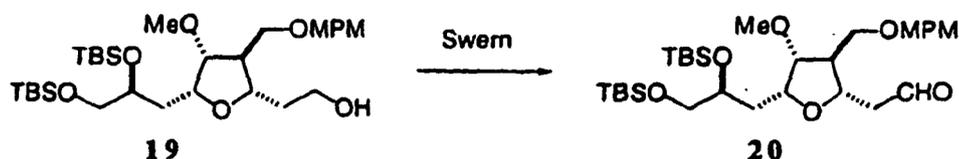


15 **Olefina 18** Se añadió DMSO (5,8 ml, 82,4 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (3,6 ml, 41,2 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a -78°C . Después de 15 min se añadió una solución del alcohol **17** (7,94 g, 13,5 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 1 h se añadió Et_3N (17 ml, 122 mmol), la mezcla se calentó hasta 0°C , se agitó durante 20 min, se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado y luego se extrajo con CH_2Cl_2 , (3×100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se filtraron a través de una columna de SiO_2 corta (20% de EtOAc -hexanos) proporcionando el aldehído bruto deseado.

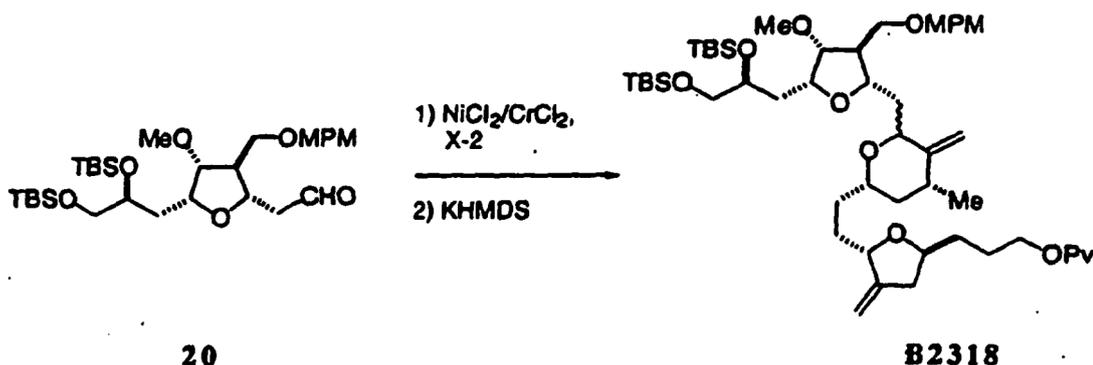
20 Se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (1,6 M, 20 ml, 30 mmol) a una solución de $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$ (10,1 g, 30 mmol) en THF (350 ml) y DMSO (100 ml) a 0°C . Después de 1 h se añadió una solución del aldehído bruto en THF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 3 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (3×500 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (7% de EtOAc -hexanos) proporcionando la olefina **18** (5,57 g, rendimiento del 71% para las 2 etapas).



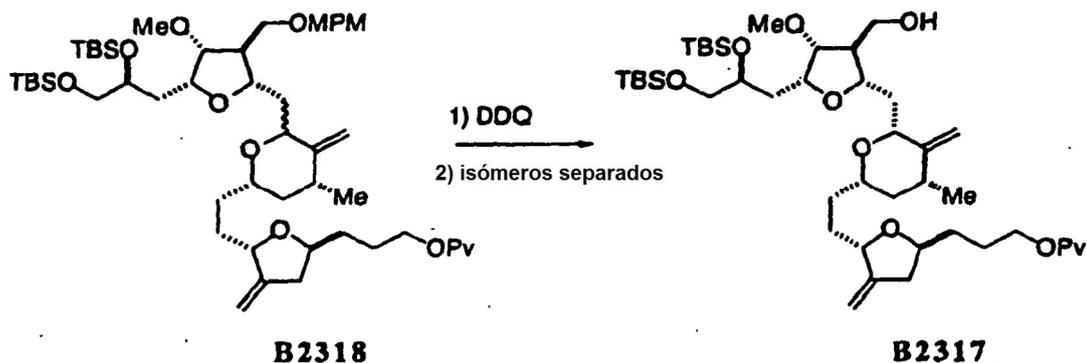
Alcohol 19 Se añadió 9-BBN (0,5 M en THF, 65 ml, 33 mmol) a una solución de la olefina **18** (5,56 g, 9,6 mmol) en THF (85 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 5 h a ta y luego se enfrió a 0°C. Secuencialmente se añadieron H₂O (200 ml), THF (100 ml) y NaBO₃·4 H₂O (30 g). Después de agitar durante la noche a ta, los compuestos volátiles orgánicos se eliminaron a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la purificación por cromatografía ultrarrápida (30% de EtOAc-hexanos) proporcionó el alcohol **19** (12,05 g, 92%).



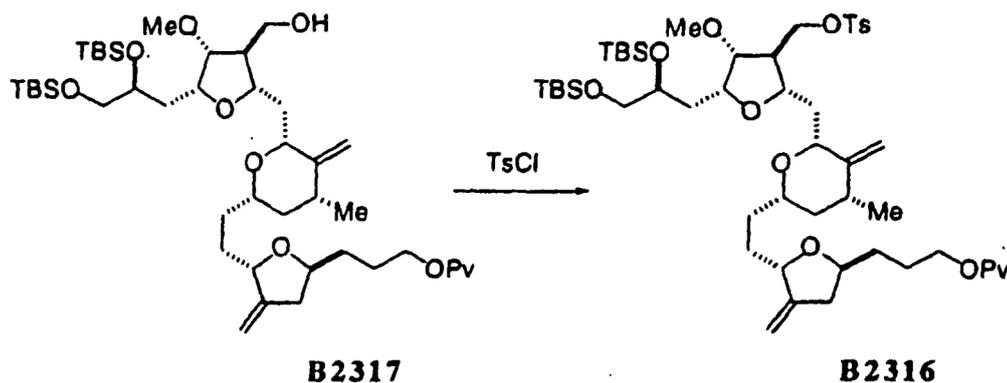
Aldehído 20. Se añadió DMSO (1,36 ml, 19,2 mmol) gota a gota durante 4 min a una solución de cloruro de oxalilo (1,26 ml, 14,4 mmol) en CH₂Cl₂ (120 ml) a -78°C. Después de agitar durante 10 min se añadió una solución del alcohol **19** (5,76 g, 9,61 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) mediante una cánula. La transferencia se completó aclarando con CH₂Cl₂ adicional (2 × 5 ml). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se trató con Et₃N (5,36 ml, 38,4 mmol) y se agitó durante 10 min a -78°C, 30 min a 0°C y 10 min a ta. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) y la fase acuosa separada se extrajo con CH₂Cl₂ (3×) seguido de EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (10% al 20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el compuesto de aldehído **20** (5,28 g, 92%) como un aceite.



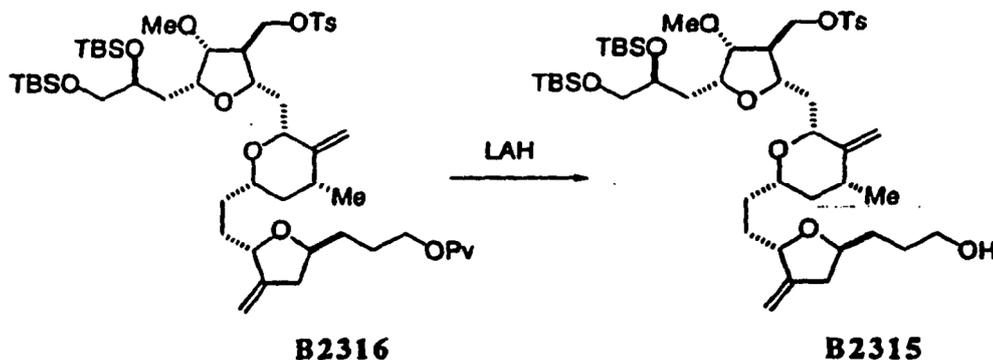
B2318. Se añadió 0,1% de NiCl₂/CrCl₂, (peso/peso, 3,21 g) y 1% de NiCl₂/CrCl₂ (peso/peso, 4,31 g) a una solución del aldehído **20** (3,73 g, 6,25 mmol), el fragmento clave **F-2** ejemplificado por el yoduro de vinilo **X2** (5,10 g, 9,16 mmol), THF (85 ml) y DMF (21 ml) a ta en una cámara sellada con guantes. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, se sacó de la cámara sellada con guantes, se enfrió a 0°C, se diluyó con EtOAc (100 ml), se extinguió con NH₄Cl saturado (200 ml) y se agitó durante 30 min. La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (6×) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% al 30%) dando **B2318** (-3 g) contaminado con impurezas que corrían próximas y el producto intermedio sin ciclar (4,61 g). Este último (4,51 g, 4,48 mmol) se disolvió en THF (150 ml), se enfrió a 0°C y se trató con KHMDS (0,5 M en tolueno, 14 ml, 7,0 mmol) durante un periodo de 2 min. Después de agitar a 0°C durante 15 min, la reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (150 ml) y se calentó hasta ta. La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3×) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se combinaron con el producto parcialmente purificado obtenido anteriormente. La cromatografía en columna (10% de EtOAc-hexanos) proporcionó **B2318** (3,17 g, 55%) como una mezcla -3:1 inseparable de diaestereómeros C27.



B2317. Se añadió DDQ (1,45 g, 6,42 mmol) en porciones durante 30 min a una solución con agitación de **B2318** (3,12 g, 3,35 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y tampón fosfato a pH 7 (5 ml) a ta. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml), se agitó durante 5 min, se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado adicionales (100 ml), H₂O (200 ml) y se extrajo con Et₂O (5×). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (15% al 30% de EtOAc-hexanos) dando **B2318** recuperado (1,40 g) y una mezcla de los productos isoméricos C27. El **B2318** recuperado se volvió a someter a las condiciones de reacción descritas anteriormente proporcionando producto adicional. El material de partida recuperado se cicló de nuevo mediante las condiciones de desprotección. Todo el material deseado se combinó y se separó por MPLC proporcionando **B2317** (1,65 g, 61%).

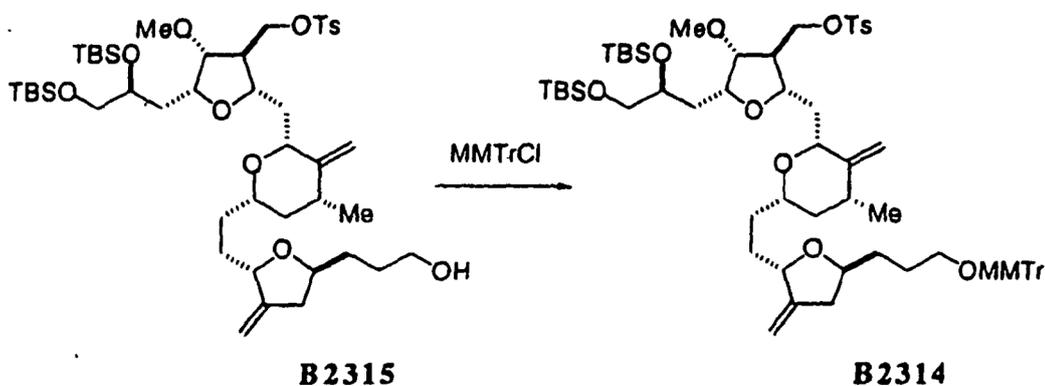


B2316. Se añadió TsCl (0,63 g, 3,30 mmol) a una solución de **B2317** (1,60 g, 1,97 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) y piridina (2 ml) a ta. Después de agitar durante 29 h, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa separada se extrajo con Et₂O y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (15% al 30% de EtOAc-hexanos) dando **B2316** (2,01 g, 92%) como un aceite junto con **B2317** recuperado (92 mg, 5,8%).



B2315. Se añadió LAH (1 M en THF, 2,61 ml, 2,61 mmol) durante 1 min a una solución de **B2316** (1,68 g, 1,74

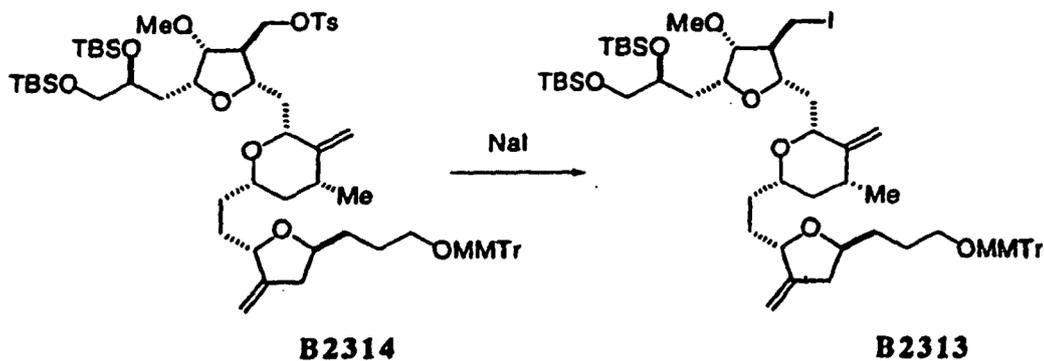
mmol) en Et₂O (80 ml) a 0°C. Después de agitar durante 7 min, la reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH (0,42 ml, 10,4 mmol) y H₂O (0,19 ml, 10 mmol), se calentó hasta ta y se agitó durante 20 min. La filtración a través de Celite con 1:1 de CH₂Cl₂-Et₂O, la concentración y la purificación por cromatografía en columna (30% al 40% de EtOAc-hexanos) dio **B2315** (1,38 g, 90%) como un aceite.



5

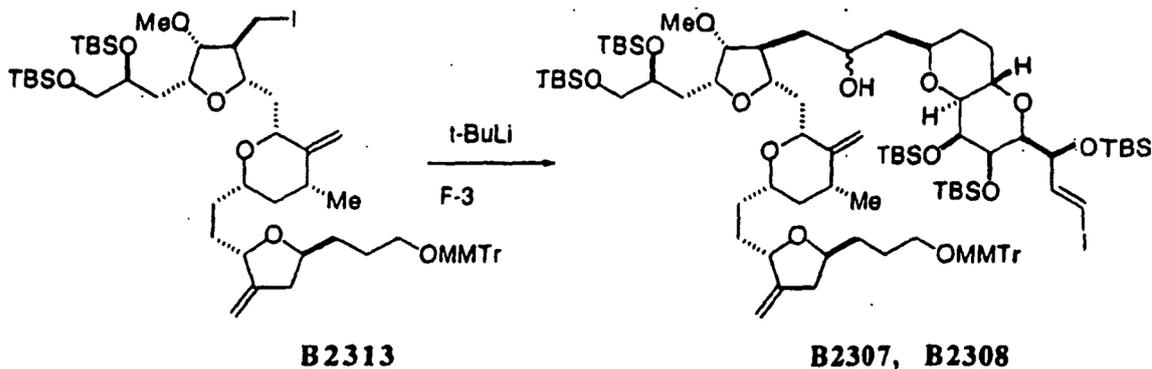
B2314. Se añadió MMTrCl (0,70 g, 2,26 mmol) a una solución de **B2315** (1,33 g, 1,51 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) e iPr₂NEt (0,79 ml, 4,53 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y luego se vertió en una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), H₂O (10 ml) y Et₂O (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo con Et₂O (3×). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ seguido de 15% al 30% de EtOAc-hexanos) dando **B2314** (1,65 g, 95%) como una espuma sólida.

10

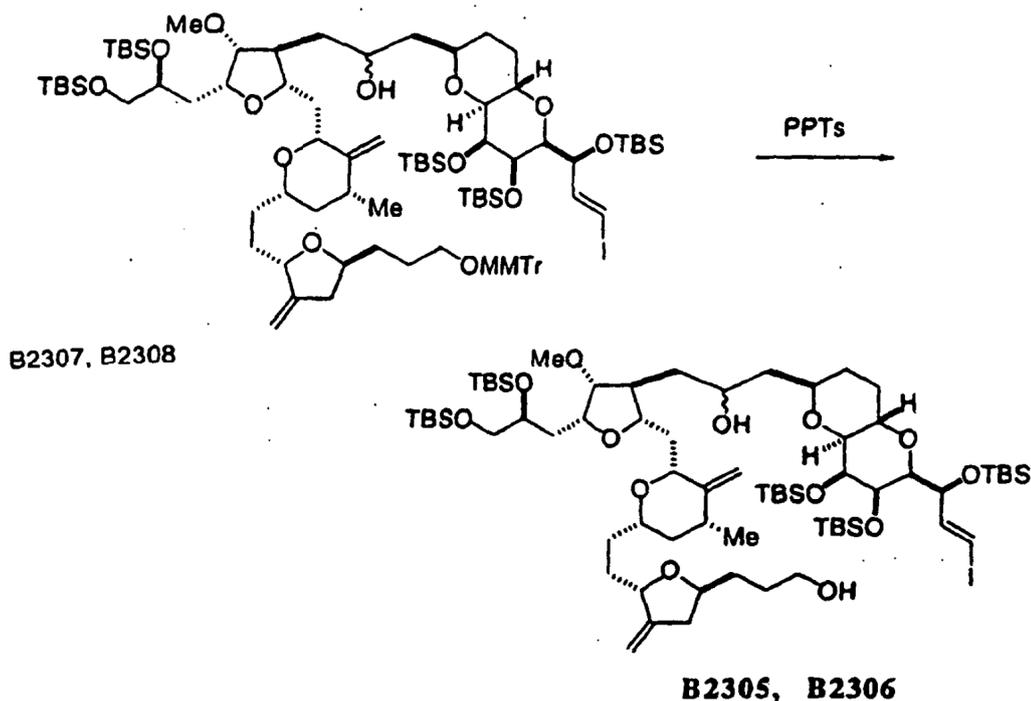


B2313. Una mezcla de **B2314** (1,60 g, 1,39 mmol) y NaI (3,10 g, 20,8 mmol) en acetona (50 ml) se calentó a reflujo durante 13 h. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se concentró. Se añadieron H₂O (5 ml), salmuera (20 ml) y Na₂S₂O₃ (200 mg) y la mezcla resultante se extrajo con Et₂O (4×). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (10% de EtOAc-hexanos) dando **B2313** (1,50 g, 97%) como un aceite.

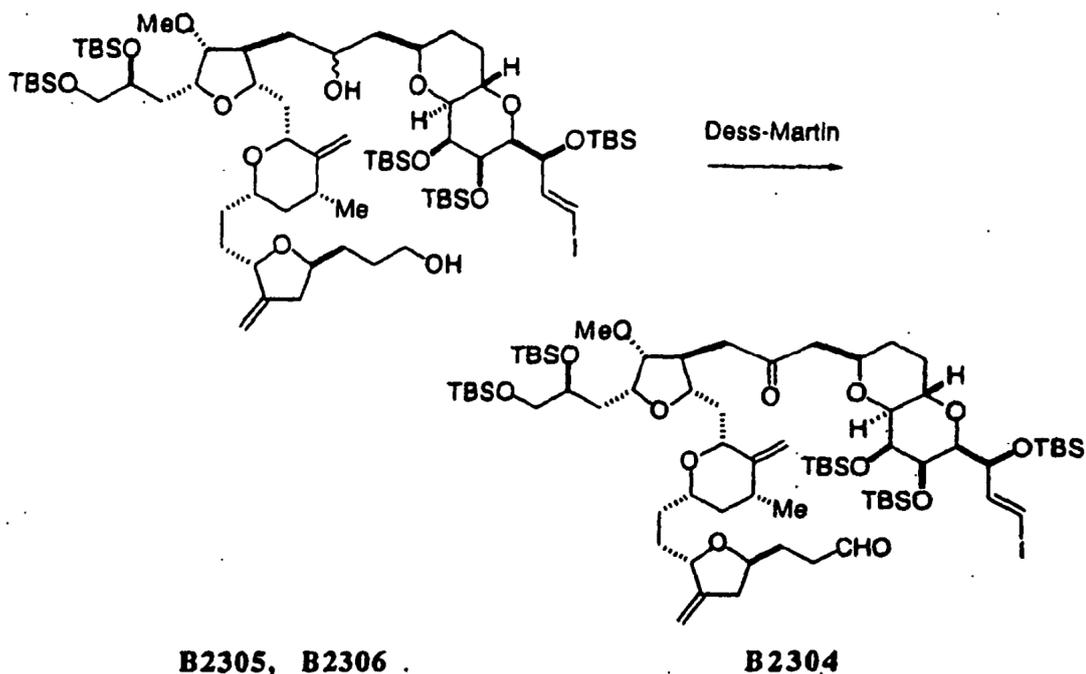
15



B2307 y B2308. Se añadió *tert*-BuLi (1,7 M en pentano, 1,00 ml, 1,7 mmol) durante 1 min a una solución de **B2313** (0,90 g, 0,81 mmol) en Et₂O (14 ml) a -78°C. Después de agitar durante 9 min, la mezcla se transfirió mediante una cánula durante 4 min a una solución del fragmento clave **F-3** (0,83 g, 1,14 mmol) en Et₂O (4 ml) a -78°C. La transferencia se completó aclarando con Et₂O adicional (2 ml). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 5 min y luego a 0°C durante 10 min, se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y se calentó hasta ta. La fase acuosa separada se extrajo con Et₂O (3×) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se combinó con los de otros dos lotes (correspondientes a 0,11 g y 0,44 g de **B2313**) y se purificó por cromatografía en columna (10% al 20% de EtOAc-hexanos) dando una mezcla de **B2307 y B2308** (1,86 g, 83%) como una espuma sólida. Aunque los isómeros pudieron separarse por CCL prep (20% de EtOAc-hexanos), se transfirieron como una mezcla.

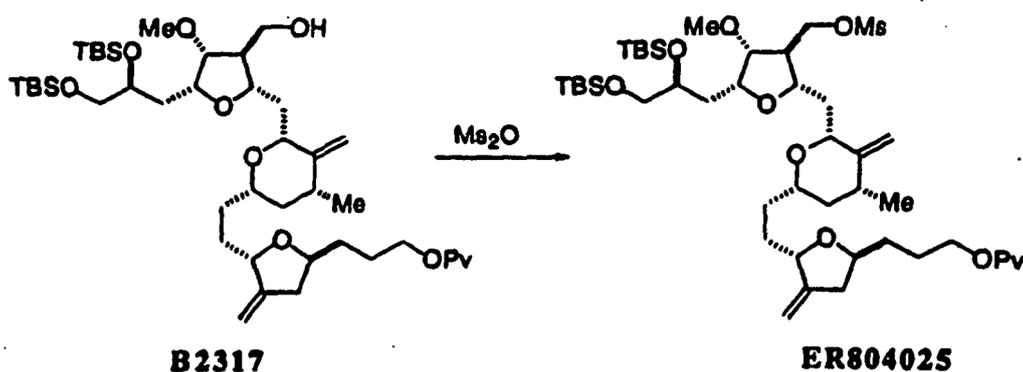


B2305 y B2306. La mezcla de **B2307-B2308** (1,80 g, 1,05 mmol) se disolvió en EtOH (20 ml), se trató con PPTS (10,0 mg, 0,04 mmol), se agitó a ta durante 11 h y luego se extinguió con NaHCO₃ (20,0 mg, 0,24 mmol). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se concentró, se azeotropizó con tolueno (15 ml) y se purificó por cromatografía en columna (20% al 30% de EtOAc-hexanos) dando una mezcla de **B2305 y B2306** (1,22 g, 81%) como una espuma sólida. Aunque los isómeros pudieron separarse por CCF prep (30% de EtOAc-hexanos), se transfirieron como una mezcla.

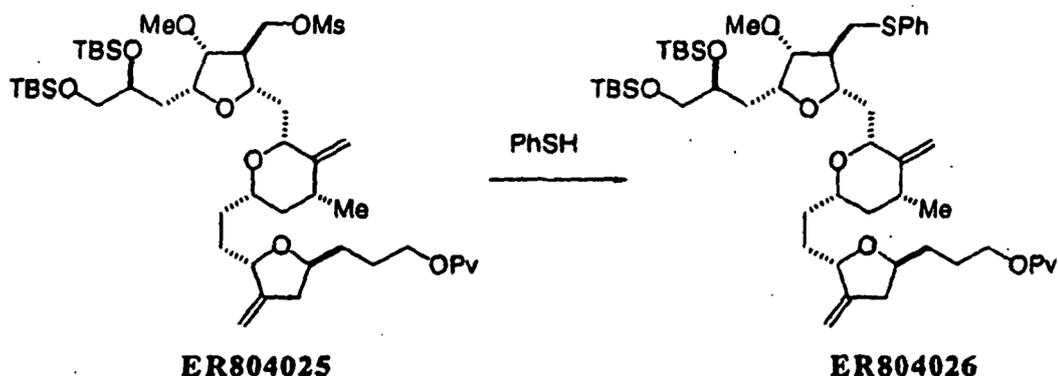


B2304. Se agitó una mezcla de **B2305/B2306** (1,16 g, 0,68 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (0,61 g, 1,44 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) a ta durante 1 h. Se añadió peryodinato de Dess-Martin adicional (0,54 g, 1,27 mmol) a la mezcla y la agitación continuó durante 1 h adicional. La mezcla se diluyó con Et_2O (100 ml), se agitó durante 20 min y se filtró a través de Celite con Et_2O . El filtrado incoloro se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y la fase acuosa separada se extrajo con Et_2O (3X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (10% al 15% de EtOAc -hexanos) dando **B2304** (0,98 g, 84%) como una espuma sólida.

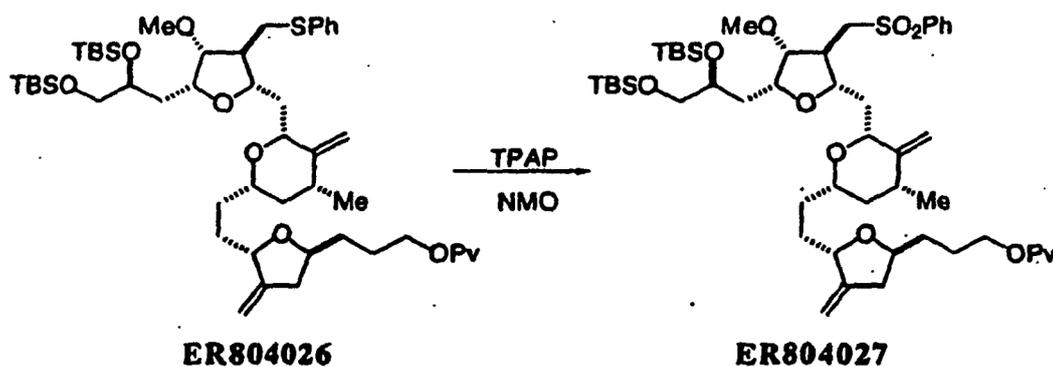
Como alternativa, el **B2304** puede prepararse del siguiente modo y de hecho la síntesis descrita a continuación es superior a la facilitada anteriormente.



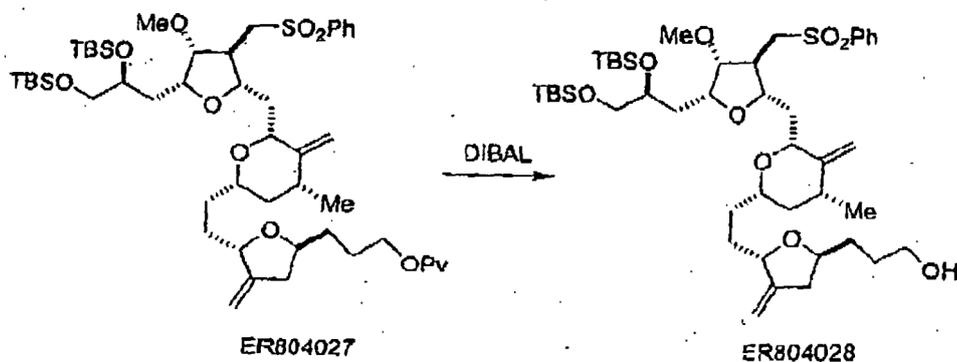
A una solución de alcohol, 2,4 g, en cloruro de metileno, 29 ml, se añadió anhídrido de metanosulfonilo, 770 mg. La mezcla se agitó durante 15 minutos, se extrajo con bicarbonato sódico saturado, se secó y se sometió a cromatografía dando 2,737 g, 100%.



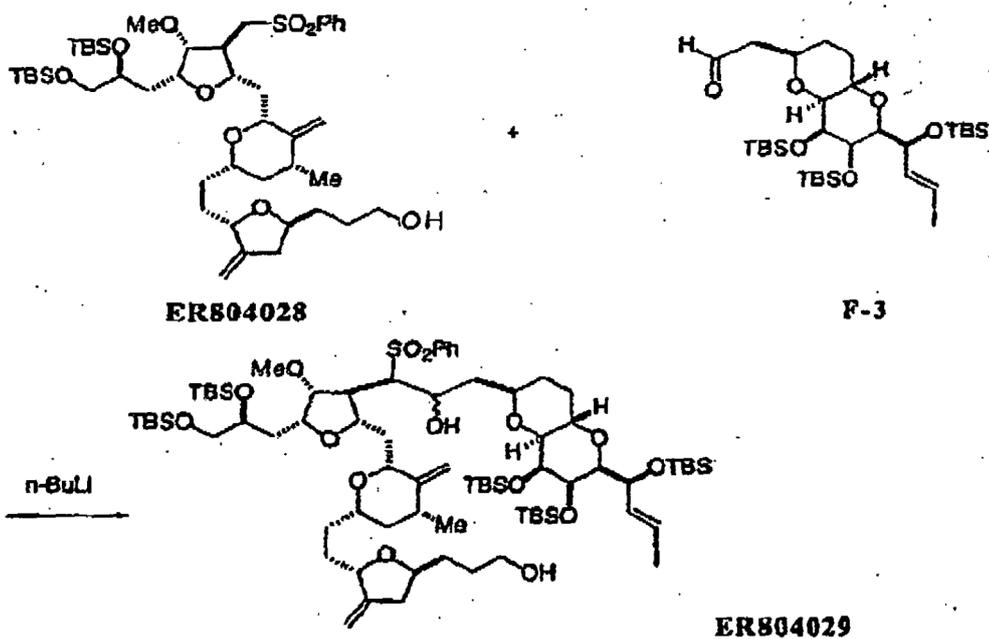
5 A una solución del mesitato, 405 mg, en DMF, 0,06 ml, se añadió diisopropiletilamina, 0,130 ml, seguido de bencenotiol, 0,061 ml. Después de 4 horas y después de 22 horas se añadieron amina adicional, 0,03 ml, y bencenotiol, 0,015 ml. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con 5% de acetato de etilo/hexano, 1 ml, y se sometió a cromatografía dando 409 mg.



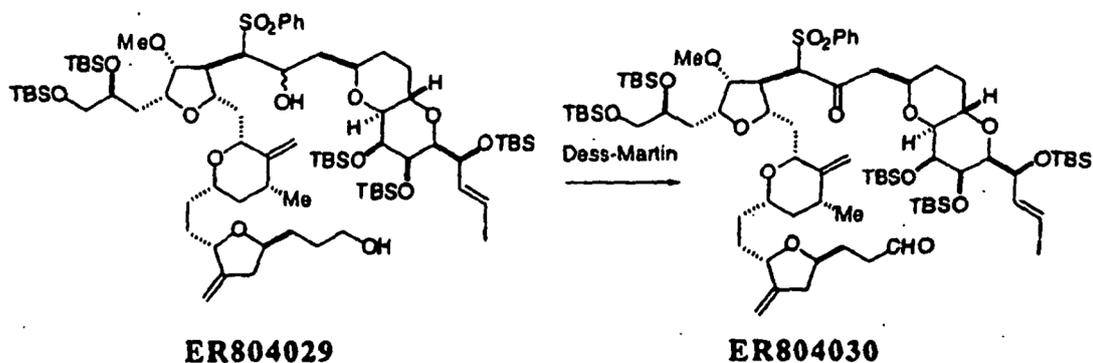
10 A una solución del sulfuro, 1,97 g, en acetonitrilo, 16 ml, se añadió óxido de N-metilmorfolina (NMO), y luego una solución de 1,02 g de perrutenato de tetrapropilamonio (VII) (TPAP), 38 mg, en acetonitrilo, 1 ml. Después de 3,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla se calentó hasta 40°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se añadió tiosulfato de sodio saturado acuoso y la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. El tratamiento final usual dio 1,567 g de un aceite marrón.



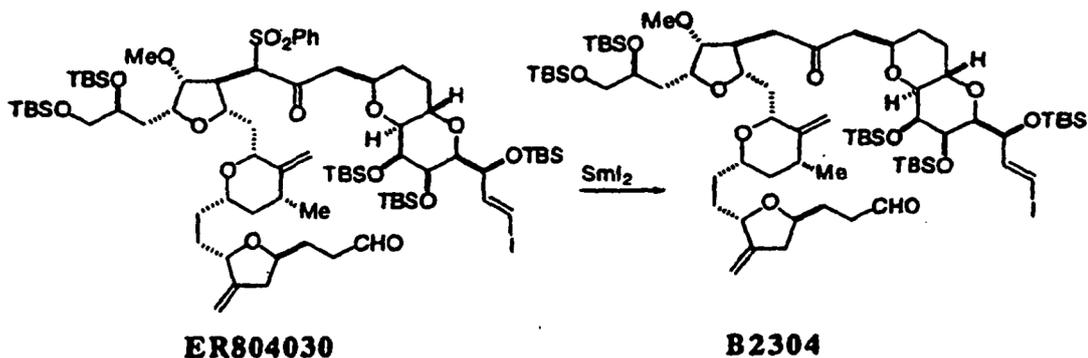
15 A una solución del éster de pivalato, 1,567 g, en cloruro de metileno, 11,2 ml, a -78°C se añadió DIBAL, 2,5 ml, de una solución 1 M en tolueno. Después de 15 minutos se añadió DIBAL adicional, 0,8 ml. Después de 5 minutos adicionales se añadió lentamente metanol, 0,46 ml, seguido de agua, 0,2 ml. La mezcla se filtró a través de Celite y se sometió a cromatografía dando 1,386 g de un aceite.



5 A una solución de la sulfona, 36 mg, en DME, 1 ml, a -40°C se añadió n-butil-litio, 2,8 equivalentes. Después de 35 minutos se añadió una solución de aldehído, 42 mg, en DMB, 0,5 ml. Después de 40 minutos se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El tratamiento final usual, seguido de cromatografía dio, 52 mg de un aceite.



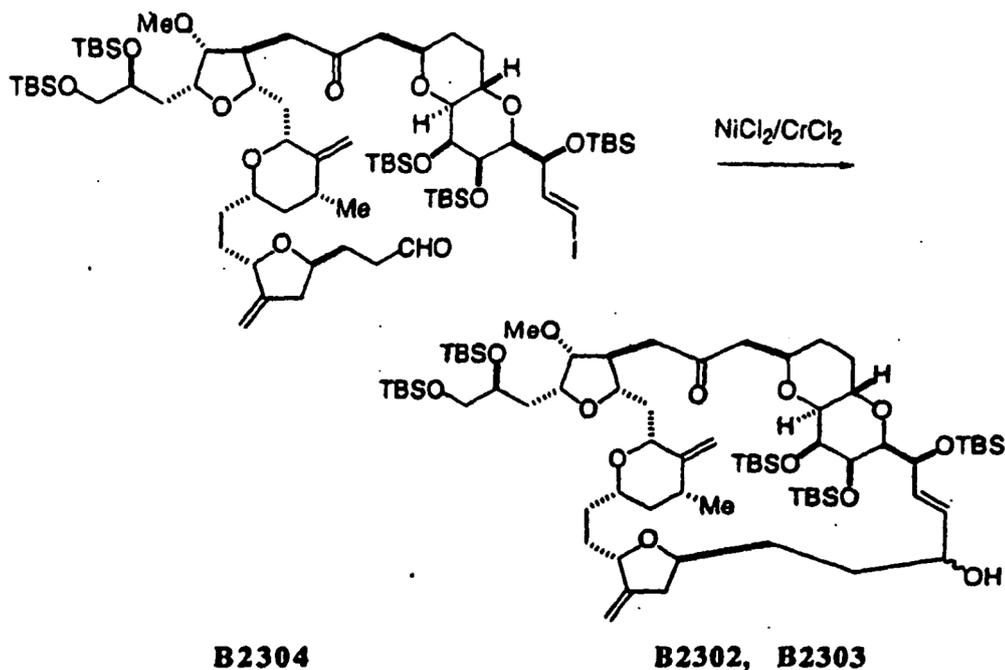
10 A una solución de alcohol, 42 mg, en cloruro de metileno, 2 ml, se añadió el reactivo de Dess-Martin, 36,4 mg. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió éter. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con bicarbonato sódico saturado, con tiosulfato de sodio saturado, se procesó en la forma usual y se sometió a cromatografía dando 38 mg de un aceite.



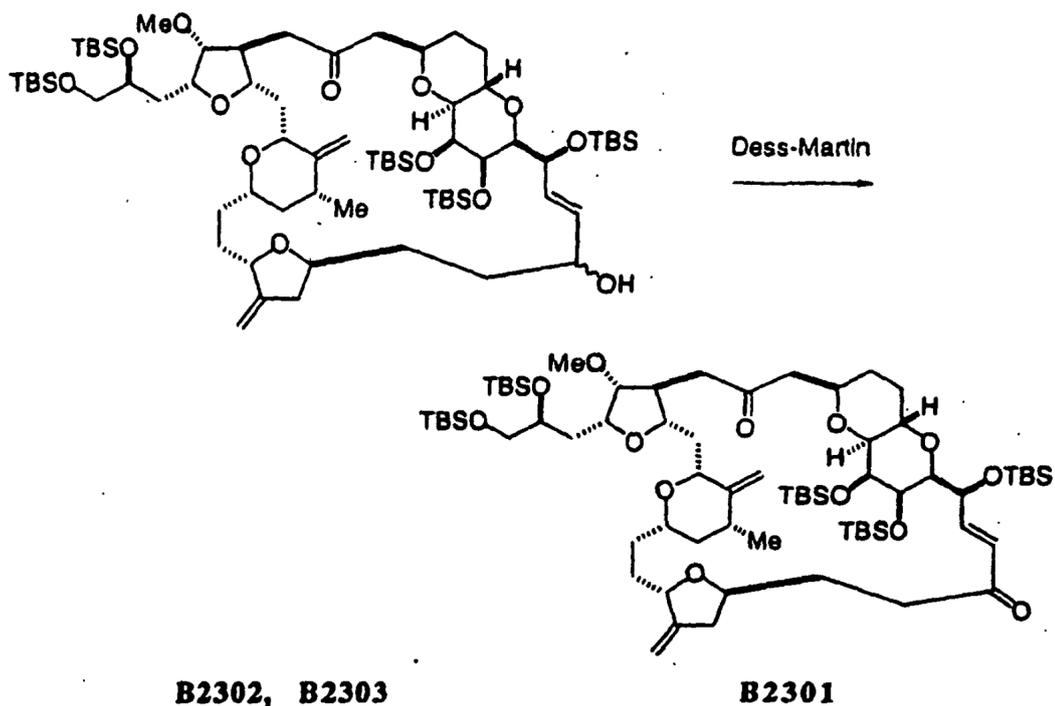
Preparación de la solución de SmI_2

Se añadió una solución de 1,2-diyodoetano en 10 ml de THF a una suspensión de Sm, 0,16 g, en THF, 1 ml. La mezcla se agitó durante 1 hora.

- 5 Una alícuota de esta solución, 0,03 ml, se añadió a una solución de la sulfona en THF a -78°C . Después de 5 minutos se añadió reactivo de SmI_2 adicional, 0,05 ml. Después de unos minutos adicionales se añadió más reactivo, 0,25 ml. Se quitó el baño de enfriamiento y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, 3 ml. La mezcla se repartió entre éter y agua y el tratamiento final usual dio 9,1 mg, 81%, de un aceite.

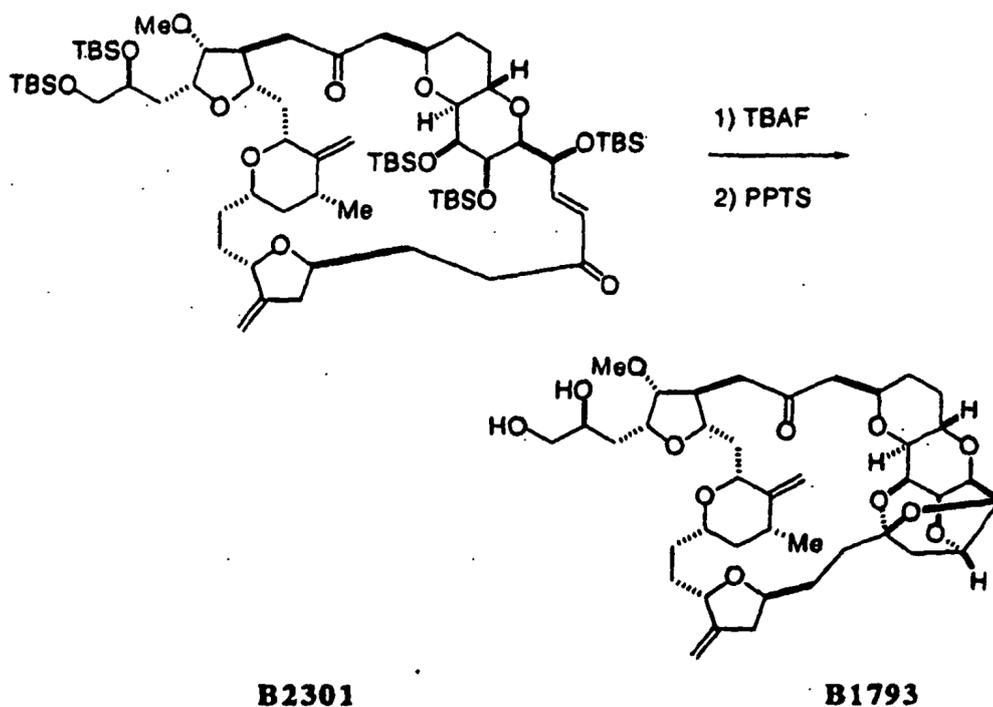


- 10 **B2302** y **B2303**. En una cámara sellada con guantes se añadió $\text{NiCl}_2/\text{CrCl}_2$ (1% peso/peso, 1,09 g, 8,86 mmol) a una solución de **B2304** (1,01 g, 0,70 mmol) en THF (600 ml) y DMF (150 ml) a ta. Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se sacó de la cámara sellada con guantes, se enfrió a 0°C , se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado (300 ml) y se agitó a 0°C durante 20 min. Después de la adición de H_2O (100 ml), las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc ($5\times$). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (15% de EtOAc-hexanos)
- 15 proporcionando una mezcla de **B2302** y **B2303** (0,84 g, 92%) como una espuma sólida. Aunque los isómeros pudieron separarse por CCF prep (20% de EtOAc-hexanos), se transfirieron como una mezcla.



5

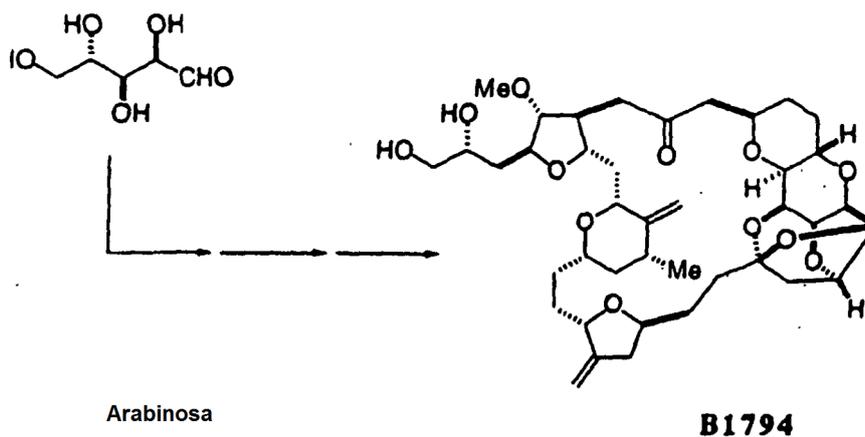
B2301. Una mezcla de **B2302/B2303** (0,79 g, 0,60 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,26 g, 0,60 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a ta se agitó durante 30 min. Se añadió peryodinano de Dess-Martin adicional (0,26 g, 0,60 mmol) a la mezcla y la agitación continuó durante 1,5 h adicionales. La mezcla se diluyó luego con Et_2O (100 ml), se agitó durante 15 min y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y la fase acuosa separada se extrajo con Et_2O (3×). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (10% al 155% de EtOAc-hexanos) dando **B2301** (0,67 g, 85%) como un aceite.



10 **B1793.** Se añadió TBAF (1 M en THF que contiene HCl de imidazol 0,5 M, 4,60 ml, 4,60 mmol) durante 2 min a una solución de **B2301** (0,62 g, 0,48 mmol) en THF (29 ml) a ta y la mezcla resultante se agitó durante 18 h. Después de

la dilución con hexanos (10 ml), la mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna de SiO₂ empaquetada con 50% de EtOAc-hexanos y se eluyó con 50% de EtOAc-hexanos (1 l) seguido de 10% de MeOH/EtOAc para recoger una mezcla de productos intermedios. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (15 ml) y se trató con PPTS (645 mg). Después de agitar durante 1 h a ta se añadió PPTS adicional (414 mg) y la suspensión blanca resultante se agitó durante 4,5 h. La mezcla de reacción se cargó luego directamente sobre una columna de SiO₂ empaquetada con 70% de EtOAc-hexanos y se eluyó con 70% de EtOAc/hexanos (0,5 l), EtOAc (1 l). La elución con 5% al 10% de MeOH/EtOAc proporcionó **B1793** puro (181 mg) y la elución con 15% de MeOH-EtOAc dio producto semipuro adicional, que después de la purificación por CCF preparativa (10% de MeOH-EtOAc) proporcionó **B1793** puro adicional (42 mg). **B1793** (total 223 mg, 64%) se obtuvo como un sólido blanco. HRMS: calc. para C₄₀H₅₈O₁₂ + Na 753,3826. Hallado: 753,3808.

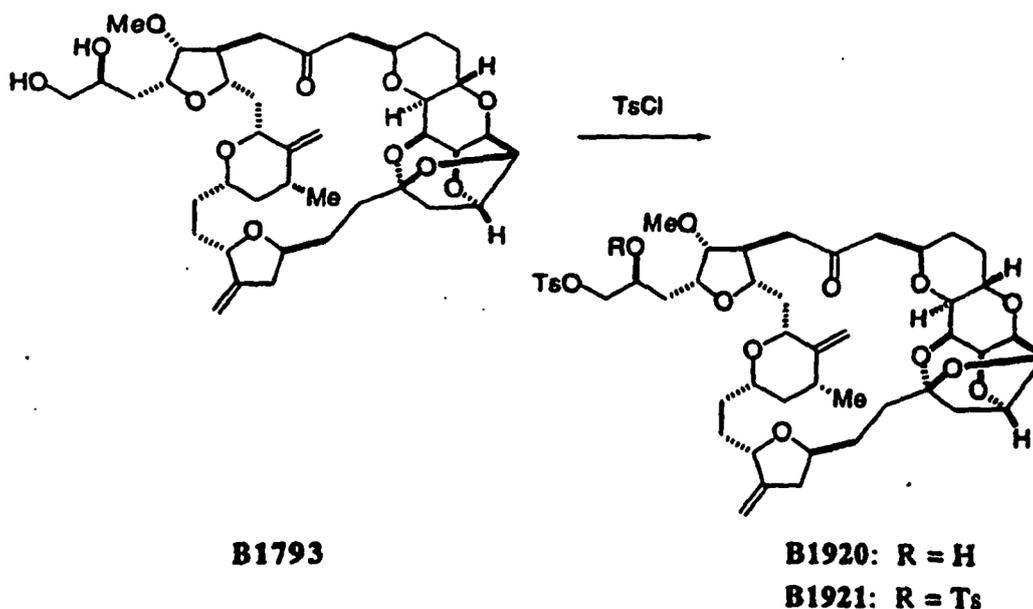
Síntesis de B1794:



Arabinosa

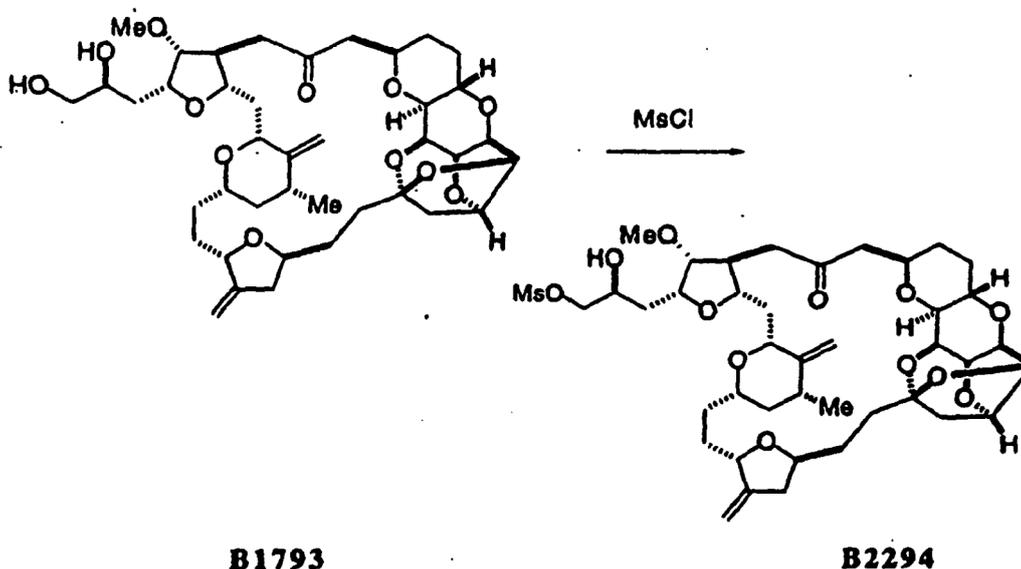
B1794. Excepto las diferencias estereoquímicas y de grupos protectores (Esquemas 4 y 6), la arabinosa se convirtió en **B1794** de un modo similar al descrito para **B1793** (véanse los Esquemas 3 y 5). HRMS: calc. para C₄₀H₅₈O₁₂ + Na 753,3826. Hallado: 753,3856.

Síntesis de análogos representativos de B1793:

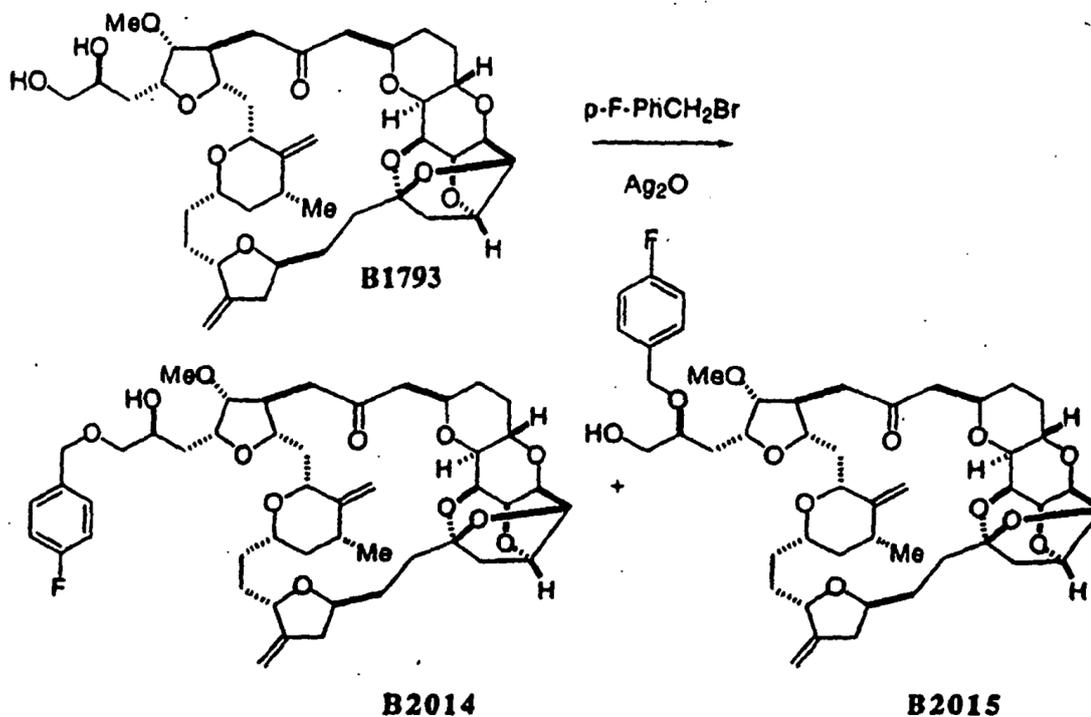


B1920 y **B1921** Se añadió TsCl (9,9 mg, 0,052 mmol) a una solución del diol **B1793** (7,6 mg, 0,010 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y piridina (0,1 ml) a ta. Después de 48 h, la reacción se inactivó con una mezcla 1:4 de NaHCO₃ acuoso saturado-salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂ (4×). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se

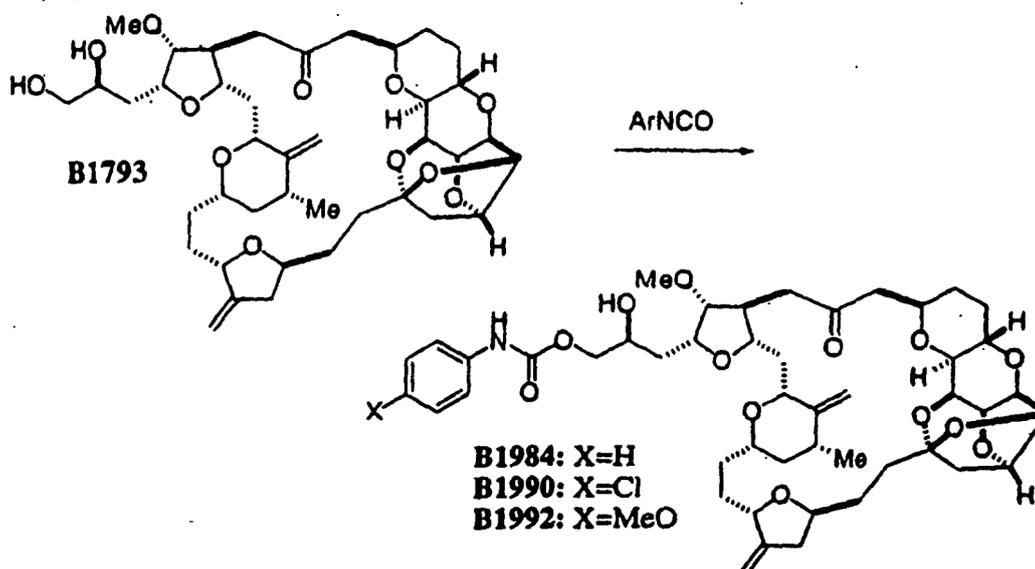
concentraron. La purificación por CCF preparativa (80% de EtOAc-hexanos) proporcionó el monotosilato **B1920** (6,0 mg, 67%) y el ditosilato **B1921** (1,8 mg, 18%).



- 5 **B2294** Se añadió gota a gota MsCl (0,3 M en CH_2Cl_2 , 98 μl , 0,030 mmol) durante 40 min a una mezcla de colidina (7 μl , 0,054 mmol), **B1793** (20,8 mg, 0,028 mmol) y CH_2Cl_2 (1 ml) a 0°C . Después de 76 h a 4°C , la reacción se inactivó con una mezcla 1:4 de NaHCO_3 acuoso saturado-salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 \times). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto bruto se disolvió en tolueno (3 ml), se concentró y se purificó por CCF preparativa (1,5% de MeOH-EtOAc) proporcionando el mesilato **B2294** (21,4 mg, 95%).



- 10 **B2014** y **B2015** Una solución 0,016 M de bromuro de 4-fluorobencilo en Et_2O (800 μl , 13 μmol) y Ag_2O (10 mg, 43 μmol) se añadieron cada una en tres porciones a intervalos de 1 h a una solución a ta de **B1793** (1,7 mg, 2,3 μmol) en Et_2O (1,2 ml). La mezcla se protegió de la luz, se agitó durante 7 h y luego se filtró a través de Celite. La concentración y la purificación por CCF preparativa (EtOAc) proporcionó el éter primario **B2014** (1,1 mg, 56%) y el éter secundario **B2015** (0,6 mg, 31%). HRMS (FAB): calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{63}\text{FO}_{12} + \text{Na}$ 861,4201. Hallado: para **B2014**

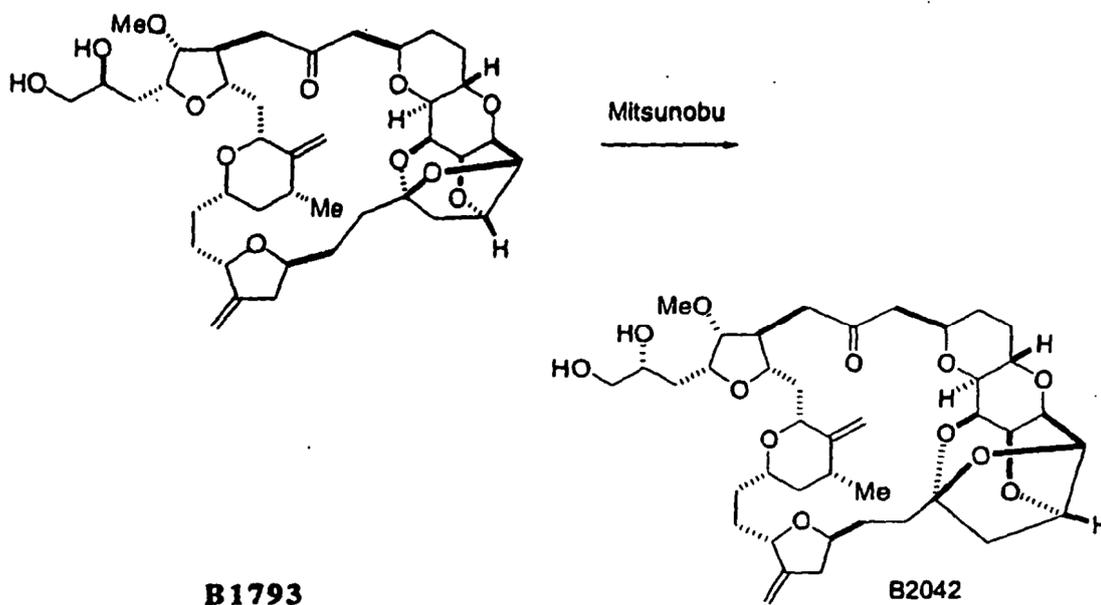
861,4178, para **B2015** 861,4160.

General. Una mezcla de **B1793** (1 mg, 1,37 micromol), Et₃N (10 microl, 72 micromol) y ArNCO (2 a 4 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,2 ml) se agitó a ta durante 4 h hasta durante toda la noche hasta que por CCF se juzgó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado (3 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (3×) y EtOAc (2×), se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó por CCF preparativa (5% de MeOH-CH₂CH₂Cl₂) proporcionando los productos:

B1984. (1,0 mg, 86%) HRMS (FAB): calc. para C₄₇H₆₃NO₁₃ + Na 872,4197. Hallado: 872,4214.

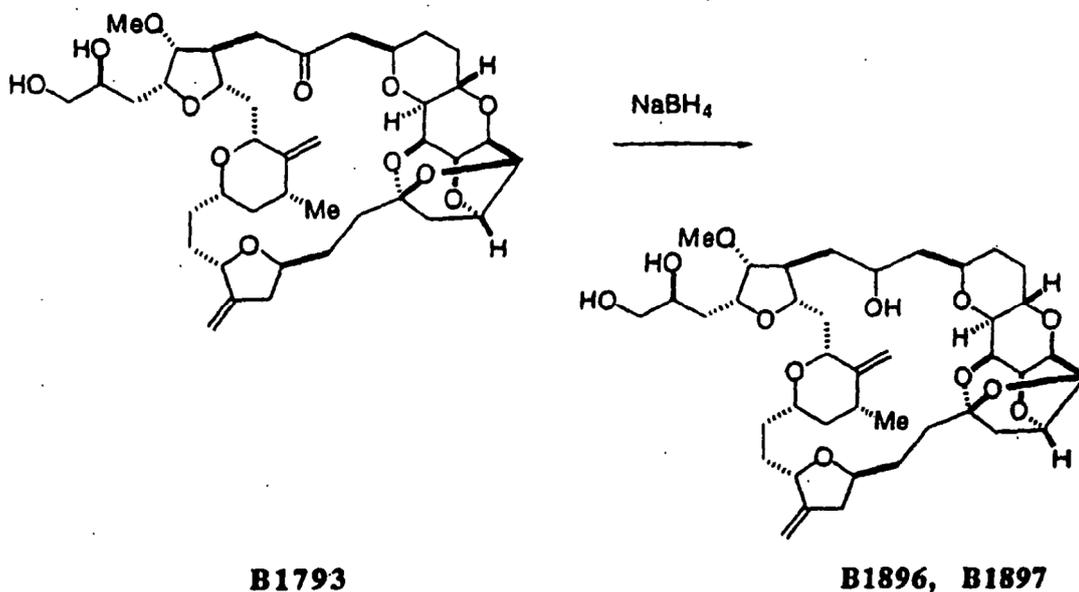
B1990. (1,1 mg, 92%) HRMS (FAB): calc. para C₄₇H₆₂ClNO₁₃ + Na 906,3807. Hallado: 906,3826.

B1992. (1,0 mg, 83%) HRMS (FAB): calc. para C₄₈H₆₅NO₁₄ + Na 902,4303. Hallado: 902,4269.

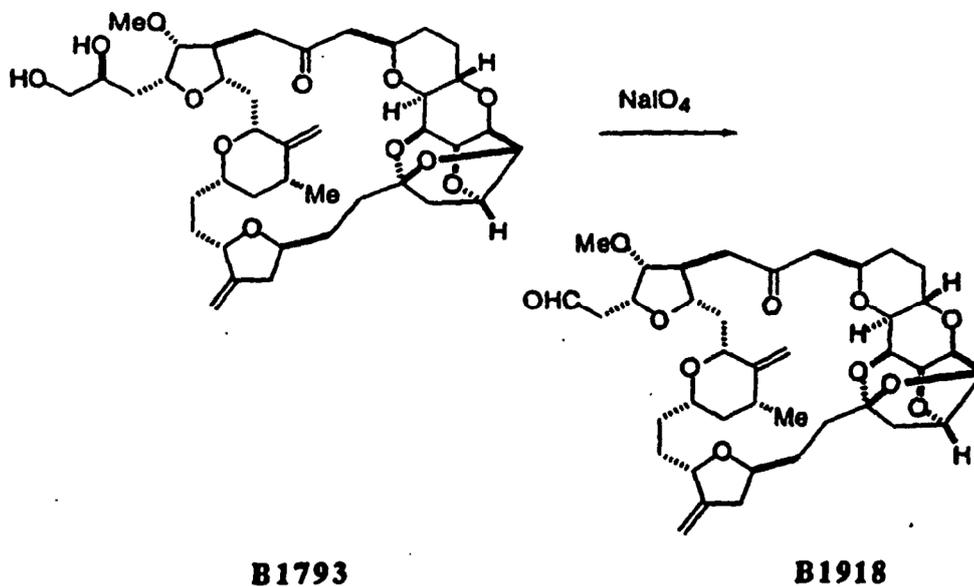


B2042 Se añadió DEAD (0,4 M en éter, 50 µl, 19 µmol) a una solución de **B1793** (2,0 mg, 2,7 µmol), trifetilfosfina (5 mg, 19 µmol), ácido 4-nitrobenzoico (3,2 mg, 19 µmol) y Et₂O (500 µl) a ta. Después de 22 h, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre una placa de CCF preparativa y se eluyó con 60% de EtOAc-hexanos dando el diéster intermedio (3,0 mg). Este material se recogió en MeOH (300 µl) y se trató con K₂CO₃ (aproximadamente 1 mg). Después de agitar a ta durante 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂ (5×). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por CCF preparativa (5% de

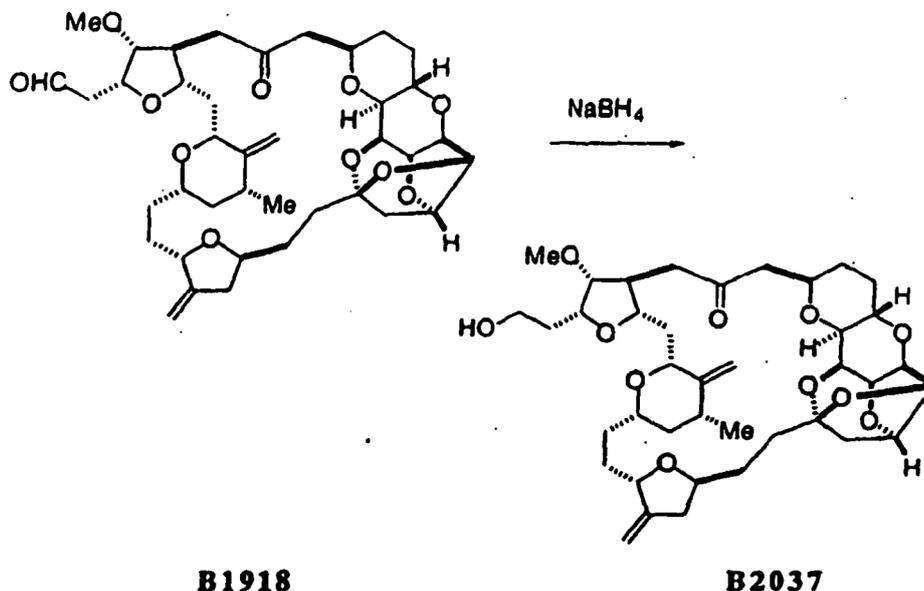
MeOH-EtOAc) proporcionando **B2042** (1,2 mg, 60% para las dos etapas). HRMS (FAB): calc. para $C_{40}H_{58}O_{12} + Na$ 753,3826. Hallado: 753,3810.



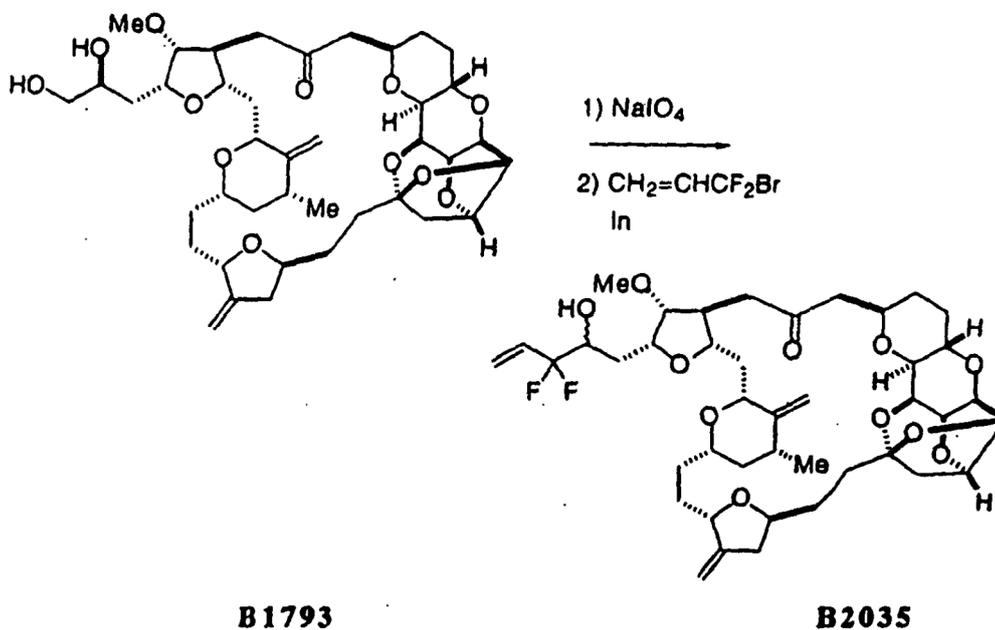
5 **B1896** y **B1897**. Se añadió $NaBH_4$ (3 mg, 0,08 mmol) a una solución de **B1793** (2,30 mg, 3,15 μ mol) en 1:1 de CH_2Cl_2 -MeOH (0,2 ml) a ta. La concentración de la mezcla de reacción y la purificación por CCF preparativa (8% de MeOH-EtOAc) proporcionó **B1896** (0,80 mg, 35%) y **B1897** (mezcla 2:1, 0,15 mg, 6,5%). HRMS (FAB) para **B1896**: calc. para $C_{40}H_{60}O_{12} + Na$ 755,3983. Hallado: 753,3969.



10 **B1918**. Una mezcla de **B1793** (2,0 mg, 2,74 μ mol), $NaIO_4$ (35 mg, 0,16 mmol), MeOH (0,8 ml) y H_2O (0,2 ml) se agitó a ta durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (1 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (6 \times), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía en columna (5% de MeOH- CH_2Cl_2) dando **B1918** (1,9 mg, 100%).



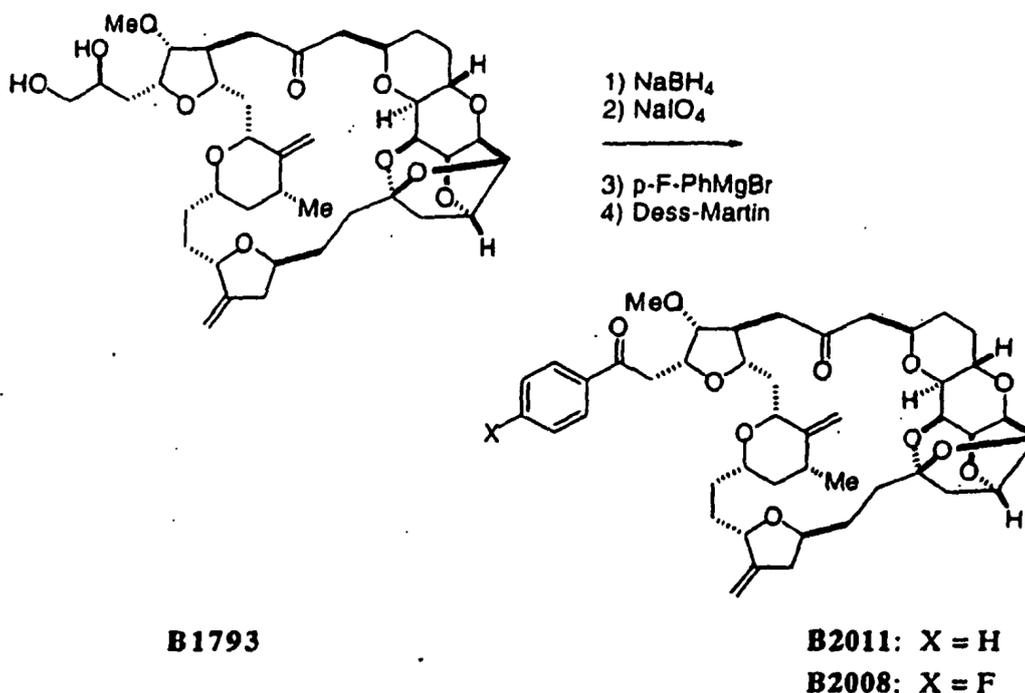
5 **B2037**. Una solución 0,034 M de NaBH_4 (0,1 ml, 3,4 μmol) en EtOH se añadió en porciones a una solución de **B1918** (1,9 mg, 2,72 μmol) en MeOH (0,8 ml) y CH_2Cl_2 (0,2 ml) a -78°C hasta que por CCF se juzgó que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (2 ml) a -78°C , se calentó hasta ta, se extrajo con CH_2Cl_2 (6 \times), se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por CCF preparativa (5% de MeOH- CH_2Cl_2) proporcionando **B2037** (1,7 mg, 89%). HRMS (FAB): calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{O}_{15} + \text{Na}$ 723,3720. Hallado: 723,3749.



B2035

10 Se añadió NaIO_4 (35 mg, 0,16 mmol) a una solución de **B1793** (1,7 mg, 0,0023 mmol), MeOH (800 μl) y H_2O (200 μl) y después de 15 min la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (5 \times). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y el aldehído intermedio se disolvió inmediatamente en DMF (300 μl). Se añadieron 3-bromo-3,3-difluoropropeno (3 μl , 0,023 mmol) y polvo de indio (3 mg, 0,23 mmol) y después de 24 h se añadió 3-bromo-3,3-difluoropropeno adicional (1 μl , 0,008 mmol). Después de 18 h se añadió H_2O , la mezcla se extrajo con EtOAc (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con H_2O y salmuera, se secaron sobre
15 Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por CCF preparativa (80% de EtOAc-hexanos) proporcionando **B2035**

(0,74 mg, 41% para las 2 etapas) como una mezcla de isómeros. HRMS (FAB): calc. para $C_{42}H_{58}F_2O_{11} + Na$ 799,3845. Hallado: 799,3883.

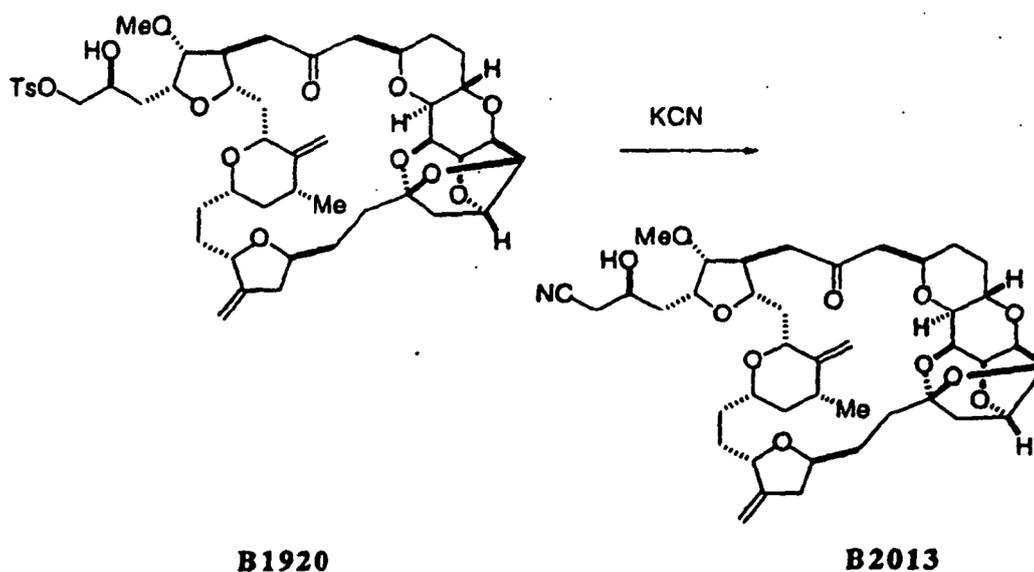


B2008, B2011

5 Se añadió $NaBH_4$ (2 mg, 0,05 mmol) a una solución de **B1793** (2,2 mg, 0,003 mmol) en 1:1 de CH_2Cl_2 -MeOH (200 μ l) a ta. Después de 15 min se añadieron NH_4Cl acuoso saturado y H_2O y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (6 \times) y EtOAc (2 \times). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (10% de MeOH-EtOAc) proporcionando un triol intermedio que se disolvió en MeOH (800 μ l) y H_2O (200 μ l). Se añadió $NaIO_4$ (35 mg, 0,16 mmol) y después de 20 min la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (6 \times). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y el aldehído intermedio se disolvió inmediatamente en THF (500 μ l). Se añadió bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (2 M en Et_2O , 12 μ l, 0,024 mmol) y después de 20 min la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (6 \times) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por CCF preparativa (EtOAc) proporcionó el producto deseado como una mezcla de 4 isómeros (1,32 mg, 55% para las 3 etapas).

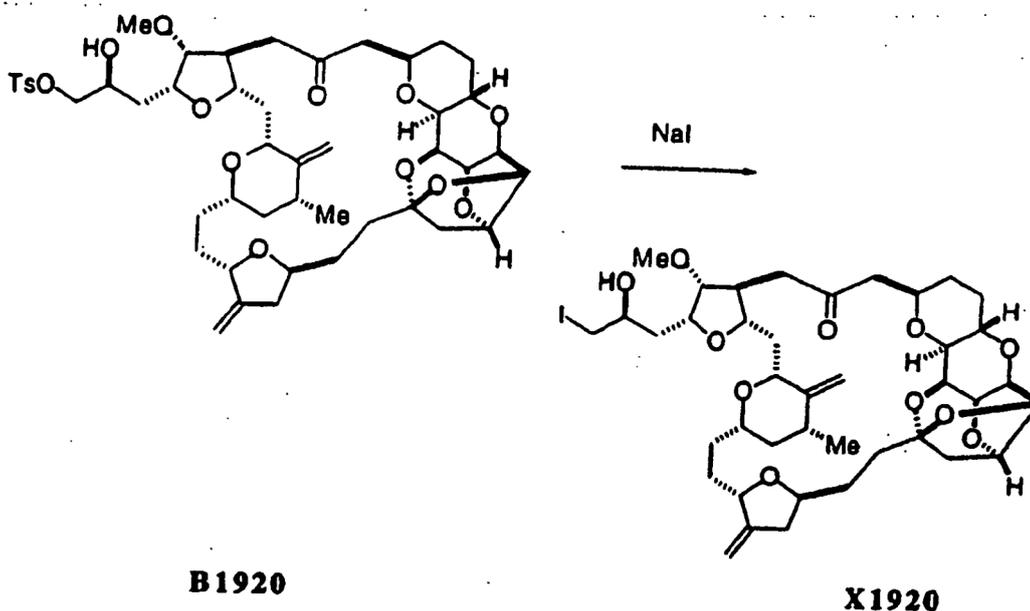
20 Se añadió peryodinano de Dess-Martin (-3 mg, 0,007 mmol) a una solución del producto anterior (0,95 mg, 0,0012 mmol) en CH_2Cl_2 (300 μ l) y la mezcla se agitó a ta durante 20 min. Se añadieron peryodinano de Dess-Martin adicional (-3 mg, 0,007 mmol) y CH_2Cl_2 (300 μ l) y después de otros 40 min se añadieron Et_2O , $NaHCO_3$ acuoso saturado (4 ml) y $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (1 ml). La mezcla se extrajo con Et_2O (3 \times) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_3SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% de BtOAc-hexanos) proporcionando **B2008** (0,58 mg, 61%). HRMS (FAB): calc. para $C_{45}H_{57}FO_{11} + Na$ 815,3783. Hallado: 815,3758.

B2011. De un modo análogo, **B1793** (1,9 mg, 0,003 mmol) se convirtió en **B2011** (0,87 mg, 42% para las 4 etapas). HRMS (FAB): calc. para $C_{45}H_{58}O_{11} + Na$ 797,3877. Hallado: 797,3877.

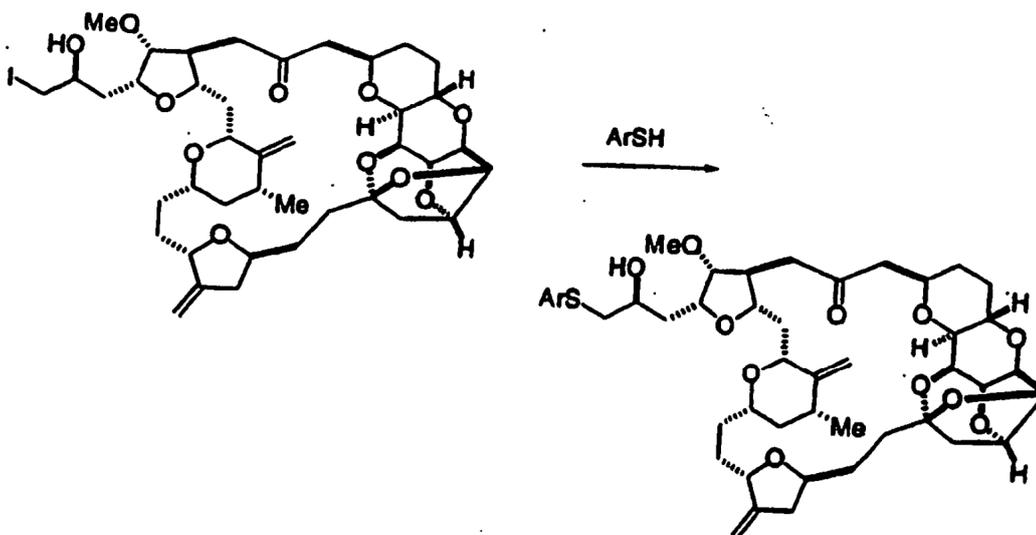
**B2013**

Una solución de **B1920** (1,4 mg, 0,0016 mmol), KCN (1 mg, 0,016 mmol) y DMSO (500 μ l) se calentó a 60°C durante 8 h. Después de enfriarse hasta ta se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por CCF preparativa (80% de EtOAc-hexanos) proporcionando **B2013** (0,78 mg, 67%). HRMS (FAB): calc. para C₄₁H₅₇NO₁₁ + Na 762,3829. Hallado: 762,3848.

5

**X1920**

10 Una mezcla de **B1920** (1,3 mg, 1,47 μ mol), NaI (30 mg, exceso) y acetona (1 ml) se agitó a 60°C durante 3,5 h. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (5 \times) y EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó por cromatografía en columna (50% de EtOAc-CH₂Cl₂ a 80% de EtOAc-hexanos) dando el yoduro **X1920** (1,3 mg, 100%).

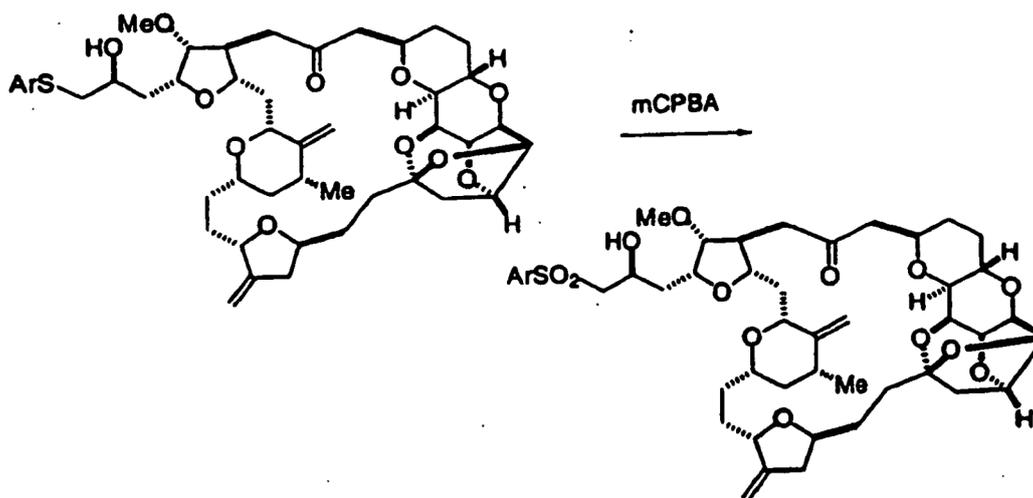
**X1920****B1998:** Ar = *p*-Cl-Ph**B2010:** Ar = *p*-MeO-Ph**B2019:** Ar = 2-imidazol

5 **General.** Una mezcla del yoduro **X1920** (1,0 equiv.), iPr_2EtN (11 a 22 equiv.), ArSH (9 a 46 equiv.) y DMF (0,3 ml) se agitó a ta hasta que por CCF se juzgó que la reacción se había completado (normalmente 24 a 48 h). La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 y EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por CCF preparativa (80% de EtOAc-hexanos o 5% de MeOH- CH_2Cl_2) proporcionando los productos de sulfuro:

B1998. (1,3 mg dieron 1,1 mg, 85%) HRMS (FAB): calc. para $C_{46}H_{61}ClO_{11}S + Na$ 897,3521. Hallado: 897,3533.

B2010. (1,1 mg dio 0,7 mg, 59%). HRMS (FAB): calc. para $C_{47}H_{64}O_{12}S + Na$ 875,4016. Hallado: 875,4057.

B2019. (1,1 mg dio 0,7 mg, 61 %) EM (FAB): M + Na

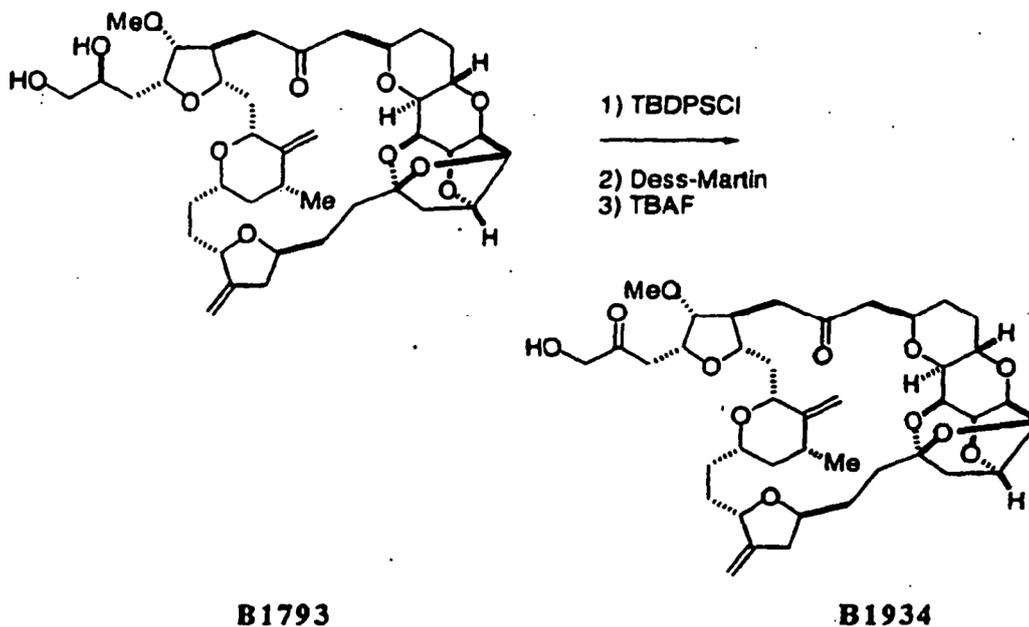
**B1998:** Ar = *p*-Cl-Ph**B2010:** Ar = *p*-MeO-Ph**B2016:** Ar = *p*-Cl-Ph**B2030:** Ar = *p*-MeO-Ph

10

General. Se añadió una solución 0,01 M de mCPBA (1,2 equiv.) en CH_2Cl_2 a una solución de un sulfuro (1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (2 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 y EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por CCF preparativa (80% de EtOAc-hexanos o EtOAc) proporcionando los productos:

B2016. (0,9 mg dieron 0,7 mg, 74%)

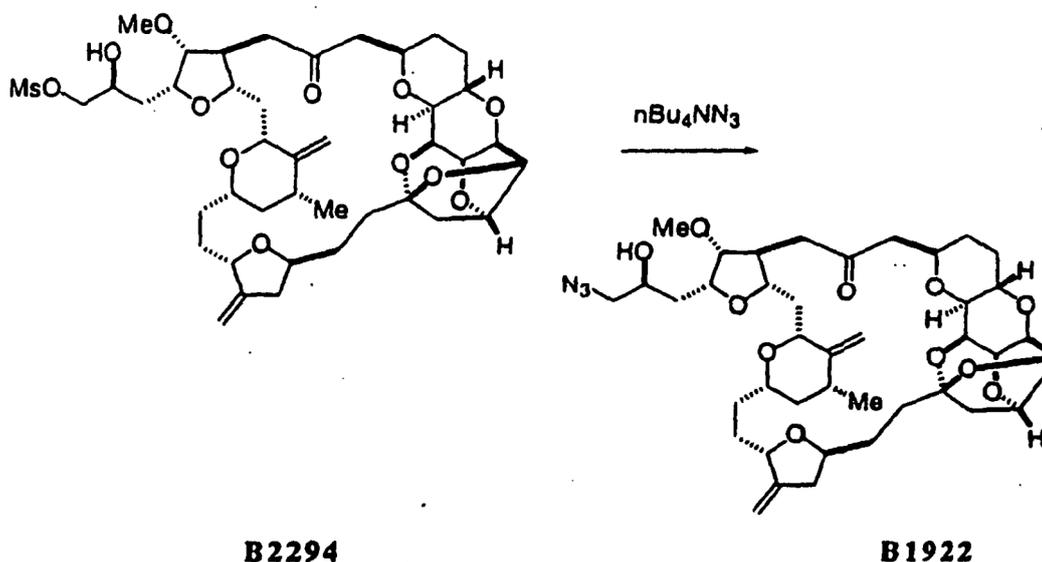
B2030. (1,0 mg dio 0,6 mg, 61%) HRMS (FAB): calc. para $C_{47}H_{64}O_{14}S + Na$ 907,3914. Hallado: 907,3950.



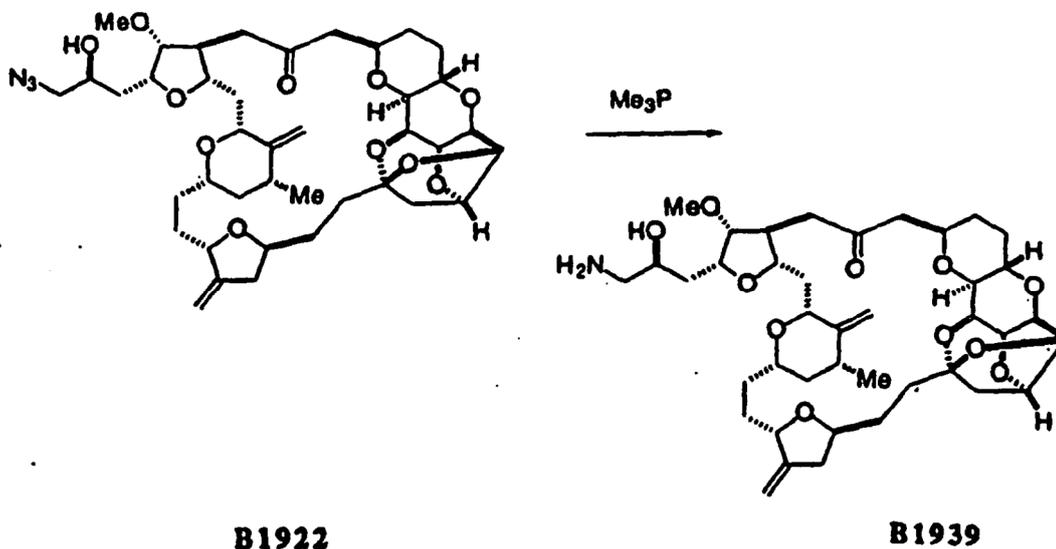
B1934. Se añadió TBDPSCI (3,0 μ l, 12 μ mol) a una solución de **B1793** (1,3 mg, 1,78 μ mol), imidazol (10 mg, 166 μ mol) y DMF (0,10 ml) a ta. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times) y EtOAc (2 \times), se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por CCF preparativa (5% de MeOH- CH_2Cl_2) dando el éter silílico intermedio (1,3 mg, 77%).

Este material se disolvió en CH_2Cl_2 (0,5 ml) y se trató con peryodinato de Dess-Martin (10 mg, 24 μ mol) durante 1,5 h a ta, se diluyó con Et_2O y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó por CCF preparativa (50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el producto intermedio de dicetona (1,0 mg, 77%) que se disolvió en THF (0,5 ml) y se trató con TBAF 0,02 M que contenía clorhidrato de imidazol 0,01 M (solución de THF, 75 μ l, 1,5 μ mol) a ta durante 15 min. La mezcla de reacción se eluyó a través de una columna de SiO_2 (50% de EtOAc-hexanos) y el producto deseado se purificó adicionalmente por CCF preparativa (5% de MeOH- CH_2Cl_2) proporcionando **B1934** (0,75 mg, 100%). HRMS (FAB): calc. para $C_{40}H_{36}O_{12} + Na$ 751,3669. Hallado: 751,3690.

15 **Síntesis de B1939:**



B1922 Se añadió azida de tetra-n-butilamonio (0,2 M en DMF, 0,5 ml, 0,10 mmol) a una solución del mesilato **B2294** (21,4 mg, 0,026 mmol) en DMF (2 ml) a ta. Después de agitar a 83°C durante 3,5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con tolueno, se concentró y se purificó por CCF preparativa (80% acetato de etilo-hexanos) proporcionando **B1922** (18 mg, 92%).

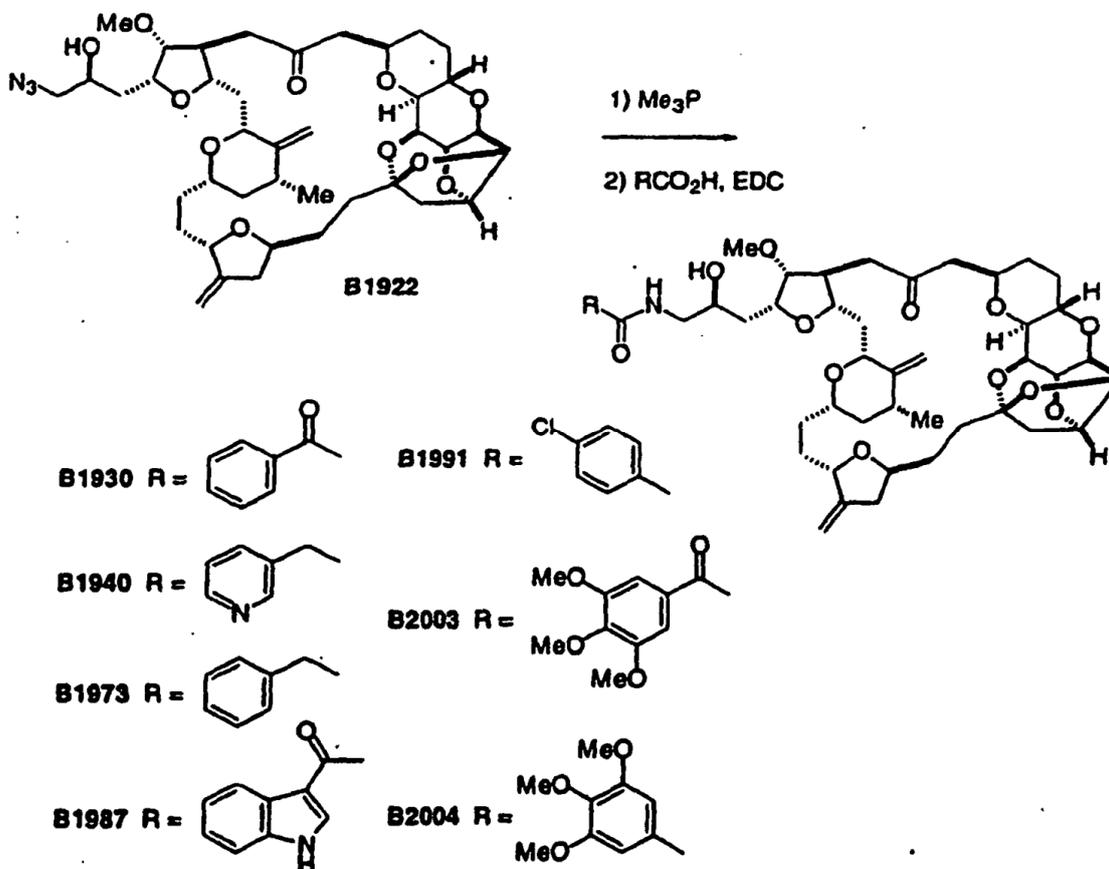


5

B1939 Se añadieron secuencialmente **Me₃P** (1 M en THF) y H₂O (0,8 ml) a una solución de la azida **B1922** (24,6 mg, 0,032 mmol) en THF (3,2 ml) a ta. La mezcla se agitó durante 22 h, se diluyó con tolueno, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida [gradiente por etapas, 10% de MeOH-EtOAc seguido de MeOH-EtOAc-30% de NH₄OH acuoso (9:86:5)] proporcionando la amina primaria deseada (23,3 mg), que por RMN ¹H contuvo 1% de óxido de trimetilfosfina. La liofilización en benceno y el reposo a alto vacío durante 2 d proporcionó **B1939** (20,3 mg, 87%).

10

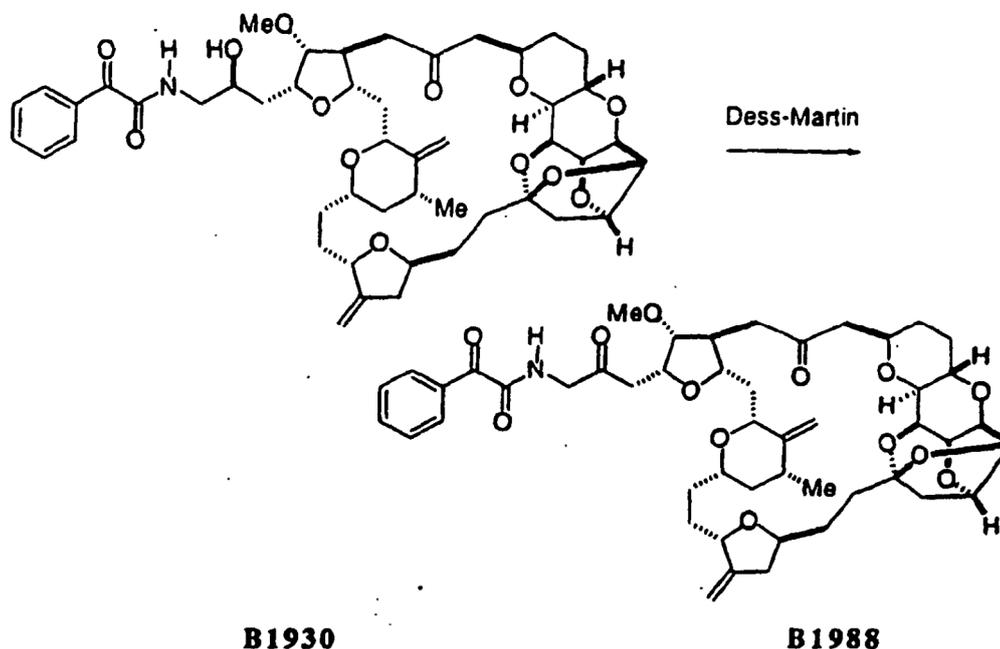
Síntesis de análogos de B1939 representativos: *B1930, B1940, B1973, B1987, B1988, B1991, B2003, B2004*



B1930 Se añadió Me₃P (1 M en THF, 13 µl, 0,013 mmol) a una solución de **B1922** (1,6 mg, 2,1 µmol), THF (400 µl) y H₂O (100 µl) a ta. La mezcla se agitó durante 22 h, se diluyó con tolueno, se concentró y se secó azeotrópicamente con tolueno (2×) dando la amina bruta que se usó directamente en la siguiente etapa.

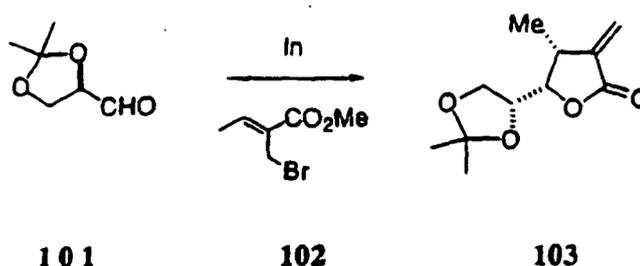
- 5 Se añadió EDC (0,06 M en CH₂Cl₂, 100 µl, 11 µmol) a una solución de la amina bruta, ácido benzoilfórmico (0,8 mg, 5,3 µmol) y CH₂Cl₂ (200 µl) a ta. Después de 30 min, la reacción se inactivó con una mezcla 1:4 de NaHCO₃ acuoso saturado-salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂ (5×). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron y se purificaron por CCF preparativa (EtOAc) proporcionando **B1930** (1,5 mg, 83% para las dos etapas). HRMS (FAB): calc. para C₄₈H₆₃NO₁₃ + Na 884,4197. Hallado: 884,4166.
- 10 **B1940** Usando el procedimiento descrito anteriormente para **B1930**, **B1922** se redujo, se acopló con clorhidrato de ácido 3-piridilacético y se purificó por CCF preparativa [(MeOH-EtOAc-30% de NH₄OH acuoso (9:86:5))] proporcionando **B1940** (0,8 mg, 67% para las dos etapas). HRMS (FAB): calc. para C₄₇H₆₄N₂O₁₂ + Na 871,4357. Hallado: 871,4362.
- 15 **B1973** Usando el procedimiento descrito anteriormente, **B1922** (0,9 mg, 1,2 µmol) se redujo, se acopló con ácido fenilacético y se purificó por CCF preparativa (5% de MeOH-EtOAc) proporcionando **B1973** (0,44 mg, 44% para las dos etapas). HRMS (FAB): calc. para C₄₈H₆₅NO₁₂ + Na 870,4404. Hallado: 870,4447.
- B1987** Usando el procedimiento descrito anteriormente, **B1922** (0,9 mg, 1,2 µmol) se redujo, se acopló con ácido 3-indolglioxílico y se purificó por CCF preparativa (3% de MeOH-EtOAc) proporcionando **B1987** (0,8 mg, 75% para las dos etapas). HRMS (FAB): calc. para C₅₀H₆₄N₂O₁₃ + Na 923,4306. Hallado: 923,4338.
- 20 **B1991** Usando el procedimiento descrito anteriormente, **B1922** (1,0 mg, 1,3 µmol) se redujo, se acopló con ácido 4-clorobenzoico y se purificó por CCF preparativa (3% de MeOH-EtOAc) proporcionando **B1991** (0,8 mg, 70% para las dos etapas). HRMS (FAB): calc. para C₄₇H₆₂ClNO₁₂ + Na 890,3858. Hallado: 890,3843.
- B2003** Usando el procedimiento descrito anteriormente, **B1922** (1,0 mg, 1,3 µmol) se redujo, se acopló con ácido 3,4,5-trimetoxibenzoilfórmico y se purificó por CCF preparativa (EtOAc) proporcionando **B2003** (0,7 mg, 56% para las dos etapas). HRMS (FAB): calc. para C₅₁H₆₉NO₁₆ + Na 974,4514. Hallado: 974,4525.
- 25 **B2004** Usando el procedimiento descrito anteriormente, **B1922** (1,0 mg, 1,3 µmol) se redujo, se acopló con ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico y se purificó por CCF preparativa (5% de MeOH-EtOAc) proporcionando **B2004** (0,7 mg, 58

% para las dos etapas). HRMS (FAB): calc. $C_{50}H_{69}NO_{15} + Na$ 946,4565. Hallado: 946,4599.

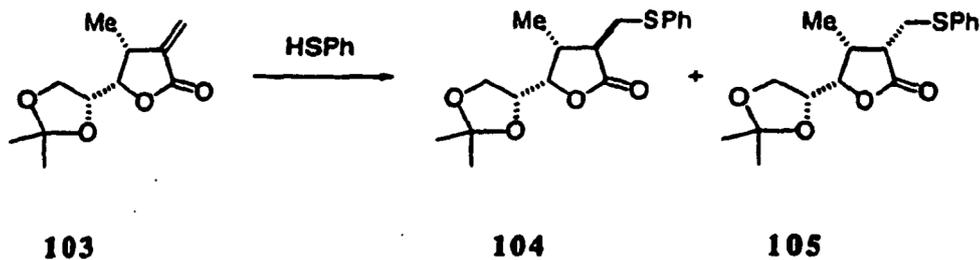


5 **B1988** Se añadió peryodinato de Dess-Martin (1 mg, 2,3 μ mol) a una solución de **B1930** (0,80 mg, 0,93 μ mol) en CH_2Cl_2 (500 μ l) a ta. Después de 1 h, la reacción se diluyó con Et_2O y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó secuencialmente con una mezcla 1:9 de $NaHCO_3$ acuoso saturado- Na_2S_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por CCF preparativa (80% de EtOAc-hexanos) proporcionando **B1938** (0,45 mg, 56%). HRMS (FAB): calc. para $C_{18}H_{61}NO_{13} + Na$ 882,4041. Hallado: 884,4012.

Síntesis de B2090:

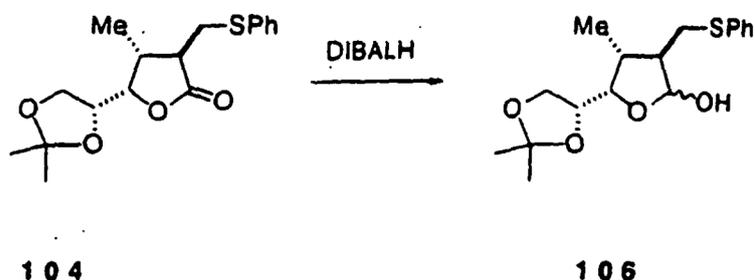


10 **Compuesto 103.** Se añadió polvo de indio (1,35 g, 11,8 mmol) a una solución de **102** (3,38 g, 17,6 mmol) en DMF (20 ml) a ta. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Luego se añadió el aldehído puro **101** (3,72 g, 28,6 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche mientras que se dejaba que la temperatura se calentara hasta ta. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0°C y luego se extinguió cuidadosamente con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml). Después de agitar durante 30 min, la mezcla resultante se extrajo con Et_2O (3 \times),
15 se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía en columna (10% al 20% de EtOAc-hexanos) dando **103** cristalino puro (2,20 g, 59%).



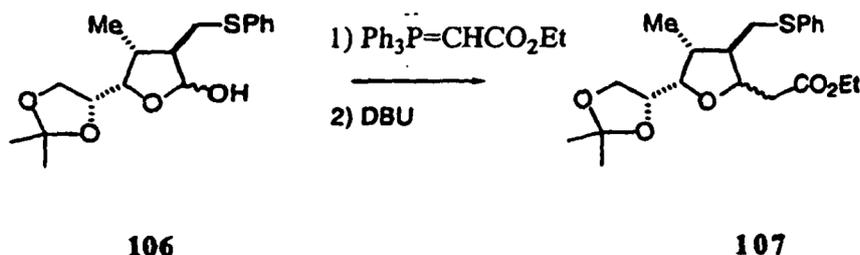
Compuesto 104. Se añadió Et₃N (12 µl, 0,51 µmol) a una solución de **103** (1,09 g, 5,13 mmol) y tiofenol (0,63 ml, 7,16 mmol) en CH₂Cl₂ y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h. La filtración a través de SiO₂ dio una mezcla de **104** y **105** que después de MPLC (15% al 20% de EtOAc-hexanos) proporcionó **104** (0,53 g, 32%) y **105** (0,92 g, 56%).

5



Compuesto 106. Se añadió DIBALH (1 M en tolueno, 3,28 ml, 3,28 mmol) a una solución de **104** (0,53 g, 1,64 mmol) en tolueno (10 ml) a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 min. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH (0,40 ml, 9,84 mmol) y H₂O (0,17 ml, 9,84 mmol), se calentó hasta ta y se agitó durante 20 min. La suspensión blanca se filtró a través de una mezcla de Celite y SiO₂ con 1:1 de CH₂Cl₂-Et₂O y se concentró dando **106** (0,53 g, 100%) como un aceite.

10



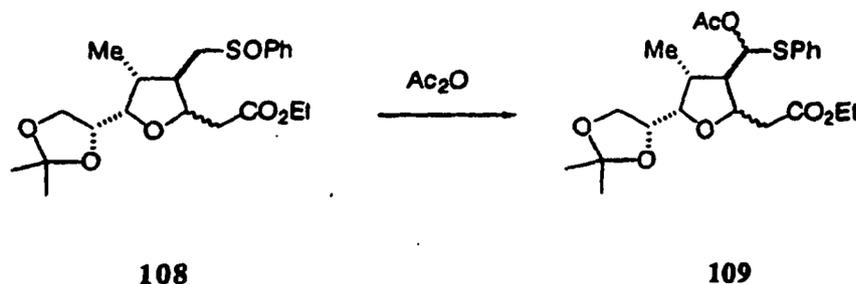
Compuesto 107. Una mezcla de **106** (0,53 g, 1,64 mmol) y (trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (1,15 g, 3,29 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 80°C durante 15 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se introdujo DBU (25 µl, 0,16 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 1,5 h, se enfrió hasta ta, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (10% al 20% de EtOAc-hexanos) dando **107** (0,54 g, 83%) como un aceite (relación 3: de isómeros α:β).

15

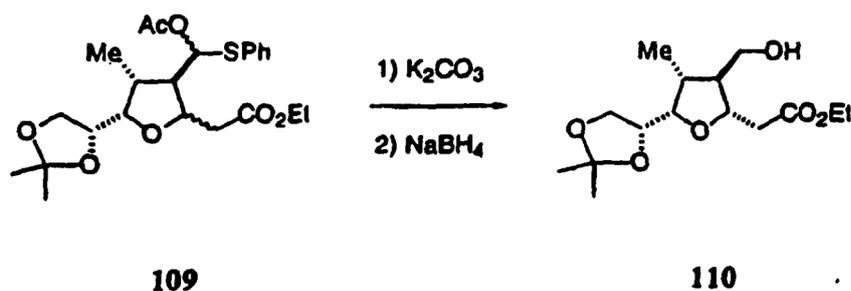


Compuesto 108. Se añadió una solución de mCPBA (-55%, 450 mg en 4,5 ml CH₂Cl₂, 1,44 mmol) a una solución de **107** (0,54 g, 1,36 mmol) en CH₂CF₂ (10 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado

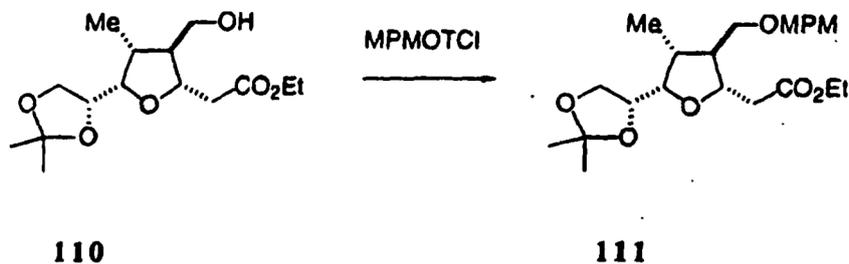
(50 ml), H₂O (10 ml) y Et₂O (60 ml) y luego se calentó hasta ta. La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (4×) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (50% de EtOAc-hexanos) dando **108** (0,51 g, 92%) como un aceite.



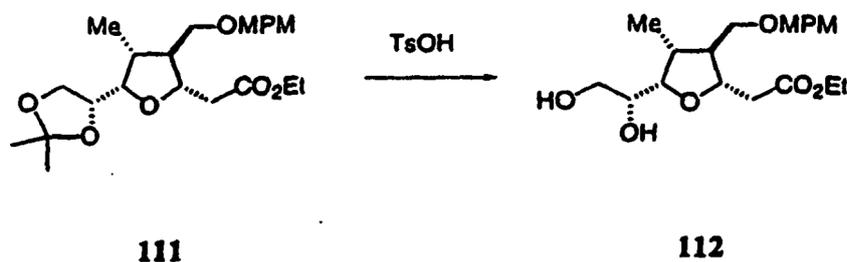
- 5 **Compuesto 109.** Una mezcla de **108** (0,51 g, 1,24 mmol) y NaOAc (1,00 g, 12,4 mmol) en Ac₂O (10 ml) se agitó a 140°C durante 12 h, se enfrió hasta ta y luego se concentró. El residuo se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y Et₂O (30 ml) y se agitó vigorosamente a ta durante 30 min. La fase acuosa separada se extrajo con Et₂O (2×) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (5% al 15% de EtOAc-hexanos) dando **109** (0,41 g, 73%) como un aceite.



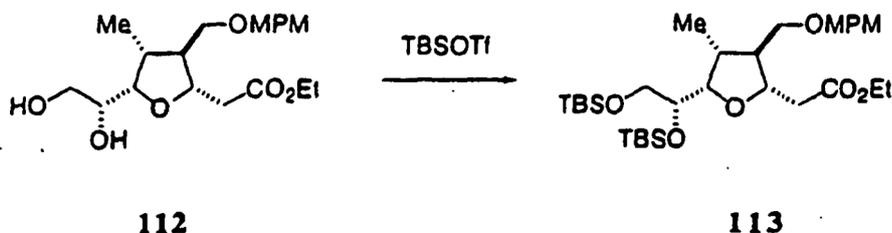
- 10 **Compuesto 110.** Una mezcla de **109** (0,41 g, 0,91 mmol) y K₂CO₃ (44,3 mg, 0,32 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a 60-70°C durante 1 d. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla de reacción se concentró y se eluyó a través de una columna de SiO₂ (10% al 20% de EtOAc-hexanos) dando el producto intermedio de aldehído parcialmente purificado. Este material se disolvió en EtOH (2,5 ml), se trató con NaBH₄ (50 mg, 1,33 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (40% de EtOAc-hexanos) dando **110** (181 mg, 66%).



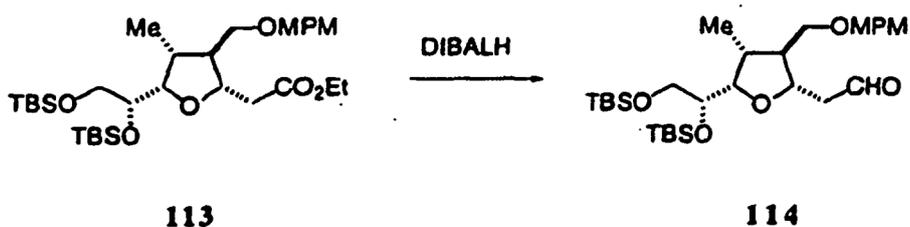
- 20 **Compuesto 111.** Se añadió BF₃·OEt₂ (0,05 M en CH₂Cl₂, 175 µl, 8,75 µmol) a una solución de **110** (181 mg, 0,60 mmol) y 2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metoxibencilo (0,50 ml, 1,80 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 0°C y durante 2 h a ta hasta que la reacción se completó. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con Et₂O (5×). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ y luego 20% de EtOAc-hexanos) dando **111** semipuro (0,37 g, >100%) como un aceite.



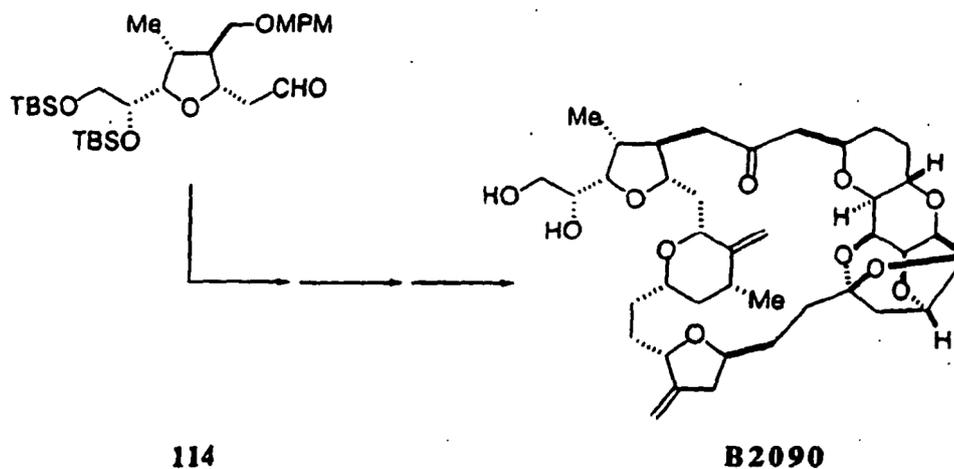
5 **Compuesto 112.** Una mezcla de **111** (0,37 g, máx.= 0,60 mmol) y TsOH·H₂O (36 mg) en EtOH (5 ml) se agitó inicialmente a ta durante la noche y luego a 60°C durante 1 h. Se añadió TsOH·H₂O adicional (31 mg) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. La mezcla se concentró luego, se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (5×). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% al 50% de EtOAc-hexanos y luego 5% de MeOH-CH₂Cl₂) dando **112** (121 mg, 53%) como un aceite junto con **111** recuperado (49 mg, 21%).



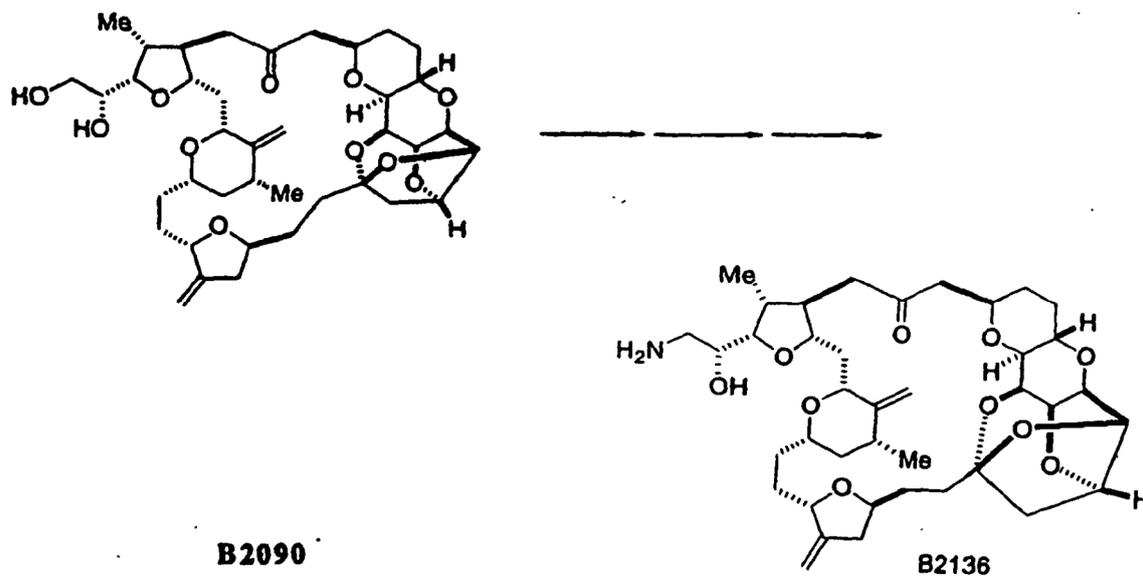
10 **Compuesto 113.** Se añadió TBSOTf (250 µl, 1,09 mmol) a una solución de **112** (121 mg, 0,32 mmol) y Et₃N (176 µl, 1,26 mmol) en CH₂Cl₂ a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 25 min. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y la fase acuosa separada se extrajo con éter (3×). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (5% al 10% de EtOAc/hexanos) dando **113** (165 mg, 85%) como un aceite.



15 **Compuesto 114.** Se añadió DIBALH (1 M en tolueno, 0,54 ml, 0,54 mmol) a una solución de **113** (165 mg, 0,27 mmol) en tolueno (5 ml) a -78°C y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 min. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH (65 µl, 0,81 mmol) y H₂O (29 µl, 0,81 mmol), se calentó hasta ta y se agitó durante 25 min. La suspensión blanca se filtró a través de Celite con 1:1 de CH₂Cl₂-Et₂O. La concentración y la purificación por cromatografía en columna (10% al 20% de EtOAc-hexanos) dio **114** (153 mg, 100%) como un aceite.

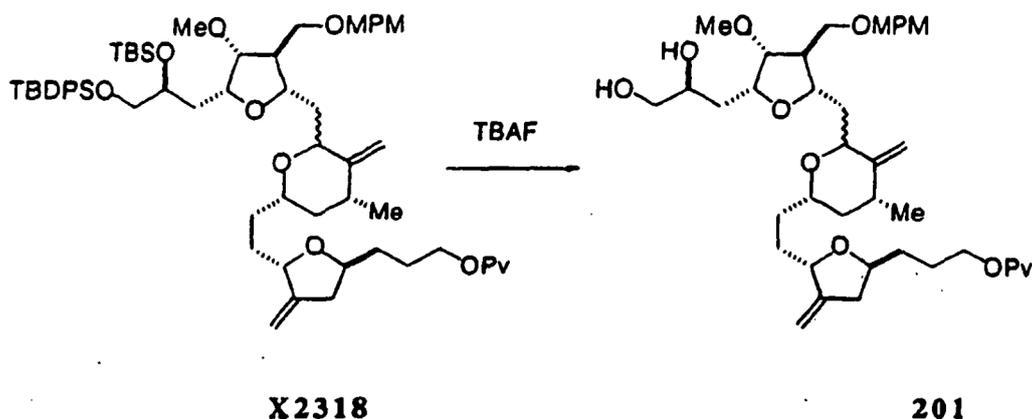


B2090. De un modo similar al descrito en el Esquema 6 para la síntesis de **B1794**, el producto intermedio **114** se convirtió en **B2090**. HRMS (FAB): calc. para $C_{39}H_{56}O_{11} + Na$ 723,3720. Hallado: 723,3731.

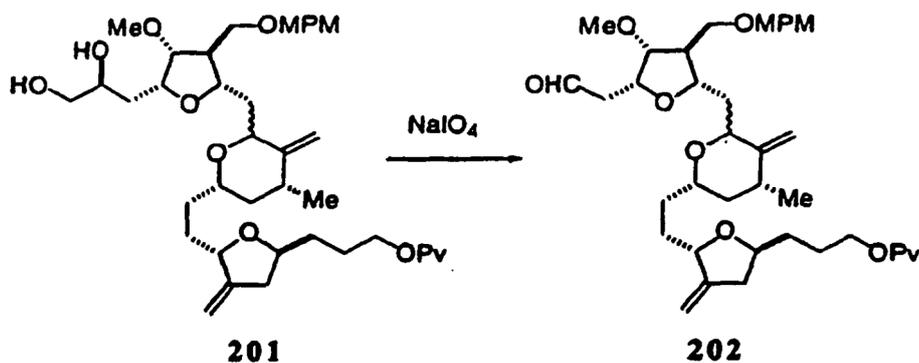


5 **B2136.** De un modo análogo al de **B1939**, **B2090** se convirtió en **B2136**. HRMS (FAB): calc. para $C_{39}H_{57}NO_{10} + Na$ 722,3880. Hallado: 722,3907.

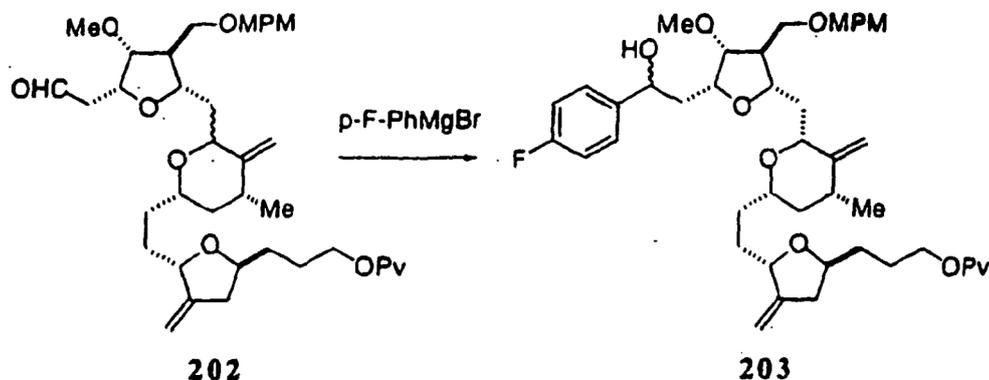
Síntesis de B2039/B2043:



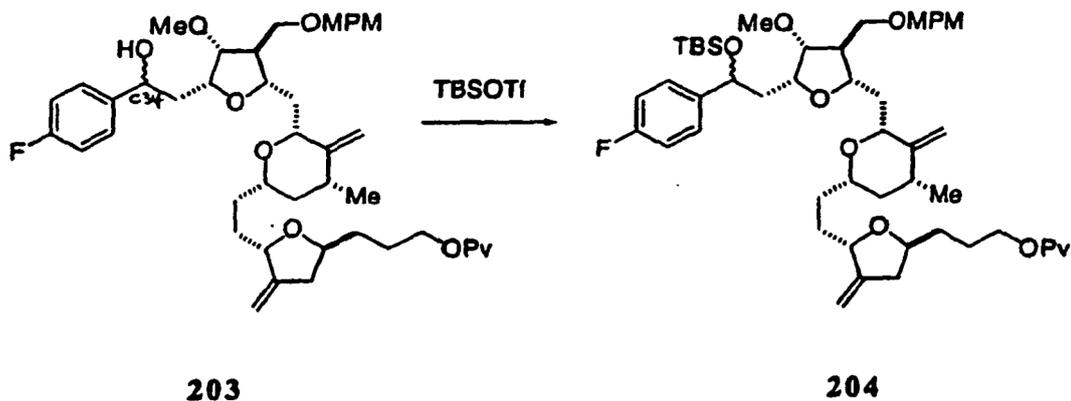
Diol 201 Se añadió TBAF (1 M en THF, 383 μ l, 0,383 mmol) a una solución de **X2318** (**350-LS-218**) (80,8 mg, 0,0765 mmol) en THF (7 ml) y se agitó a ta durante 16 h. Después de la concentración parcial, el residuo se cargó directamente sobre una columna de SiO₂ empaquetada usando 30% de EtOAc-hexanos. La elución en gradiente (30% de EtOAc-hexanos a EtOAc) proporcionó el diol **201** (49,7 mg, 92%).



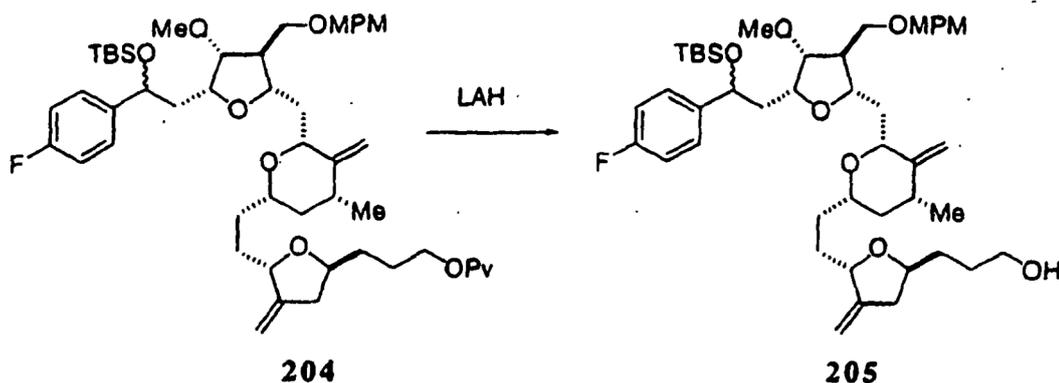
Aldehído 202 Una mezcla del diol **201** (49,7 mg, 0,0707 mmol), NaIO₄ (100 mg, 0,47 mmol), MeOH (10 ml) y H₂O (2,5 ml) se agitó a ta durante 30 min. Se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (4 \times). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el aldehído **202** (41,7 mg, 88%).



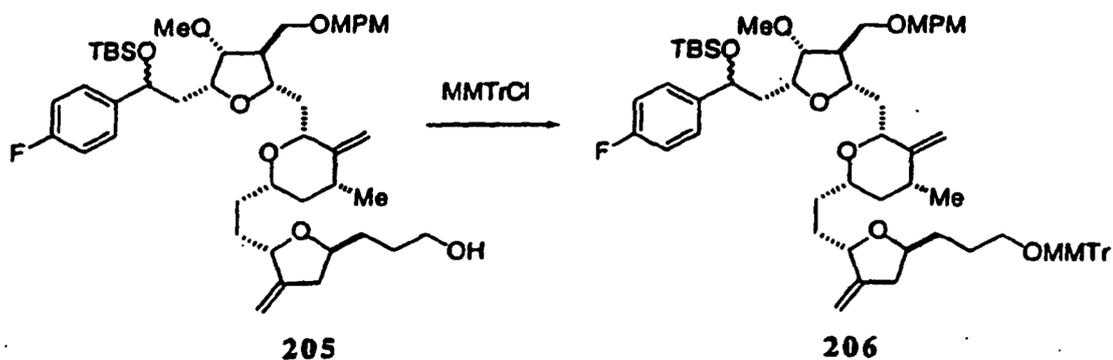
Alcohol 203 Se añadió bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (2 M en Et₂O, 155 μ l, 0,31 mmol) a una solución del aldehído **202** (41,7 mg, 0,062 mmol) en THF (6 ml). Después de 15 min a ta, la reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 \times). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por CCF preparativa (40% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **203** (32,4 mg, 68%) como una mezcla 1:1 de isómeros C34. El isómero C27 no deseado secundario se separó en esta etapa y también se aisló como una mezcla 1:1 de isómeros C34 (8,4 mg, 18%).



5 **Éter 204** Se añadieron Et_3N (18 μl , 0,13 mmol) y TBSOTf (15 μl , 0,063 mmol) a una solución del alcohol **203** (32,4 mg, 0,042 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C . Después de 20 min la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el éter **204** (33,1 mg, 89%).

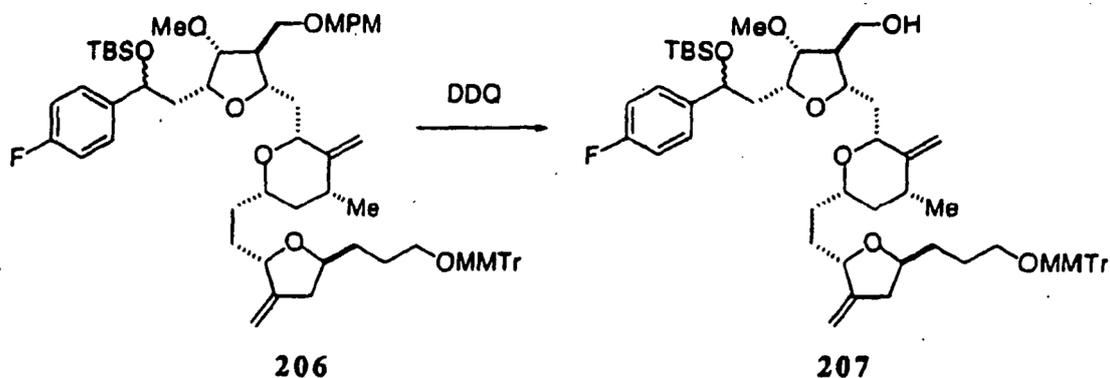


10 **Alcohol 205** Se añadió LAH (1 M en THF, 113 μl , 0,113 mmol) gota a gota a una solución del éter **204** (33,1 mg, 0,0375 mmol) en Et_3O (10 ml) a 0°C . Después de 20 min se añadieron H_2O y NaOH 1 M y la mezcla se agitó a ta durante 10 min. La filtración a través de Celite, la concentración y la purificación por cromatografía en columna (40% de EtOAc-hexanos) proporcionó el alcohol **205** (28,4 mg, 95%).



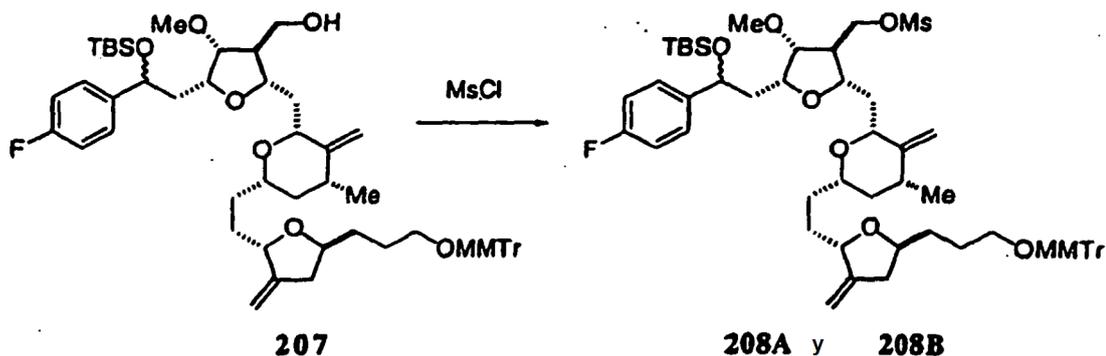
15 **Éter 206** Se añadieron diisopropiletilamina (31 μl , 0,18 mmol) y MMTrCl (22 mg, 0,071 mmol) a una solución del alcohol **205** (28,4 mg, 0,0356 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) a 0°C . Después de 15 h a ta se añadió H_2O y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por CCF preparativa (40% de EtOAc-hexanos) proporcionando el éter **206** como una

mezcla ~1,5:1 de epímeros C34 (45 mg, cuantitativa) que contuvo una pequeña cantidad de impurezas que corrieron próximas.

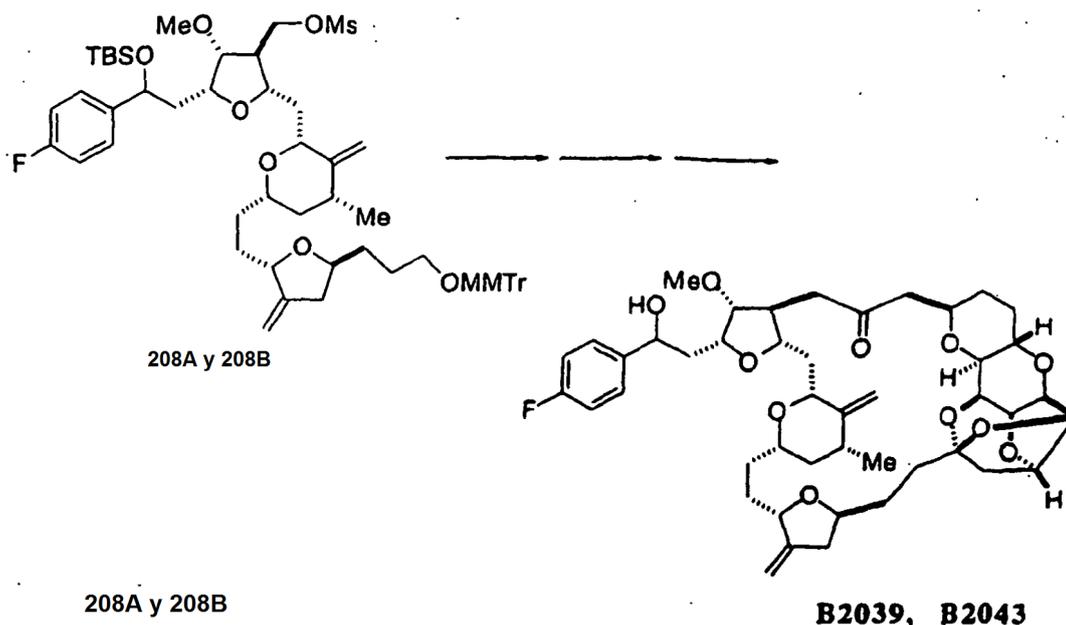


5 **Alcohol 207** Se añadió DDQ (40 mg, 0,18 mmol) a una solución del éter **206** (37 mg, 0,034 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) y una mezcla 1:10 de *t*-BuOH:tampón fosfato a pH 7 (2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó vigorosamente en la oscuridad durante 15 min. Se añadieron tres porciones adicionales de DDQ (40 mg, 0,18 mmol) a intervalos de 10 min, luego la reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por CCF preparativa (30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **207** (19,2 mg, 59%), además del éter **206** recuperado (9,7 mg, 26%).

10

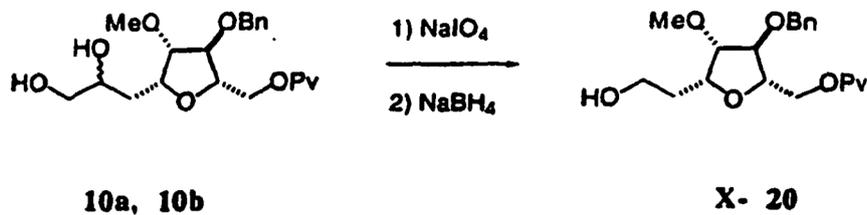


15 **Mesitados 208A y 208B** Se añadieron secuencialmente Et₃N (19 µl, 0,13 mmol) y Ms₂O (10 mg, 0,056 mmol) a una solución del alcohol **207** (21,3 mg, 0,022 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) a 0°C. Después de 30 min se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por CCF preparativa (30% de EtOAc-hexanos) proporcionando los mesitados **208A** (11,7 mg, 51%) y **208B** (6,5 mg, 28%) como isómeros C34 individuales.



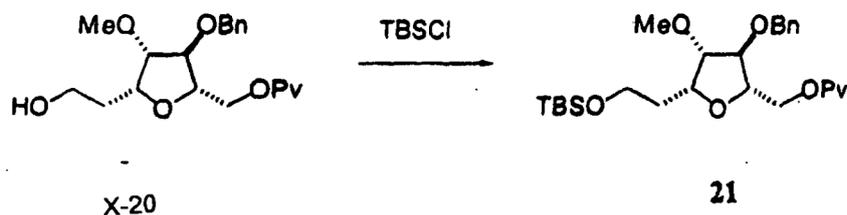
B2039 y B2043. De un modo similar al descrito en el Esquema 6 para la síntesis de **B1794**, ambos diaestereómeros **208A** y **208B** se convirtieron independientemente en **B2039** y **B2043**. HRMS (FAB): calc. para $C_{45}H_{59}F_{11} + Na$ 817,3939. Hallado: para **B2039** 817,3896, **B2043** 817,3910.

5 Síntesis de B2086, B2088, B2091

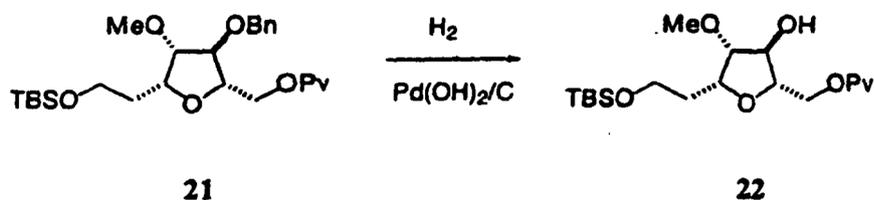


Alcohol X-20 Se añadió $NaIO_4$ (1,16 g, 5,4 mmol) a una solución de los dioles **10 a, b** (1,19 g, 3,0 mmol) en MeOH- H_2O (4:1, 75 ml) a $0^\circ C$. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta. Después de agitar durante 40 min, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se concentró y se repartió entre salmuera y CH_2Cl_2 . La fase acuosa separada se extrajo con CH_2Cl_2 (2 \times). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron proporcionando el producto intermedio de aldehído bruto.

Se añadió $NaBH_4$ (228 mg, 6,0 mmol) a una solución del aldehído en MeOH- Et_2O (1:1, 40 ml) a $0^\circ C$. La mezcla se agitó durante 30 min, cuidadosamente se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado, se agitó durante 20 min a ta y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (40% al 50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **X-20** (1,03 g, 93% para las dos etapas).



5 **Éter silílico 21** Se añadieron secuencialmente imidazol (0,94 g, 13,9 mmol) y TBSCl (0,59 g, 3,89 mmol) a una solución del alcohol **X-20** (1,02 g, 2,78 mmol) en DMF (10 ml) a ta. Después de 14 h, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (5% al 15% de EtOAc-hexanos) proporcionando el éter silílico **21** (1,3 g, 98%).



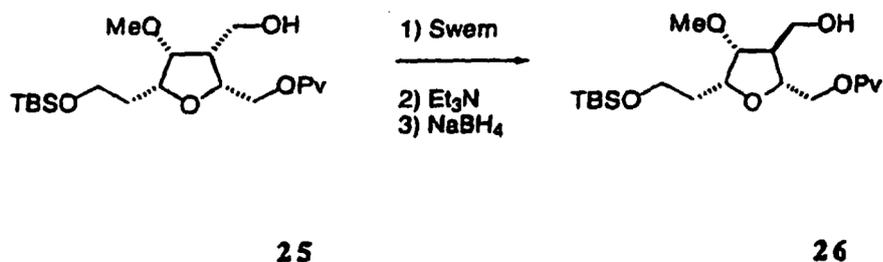
Alcohol 22 Una mezcla de Pd(OH)₂ (20%, 0,8 g), el éter silílico **21** (1,3 g, 2,70 mmol) y EtOAc (30 ml) se agitó durante 1 h bajo 1 atm H₂ a ta, se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (20% al 40% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **22** (0,96 g, 91 %).



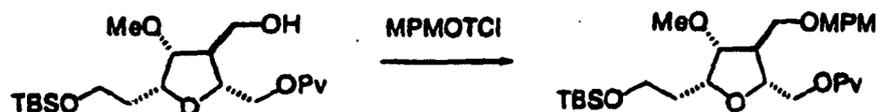
10 **Alcohol 25** Se añadieron secuencialmente N-óxido de 4-metilmorfolina (980 mg, 8,4 mmol) y TPAP (131 mg, 3,26 mmol) a una solución del alcohol **22** (1,78 g, 4,6 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml) a ta. Fue necesario un baño frío para controlar la exotermia. Después de 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos, se filtró a través de una columna de SiO₂ corta (15% de EtOAc-hexanos) y se concentró dando la cetona bruta.

15 Se añadió reactivo de Tebbe (14,9 ml, 9,0 mmol) durante 10 min a una solución de la cetona bruta en THF (60 ml) a 0°C. Después de 20 min, la mezcla de reacción se vertió en Et₂O (100 ml) que se enfrió previamente a -78°C, se extinguió mediante la adición lenta de H₂O (30 ml), se calentó hasta ta, se agitó durante 30 min y se extrajo con Et₂O (4×). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (10% de EtOAc-hexanos) proporcionando la olefina deseada contaminada por el producto de dimetilo geminal (1,07 g). Esta mezcla se usó directamente en la siguiente etapa.

20 Se añadió 9-BBN (0,5 M en THF, 11,6 ml, 5,8 mmol) a una solución de la olefina en THF (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta, se agitó durante 5 h y luego se enfrió a 0°C. Se añadieron H₂O (60 ml), THF (60 ml) y NaBO₃·4 H₂O (5,7 g). Después de agitar durante 5 h a ta, el THF se eliminó a presión reducida y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (4×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (20% al 40% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **25** (605 mg, 18% para las tres etapas).



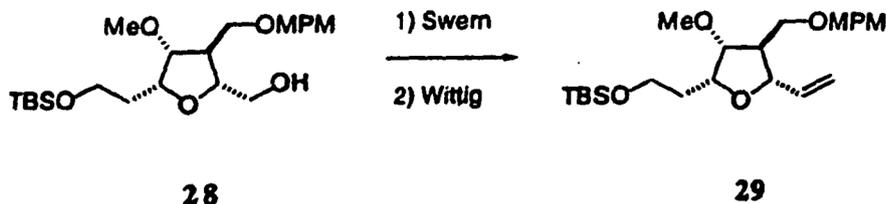
30 **Alcohol 26** Usando el procedimiento previamente descrito, el alcohol **25** (604 mg, 1,49 mmol) se oxidó secuencialmente, se isomerizó y se redujo. La purificación por cromatografía ultrarrápida (20% al 40% de EtOAc-hexanos) proporcionó el alcohol **26** (550 mg, 91% para las tres etapas).



5 **Éter de MPM 27** Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,05 M en CH_2Cl_2 , 270 μl , 0,013 mmol) a una solución del alcohol **26** (545 mg, 1,35 mmol) y tricloroimidato de MPM (1,14 g, 4,0 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) a 0°C . Después de 1 h, la reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (10% al 15% de EtOAc-hexanos) proporcionando el éter de MPM **27** (580 mg, 82%).

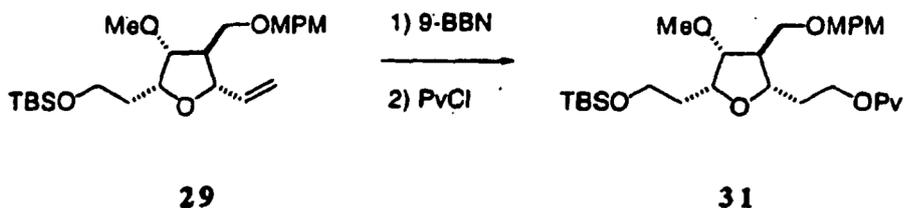


10 **Alcohol 28** Se añadió LAH (1 M en THF, 1,9 ml, 1,9 mmol) a una solución del éter de MPM **27** (580 mg, 1,11 mmol) en Et_2O (100 ml) a 0°C . Después de 30 min, la reacción se inactivó cuidadosamente con H_2O (0,5 ml) y NaOH acuoso 1 N (0,5 ml), se agitó durante 1 h a ta, se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (30% al 50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **28** (460 mg, 95%).



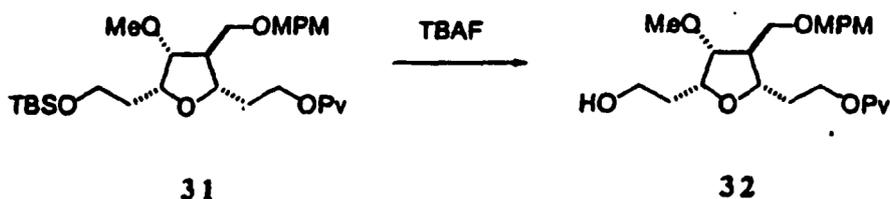
15 **Olefina 29** Se añadió DMSO (441 μl , 6,23 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (272 μl , 3,12 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a -78°C . Después de 15 min se añadió una solución del alcohol **28** (458 mg, 1,04 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 1 h a -78°C se añadió Et_3N (1,3 ml, 9,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 0°C , se agitó durante 10 min, se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se filtraron a través de una columna de SiO_2 corta (20% al 30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el aldehído bruto.

20 Se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (1,63 M, 1,4 ml, 2,28 mmol) a una solución de $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$ (815 mg, 2,28 mmol), THF (20 ml) y DMSO (7,5 ml) a 0°C . Después de 1 h se añadió una solución del aldehído en THF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 3 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (10% al 15% de EtOAc-hexanos) proporcionando la olefina **29** (380 mg, rendimiento del 95% para las 2 etapas).

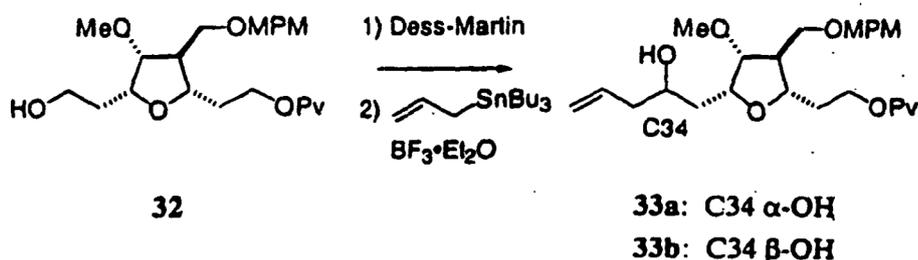


Compuesto 31 Se añadió 9-BBN (0,5 M en THF, 6 ml, 3 mmol) a una solución de la olefina **29** (370 mg, 0,85 mmol) en THF (7 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 1 h. Después de volverse a enfriar a 0°C se añadieron H₂O (30 ml), THF (20 ml) y NaBO₃·4 H₂O (2,8 g). Después de agitar durante 3 h a ta, el THF se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (4×), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (25% al 50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **30** que se usó directamente en la siguiente etapa.

Se añadió cloruro de pivaloilo (157 µl, 1,27 mmol) a una solución del alcohol **30** en CH₂Cl₂-piridina (1:1 mezcla, 10 ml) a ta. Después de 18 h se añadió cloruro de pivaloilo adicional (100 µl, 0,81 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se extinguió con MeOH (0,5 ml), se concentró, se diluyó con salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂ (4×). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (10% al 15% de EtOAc-hexanos) proporcionando el compuesto **31** (410 mg, 90% para las dos etapas).

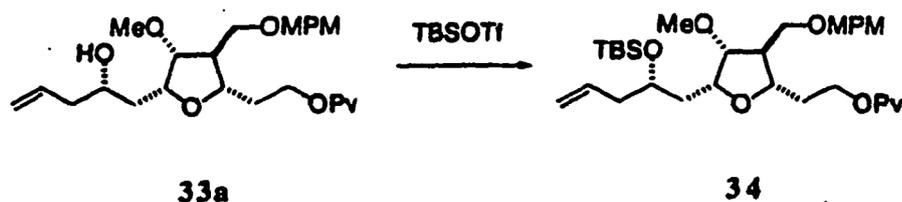


Alcohol 32 Se añadió TBAF (1 M en THF, 1,14 ml, 1,14 mmol) a una solución de **31** (410 mg, 0,761 mmol) en THF (5 ml) a ta. Después de 1,5 h la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (40% de EtOAc-hexanos a 100% de EtOAc) proporcionando el alcohol **32** (320 mg 100%).



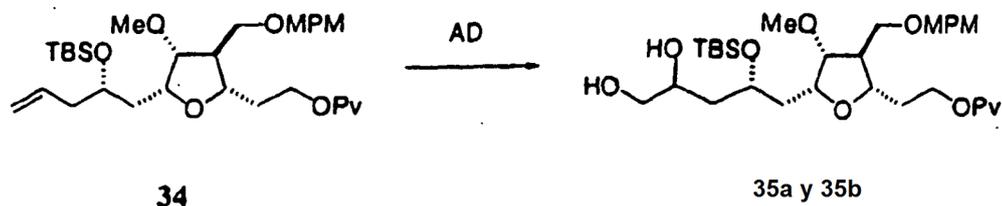
Alcoholes 33a y 33b Se añadió peryodinato de Dess-Martin (925 mg, 2,18 mmol) a una solución del alcohol **32** (309 mg, 0,727 mmol) en CH₂Cl₂ (19 ml) a ta. Después de 1 h, la reacción se diluyó con Et₂O y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó secuencialmente con una mezcla 1:9 de NaHCO₃ acuoso saturado-Na₂S₂O₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (20% al 30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el aldehído deseado, que se llevó inmediatamente a la siguiente etapa.

Se añadió BF₂·OEt₂ (135 µl, 1,1 mmol) a una solución del aldehído bruto, tri-n-butilalilestaño (337 µl, 1,08 mmol) y CH₂Cl₂ (16 ml) a -78°C. Después de 1 h, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por MPLC (25% al 30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **33a** principal más polar (165 mg, 49% para las dos etapas) y el producto **33b** secundario menos polar (90 mg, 27% para las dos etapas).

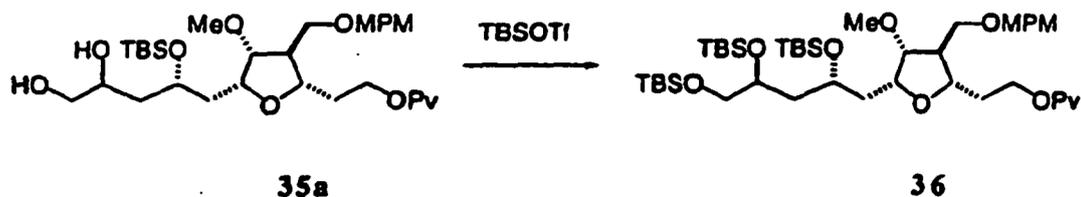


Compuesto 34. Se añadió TBSOTf (163 µl, 0,710 mmol) a una solución del alcohol **33a** (165 mg, 0,355 mmol), Et₃N (247 µl, 1,78 mmol) y CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C. Después de 25 min, la reacción se inactivó con NaHCO₂ acuoso saturado, se extrajo con CH₂Cl₂ (3×), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (15% al

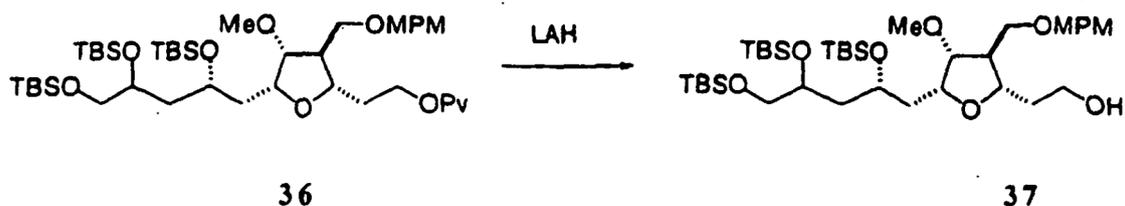
20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el compuesto **34** (200 mg, 98%).



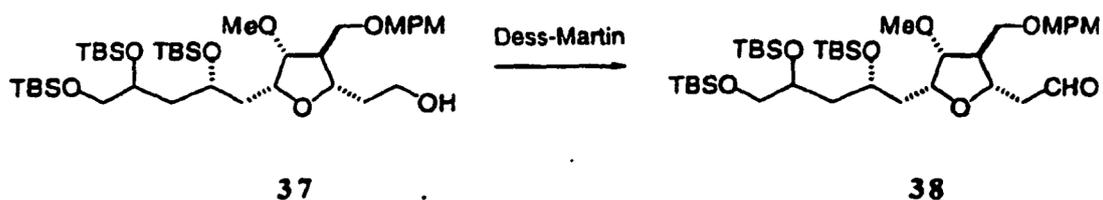
5 **Dioles 35a y 35b** Se añadió OsO₄ (solución 0,1 M en tolueno, 32 µl, 3,2 µmol) a una solución de K₂CO₃ (168 mg, 1,22 mmol), K₃Fe(CN)₆ (400 mg, 1,32 mmol), (DHQ)₂PYR (11 mg, 12 µmol), H₂O (3,2 ml) y t-BuOH (2,2 ml) a 0°C. Luego se añadió una solución de la olefina **34** (200 mg, 0,345 mmol) en t-BuOH (1 ml) a la mezcla de reacción. Después de 5 h a 0°C se añadió Na₂S₂O₅·5 H₂O (200 mg). La mezcla de reacción se calentó hasta ta, se agitó durante 30 min y se extrajo con CH₂Cl₂ (5×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por CCF preparativa (70% de EtOAc-hexanos) proporcionando el diol **35a** principal menos polar (118 mg, 56%) y el producto **35b** diaestereomérico secundario más polar (74 mg, 35%). Los diaestereómeros individuales se transfirieron cada uno por separado.



15 **Compuesto 36.** Se añadió TBSOTf (177 µl, 0,77 mmol) a una solución del diol **35a** (118 mg, 0,192 mmol), Et₃N (267 µl, 1,92 mmol) y CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C. Después de 25 min, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con CH₂Cl₂ (3×), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (10% al 15% de EtOAc-hexanos) proporcionando el compuesto **36** (161 mg, 100%).



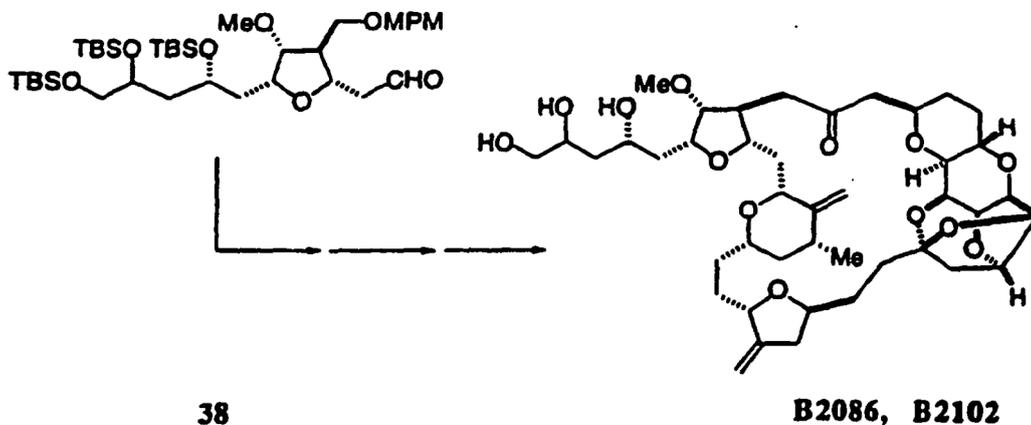
Alcohol 37 Usando el procedimiento descrito previamente para la preparación del alcohol **28**, el compuesto **36** (161 mg, 0,192 mmol) proporcionó el alcohol **37** (135 mg, 93%) después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (20% al 40% de EtOAc-hexanos).



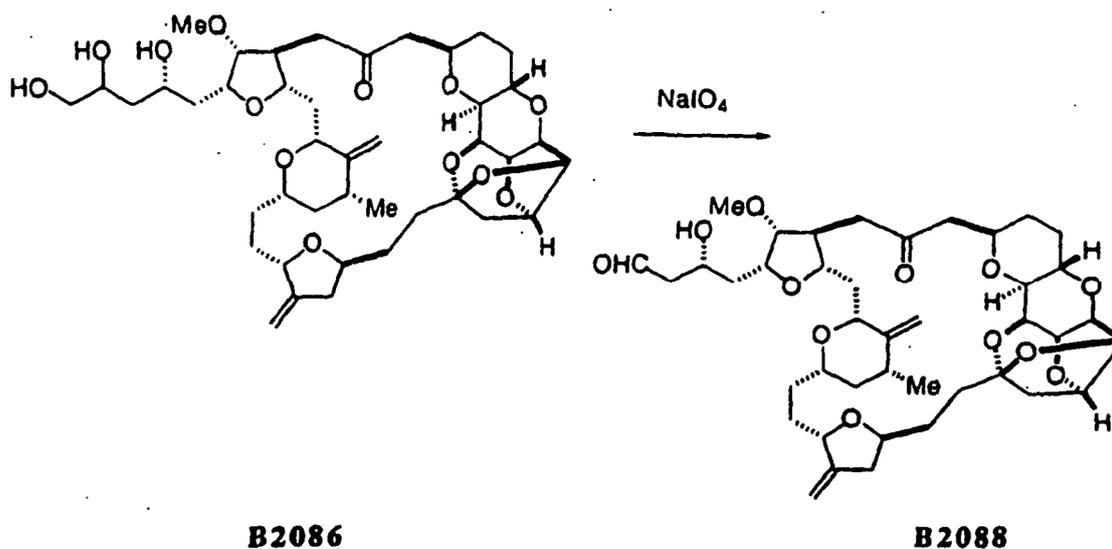
20

Aldehído 38 Se añadió peryodinato de Dess-Martin (227 mg, 0,535 mmol) a una solución del alcohol **37** (135 mg, 0,178 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó secuencialmente con una mezcla 1:9 de NaHCO₃ acuoso saturado-Na₂S₂O₃ y salmuera, se

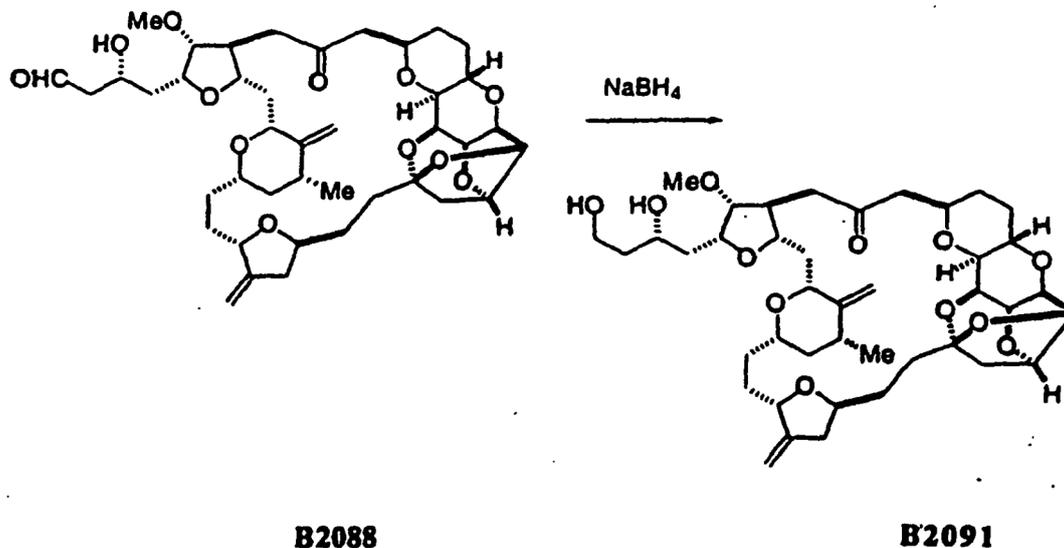
secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (10% al 20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el aldehído **38** (127 mg, 95%).



5 **B2086, B2102.** Cada uno de los diaestereómeros obtenidos anteriormente se llevó por separado al producto final de un modo similar al descrito en el Esquema 6 para **B1794**. El diaestereómero **35a** proporcionó **B2086**. El diaestereómero **35b** proporcionó **B2102**.

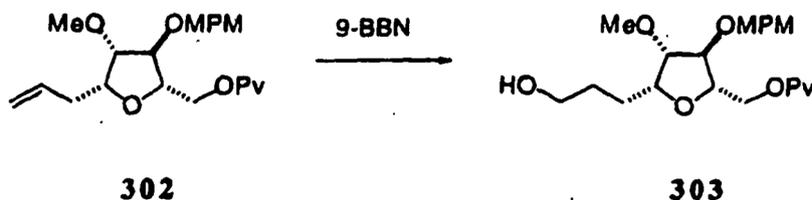


10 **B2088** Se añadió NaIO_4 a una solución de **B2086** (1 mg, 1,29 μmol) en $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (4:1, 1 ml) a ta. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O , se extrajo con CH_2Cl_2 (6 \times), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró proporcionando **B2088** (1,2 mg).

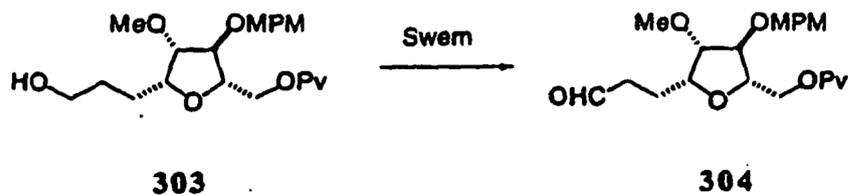


B2091 Se añadió NaBH_4 (0,013 M en EtOH, 20 μl , 0,27 μmol) a una solución de **B2088** (1 mg, 1,29 μmol) en MeOH- CH_2Cl_2 (4:1, 0,5 ml) a -78°C . Periódicamente se añadió NaBH_4 adicional con una estrecha monitorización de la reacción por CCF (se requirió un total de 220 μl de la solución de NaBH_4). La mezcla de reacción se inactivó a 0°C con NH_4Cl acuoso saturado, se agitó durante 20 min a ta y se extrajo con CH_2Cl_2 (6 \times). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por CCF preparativa (7% de MeOH-EtOAc) proporcionando **B2091** (0,40 mg, 50%).

Síntesis de B1933:

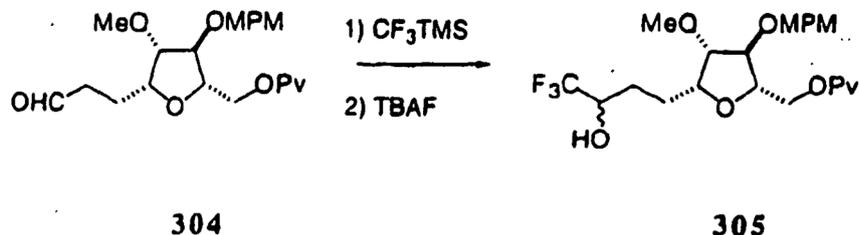


Alcohol 303 Se añadió gota a gota 9-BBN (0,5 M en THF, 23 ml, 0,012 mol) durante 30 min a una solución del alqueno **302** (1,51 g, 0,00386 mol) en THF (40 ml) a 0°C . Después de agitar a ta durante 80 min, la mezcla se enfrió a 0°C y cuidadosamente se añadió H_2O (80 ml) seguida de $\text{NaBO}_3 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (4,2 g, 0,027 mol). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 2,3 h, luego se extrajo con EtOAc (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **303** (1,37 g, 87%).

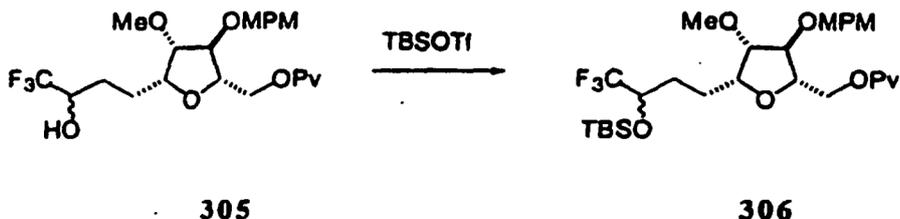


Aldehído 304 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (88 μl , 1,00 mmol) a una solución de DMSO (142 μl , 2,00 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a -78°C . Después de 30 min se añadió una solución del alcohol **303** (137 mg, 0,335 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió Et_3N (420 μl , 3,01 mmol) y después de 10 min la reacción se agitó durante 10 min a 0°C , momento en el que se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se

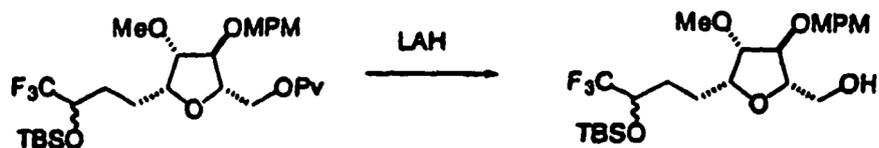
concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el aldehído intermedio **304** (0,114 g, 84%) que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.



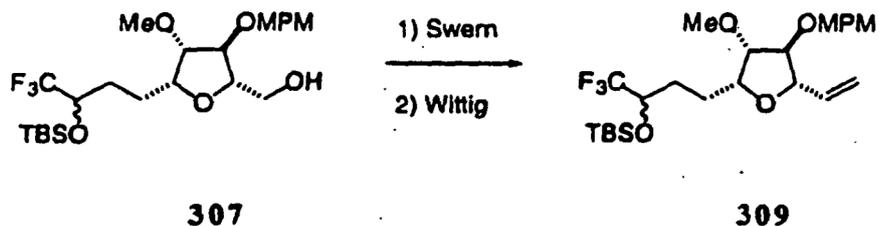
5 **Alcohol 305** Se añadió TBAF (1 M en THF, 5 μ l, 0,005 mmol) a una solución del aldehído **304** (0,114 g, 0,27 mmol) en CF_3TEM (0,5 M en THF, 1,1 ml, 0,54 mmol) a 0°C . Después de 20 min se añadió una segunda porción de TBAF (1 M en THF, 100 μ l, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min, momento en el que se añadió gota a gota TBAF en exceso (1 M en THF, 270 μ l, 0,27 mmol) para escindir el éter silílico intermedio. Después de 30 min, la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 \times). Los extractos orgánicos se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **305** (123 mg, 95%) como una mezcla 1:1 inseparable de isómeros.



15 **Éter silílico 306** Se añadió TBSOTf (265 μ l, 1,16 mmol) a una solución del alcohol **305** (123 mg, 0,257 mmol) y Et_3N (430 μ l, 3,08 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) a 0°C . Después de agitar a ta durante 20 h se añadió NaHCO_3 acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH_3Cl_3 (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el éter silílico **306** (148 mg, 97%).

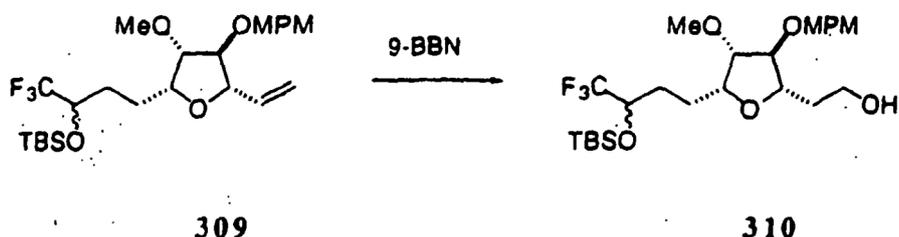


20 **Alcohol 307** Se añadió gota a gota LAH (1 M en THF, 220 μ l, 0,22 mmol) a una solución del éter silílico **306** (131 mg, 0,22 mmol) en Et_2O (5 ml) a 0°C . Después de 20 min se añadieron cuidadosamente H_2O y NaOH 1 M. La mezcla se agitó a ta 30 min, se filtró a través de lana de vidrio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **307** (112 mg, cuant.).

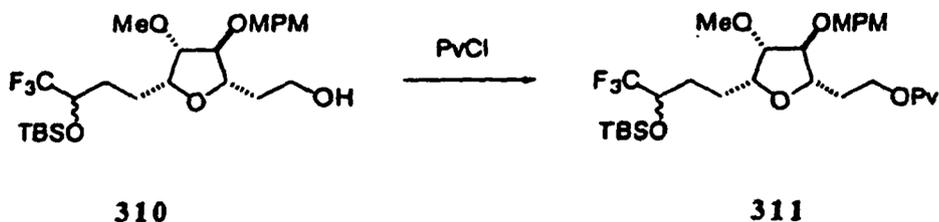


5 **Alqueno 309** Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (58 μ l, 0,66 mmol) a una solución de DMSO (94 μ l, 1,3 mmol) en CHCl_2 (10 ml) a -78°C . Después de 30 min se añadió una solución del alcohol **307** (112 mg, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml). Después de 1 h se añadió Et_3N (276 μ l, 1,98 mmol) y después de 10 min a -78°C la reacción se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el aldehído **308** (101 mg, 91%) que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

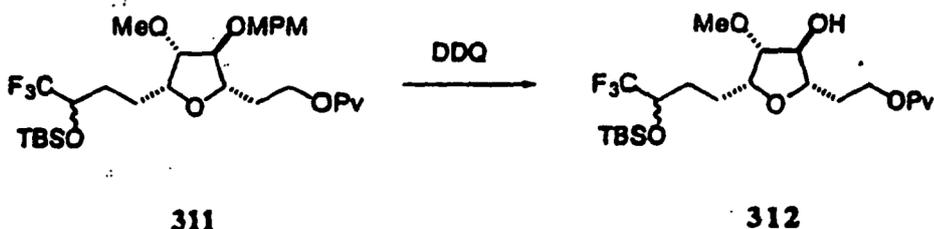
10 Se añadió gota a gota *n*-BuLi (1,63 M en THF, 200 μ l, 0,33 mmol) a una solución de $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$ (118 mg, 0,33 mmol) en THF (3 ml) y DMSO (1,2 ml) a 0°C . Después de 70 min se añadió una solución del aldehído **308** (101 mg, 0,20 mmol) en THF (3 ml) y después de 10 min a 0°C la reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alqueno **309** (90,9 mg, 90%).



15 **Alcohol 310** Se añadió gota a gota 9-BBN (0,5 M en THF, 17 ml, 8,45 mmol) a una solución del alqueno **309** (1,06 g, 2,11 mmol) en THF (30 ml) a 0°C . Después de agitar durante 2,5 h a ta, la reacción se enfrió a 0°C y se añadió cuidadosamente H_2O (60 ml) seguido de $\text{NaBO}_3 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (3,25 g, 21,1 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 2 h, luego se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% al 30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **310** (0,920 g, 84%).

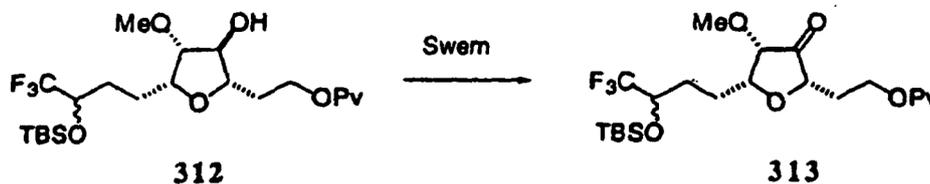


25 **Pivalato 311** Una mezcla del alcohol **310** (65,8 mg, 0,0126 mmol), piridina (61 μ l, 0,76 mmol) y PvCl (23 μ l, 0,189 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se agitó a ta durante 5 h. Una segunda reacción utilizando el alcohol **310** (0,92 g, 1,76 mmol) se ejecutó bajo condiciones similares y ambas reacciones se combinaron durante el tratamiento final: se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el pivalato **311** (1,08 g, cuant).

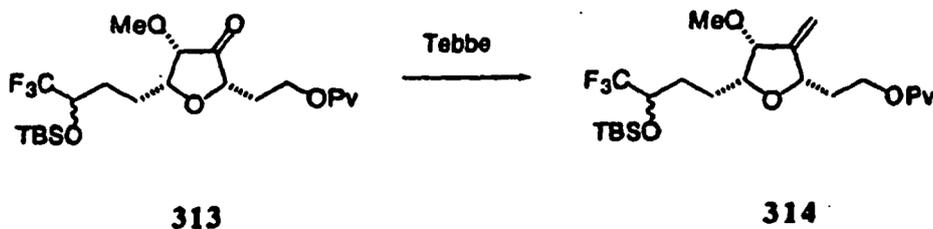


30 **Alcohol 312** Una mezcla del éter **311** (0,811 g, 1,33 mmol), DDQ (6,1 g, 27 mmol) y 10:1 de BuOH:tampón fosfato a pH 7 (42 ml) en CH_2Cl_2 (84 ml) se agitó vigorosamente en la oscuridad a ta durante 1,5 h, momento en el que se añadió DDQ adicional (1,0 g, 4,4 mmol). Después de 1 h se añadió NaHCO_3 acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (4 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con NaHCO_2 acuoso saturado y

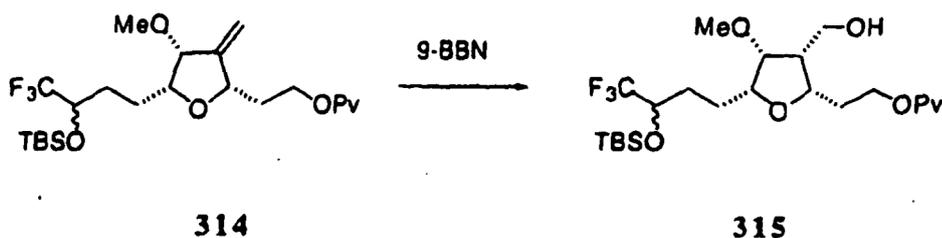
salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **312** (0,56 g, 87%), además del material de partida **311** recuperado (97 mg, 12%).



- 5 **Cetona 313** Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (21 μl , 0,12 mmol) a una solución de DMSO (34 μl , 0,48 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a -78°C . Después de 1 h se añadió una solución del alcohol **312** (39,4 mg, 0,081 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió Et_3N (100 μl , 0,73 mmol) y después de 10 min la mezcla se calentó hasta 0°C . Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CF_2Cl_2 (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (30% de EtOAc-hexanos) proporcionando la cetona **313** (36,6 mg, 93%) que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

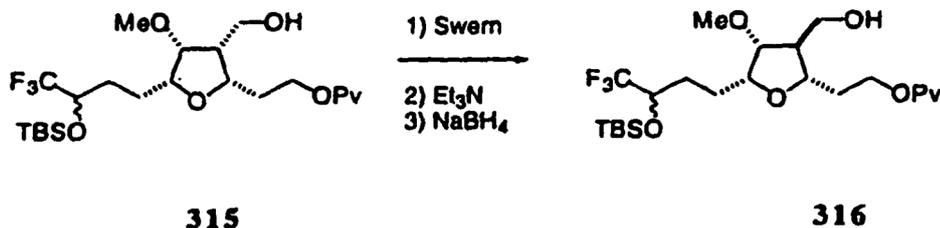


- 15 **Alqueno 314** Se añadió gota a gota reactivo de Tebbe (~0,65 M en tolueno, 720 μl , 0,47 mmol) a una solución de la cetona **313** (151 mg, 0,31 mmol) en THF (5 ml) a 0°C . Después de 15 min se añadió cuidadosamente H_2O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (10% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alqueno **314** (139 mg, 93%).

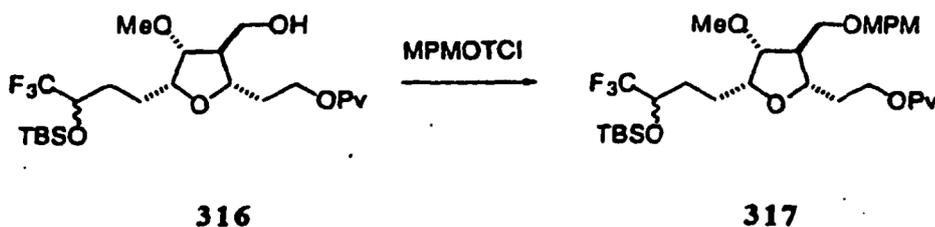


- 20 **Alcohol 315** Se añadió gota a gota 9-BBN (0,5 M en THF, 6,0 ml, 2,9 mmol) a una solución del alqueno **314** (468 mg, 0,97 mmol) en THF (10 ml) a 0°C . La mezcla se agitó a ta durante 2 h, momento en el que se añadió 9-BBN adicional (0,5 M en THF, 500 μl , 0,25 mmol). Después de 2,5 h, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron cuidadosamente H_2O (10 ml) seguido de $\text{NaBO}_3 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (1,5 g, 9,7 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 5 h, se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (gradiente del 20% al 30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **315** (0,47 g, 97%).

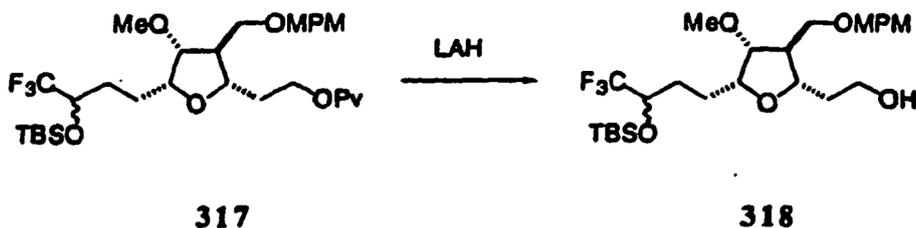
25



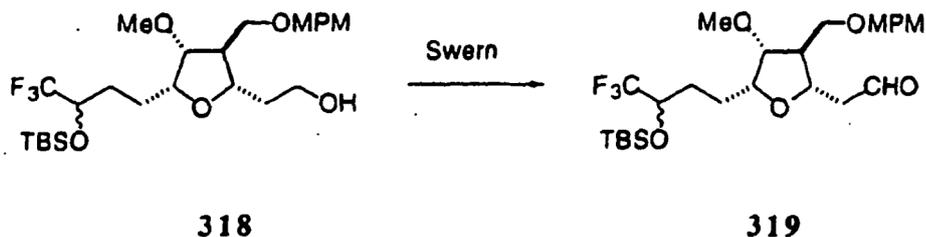
Alcohol 316 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (246 μ l, 2,82 mmol) a una solución de DMSO (400 μ l, 5,64 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) a -78°C . Después de 1 h se añadió una solución del alcohol **315** (0,47 g, 0,94 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió Et_3N (1,2 ml, 8,5 mmol), y después de 10 min la mezcla se calentó hasta 0°C y se agitó durante 10 min. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El aldehído bruto se agitó en CH_2Cl_2 (20 ml) y Et_3N (2 ml) a ta durante la noche. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el aldehído epimerizado que se disolvió inmediatamente en 1:1 de $\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOH}$ (10 ml) y se enfrió a 0°C . Se añadió NaBH_4 (35 mg, 0,94 mmol) y después de 10 min la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 \times) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **316** (0,410 g, rendimiento del 87% para las 3 etapas).



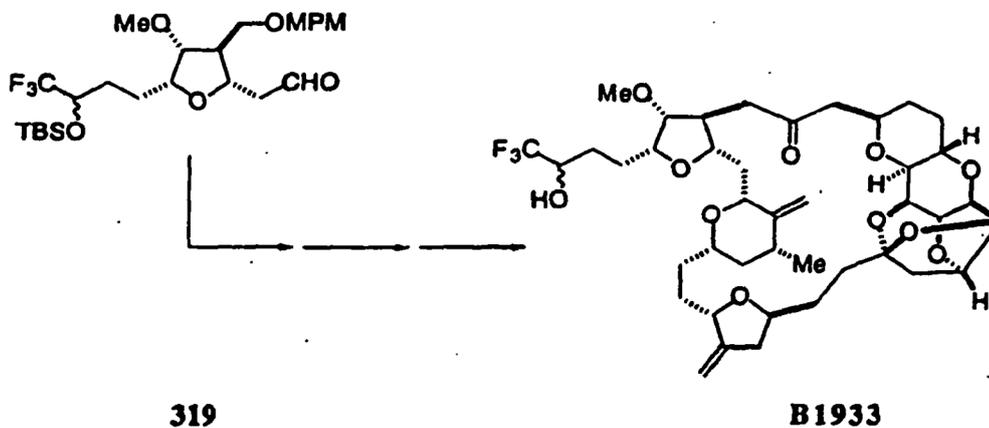
Éter 317 Se combinaron el alcohol **316** (60,7 mg, 0,12 mmol) y MPMOTCl (0,10 g, 0,36 mmol), se azeotropizaron en tolueno (3 \times) y se secaron a alto vacío durante la noche. Se añadió CH_2Cl_2 (3 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C . Se añadió $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (aprox. 1 μ l, 0,01 mmol) y después de agitar durante 10 min la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por CCF preparativa (30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el éter **317** (55,4 mg, 74%).



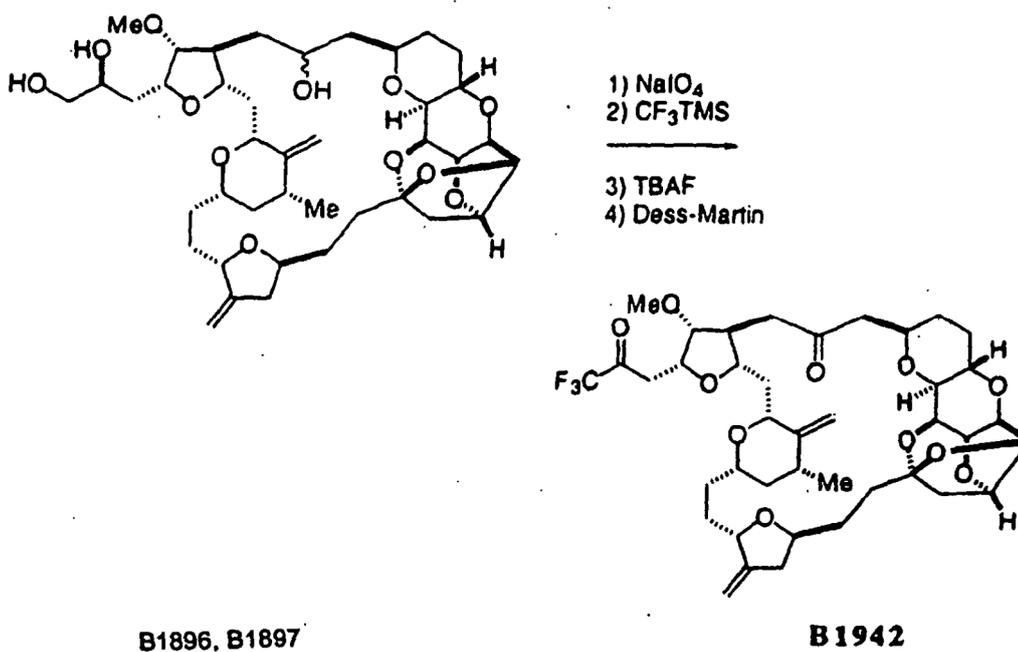
Alcohol 318 Se añadió gota a gota LAH (1 M en THF, 104 μ l, 0,104 mmol) a una solución del éter **317** (54 mg, 0,087 mmol) en Et_2O (5 ml) a 0°C . Después de 30 min se añadieron cuidadosamente H_2O y NaOH 1 M. La mezcla se agitó a ta durante 10 min, se filtró a través de lana de vidrio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (30%-50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **318** (45,5 mg, 98%).



5 **Aldehído 319** Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (11 μ l, 0,13 mmol) a una solución de DMSO (18 μ l, 0,25 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a -78°C . Después de 1,8 h se añadió una solución del alcohol **318** (22,6 mg, 0,042 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió Et_3N (53 μ l, 0,38 mmol) y después de 10 min la reacción se calentó hasta 0°C y se agitó 10 min. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 ($3\times$). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el aldehído **319** (21,7 mg, 97%).



10 **B1933**. De un modo similar al descrito en el Esquema 6 para la síntesis de **B1794**, el producto intermedio **319** se convirtió en **B1933**. HRMS (FAB): calc. para $\text{CH}_{41}\text{H}_{57}\text{F}_3\text{O}_{11} + \text{H}$ 783,3931. Hallado: 783,3940.



B1942. Una mezcla de **B1896/B1897** (2 mg, 2,73 μ mol), NaIO_4 (35 mg, 0,16 mmol), MeOH (0,8 ml) y H_2O (0,2 ml)

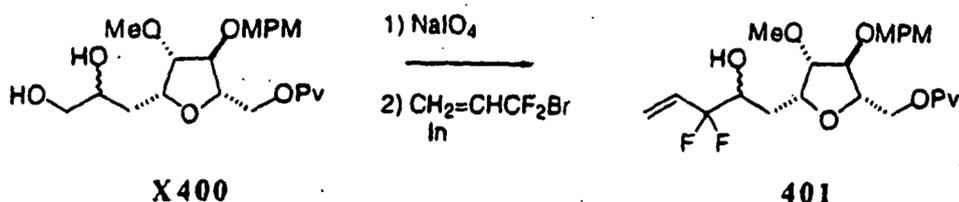
se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó luego con H₂O (3 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (6×) y EtOAc (2×). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se purificaron por cromatografía en columna (5% de MeOH-CH₂Cl₂) dando el aldehído deseado.

- 5 Este material se disolvió en THF (0,1 ml), se enfrió a 0°C y se trató con CF₃TMS 0,5 M en THF (30 µl, 15 mmol) seguido de TBAF 0,05 M en THF (5 ml, 0,025 mmol). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) y H₂O (1 ml), se extrajo con EtOAc (6×), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando el éter de bis-TMS bruto.

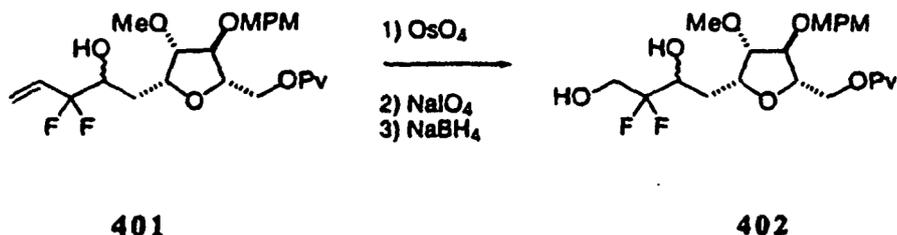
- 10 Este material se disolvió en THF (0,5 ml) y se trató con TBAF 1 M en THF que contenía clorhidrato de imidazol 0,5 M (8 µl, 8 µmol) a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se eluyó a través de una columna de SiO₂ (50% de EtOAc-hexanos a EtOAc) proporcionando el producto intermedio de diol.

Una mezcla de este producto y peryodinano de Dess-Martin (10 mg, 24 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con Et₂O (5 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó por CCF preparativa (50% de EtOAc-hexanos) proporcionando **B1942** (1,5 mg, 72% para las 5 etapas). HRMS (FAB): calc. para C₄₀H₅₃F₃O₁₁ + H 767,3516. Hallado: 767,3542

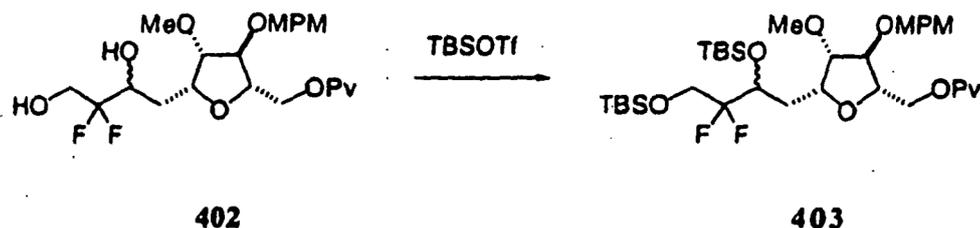
- 15 **Síntesis de B2070/B2073:**



- 20 **Alcohol 401** Una mezcla de NaIO₄, (375 mg, 1,74 mmol), **X400** (674 mg, 1,58 mmol), MeOH (16 ml) y H₂O (4 ml) se agitó a ta durante 1 h. Después de la dilución con H₂O, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (4x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el aldehído intermedio (570 mg), que se disolvió inmediatamente en DMF (15 ml). Se añadieron indio (275 mg, 2,4 mmol) y 3-bromo-3,3-difluoropropeno (240 µl, 2,4 mmol) y después de agitar a ta durante 17 h se añadieron H₂O y HCl 0,1 M. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% al 30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **401** como una mezcla 1:1 de isómeros C34 (605 mg, 81% para las 2 etapas).



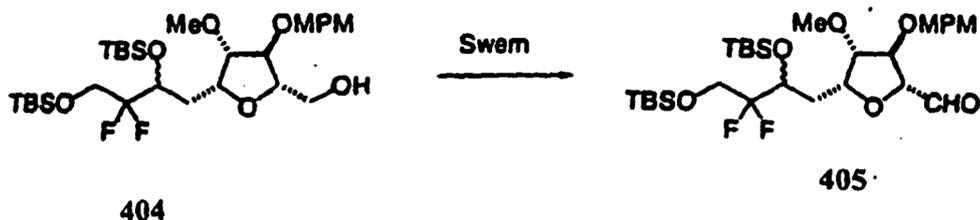
- 30 **Diol 402** Una mezcla de OsO₄ (1 cristal), alcohol 401 (605 mg, 1,28 mmol), *N*-óxido de 4-metil-morfolina (0,45 g, 3,84 mmol), acetona (30 ml) y H₂O (6 ml) se agitó a ta durante 29 h. Se añadieron OsO₄ adicional (3 cristales) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (0,1 g, 0,8 mmol) y después de 2 días se añadió Na₂S₂O₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (6x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El triol intermedio bruto se disolvió inmediatamente en 4:1: de MeOH:H₂O (25 ml) y se añadió NaIO₄ (0,41 g, 1,9 mmol). Después de agitar vigorosamente a ta durante 2 h, la mezcla se diluyó con H₂O, se extrajo con CH₂Cl₂ (3×) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron proporcionando el aldehído intermedio que se disolvió inmediatamente en 1:1 de EtOH-Et₂O (30 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió NaBH₄ (48 mg, 1,3 mmol) y después de 20 min la reacción se inactivó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (4×). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (50% de EtOAc-hexanos) proporcionando el diol **402** (485 mg, 80% durante 3 etapas).



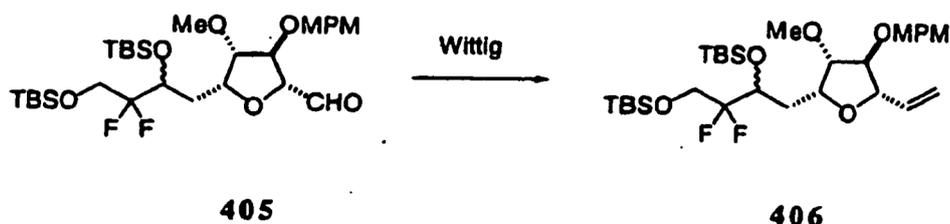
5 **Éter silílico 403** Se añadió gota a gota TBSOTf (2,3 ml, 10 mmol) a una mezcla del diol **402** (485 mg, 1,0 mmol), Et₃N (2,8 ml, 20 mmol) y CH₂Cl₂ (30 ml) a 0°C. Después de agitar durante 1 h a ta se añadió NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el éter silílico **403** (668 mg, 95%).



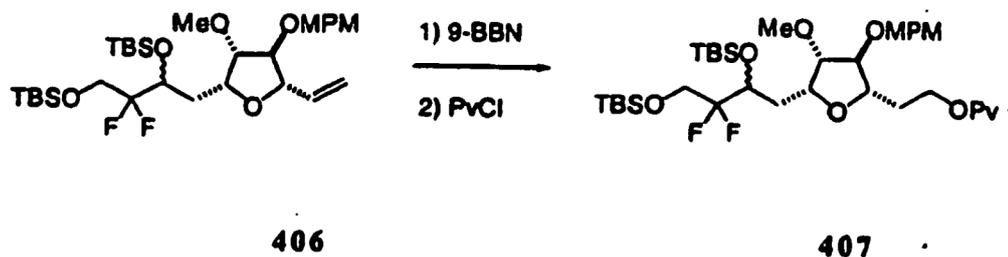
10 **Alcohol 404** Se añadió gota a gota LAH (1 M en THF, 2,8 ml, 2,8 mmol) a una solución del éter silílico **403** (668 mg, 0,948 mmol) en Et₂O (60 ml) a 0°C. Después de 15 min se añadieron cuidadosamente H₂O y NaOH 1 M. La mezcla se agitó a ta durante 20 min, se filtró a través de lana de vidrio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **404** (500 mg, 85%).



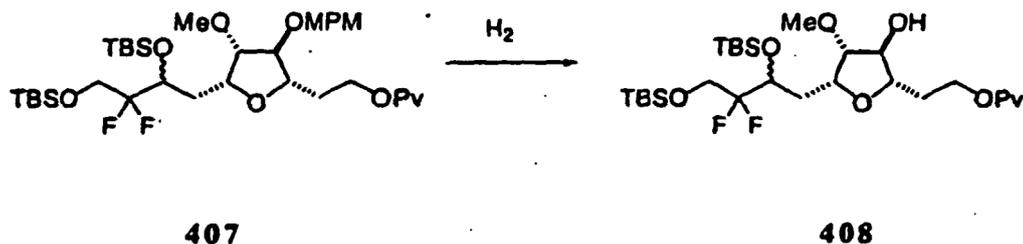
15 **Aldehído 405** Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (210 µl, 2,42 mmol) a una solución de DMSO (345 µl, 4,84 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a -78°C. Después de 1 h se añadió una solución del alcohol **404** (500 mg, 0,806 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Después de 40 min se añadió Et₃N (1,0 ml, 7,2 mmol). Después de agitar a -78°C durante 10 min, la mezcla de reacción se calentó hasta 0°C y se agitó durante 10 min adicionales. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (30% de EtOAc-hexanos) proporcionó el aldehído **405** (486 mg, 98%) que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.



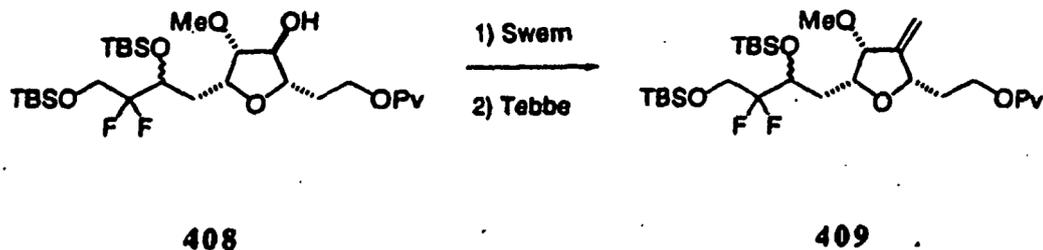
20 **Alqueno 406** Se añadió gota a gota *n*-BuLi (1,63 M, 860 µl, 1,4 mmol) a una solución de CH₃PPh₃Br (500 mg, 1,4 mmol) en THF (15 ml) y DMSO (6 ml) a 0°C. Después de 1 h se añadió una solución del aldehído **405** (486 mg) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 30 min. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado, la mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos combinados se lavaron sucesivamente con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alqueno **406** (450 mg, 93%).



Éster 407 Se añadió gota a gota 9-BBN (0,5 M en THF, 9,0 ml, 4,5 mmol) a una solución del alqueno **406** (0,460 g, 0,746 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. Después de calentarse hasta ta, la mezcla se agitó durante 3 h y se añadieron dos porciones adicionales de 9-BBN (0,5 M en THF, 3,0 ml, 1,5 mmol) a intervalos de 30 min. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0°C, tras lo cual se añadieron cuidadosamente THF (10 ml), H₂O (10 ml) y NaBO₃·4 H₂O (1,72 g, 11,3 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 1,5 h y se añadió NaBO₃·4 H₂O adicional (1,0 g, 6,5 mmol). Después de 2 h la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3×). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% al 30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol intermedio (509 mg) que se disolvió inmediatamente en CH₂Cl₂ (10 ml) y se trató con piridina (600 µl, 7,5 mmol) y PvCl (275 µl, 2,2 mmol). Después de 6 h se añadió NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% al 30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el éster **407** (423 mg, 79% para las 2 etapas).

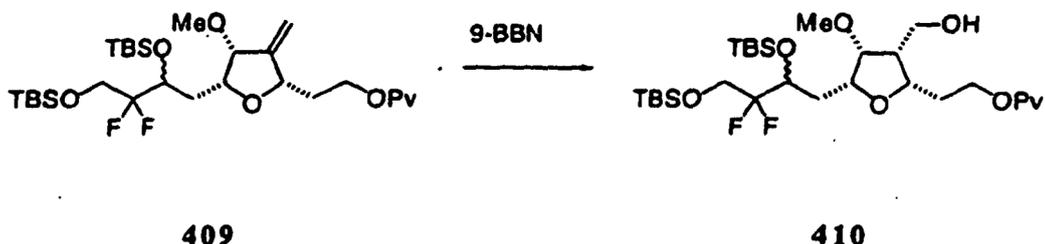


Alcohol 408 Una mezcla del éster **407** (11 mg, 0,015 mmol) y Pd(OH)₂/C (10 mg) en EtOAc (500 µl) se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de H₂ a ta durante 6 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **408** (9,4 mg, cuant).

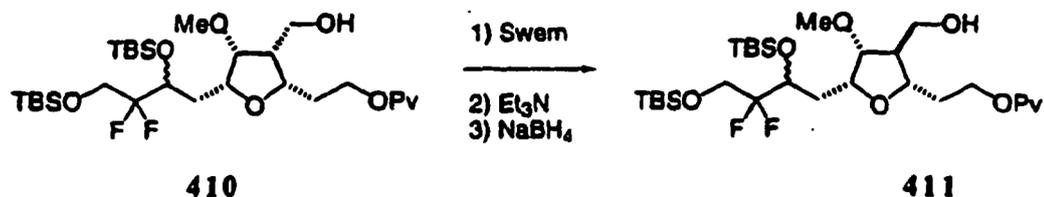


Alqueno 409 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (7 µl, 0,075 mmol) a una solución de DMSO (11 µl, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a -78°C bajo N₂. Después de 40 min se añadió una solución del alcohol **408** (15,2 mg, 0,025 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y la reacción se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió Et₃N (31 µl, 0,22 mmol) y después de agitar durante 10 min la mezcla se calentó hasta 0°C. Después de 10 min la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×). Los extractos combinados se lavaron sucesivamente con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Después de la cromatografía ultrarrápida (30% de EtOAc-hexanos), la cetona intermedia (13 mg) se disolvió inmediatamente en THF (500 µl) y se trató con reactivo de Tebbe (~0,65 M en tolueno, 62 µl, 0,040 mmol) a 0°C. Después de 1,5 h se añadió reactivo de Tebbe adicional (~0,65 M en tolueno, 62 µl, 0,040 mmol) y después de 10 min se añadieron cuidadosamente H₂O y luego salmuera. La mezcla se extrajo con EtOAc (3×) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (10% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alqueno

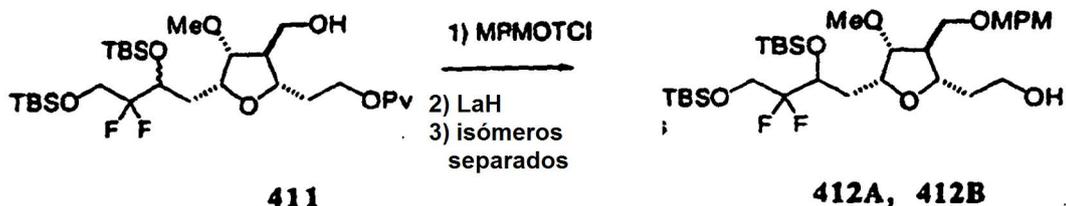
409 (11,9 mg, 80% para las 2 etapas).



Alcohol 410 Se añadió gota a gota 9-BBN (0,5 M en THF, 1,5 ml, 0,72 mmol) a una solución del alqueno **409** (0,144 g, 0,242 mmol) en THF (2 ml) a 0°C. Después de calentar hasta ta, la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0°C, tras lo cual se añadieron cuidadosamente THF (2 ml), H₂O (2 ml) y NaBO₃·4 H₂O (0,38 g, 2,4 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 4 h, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3×). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **410** (0,140 g, 94%).

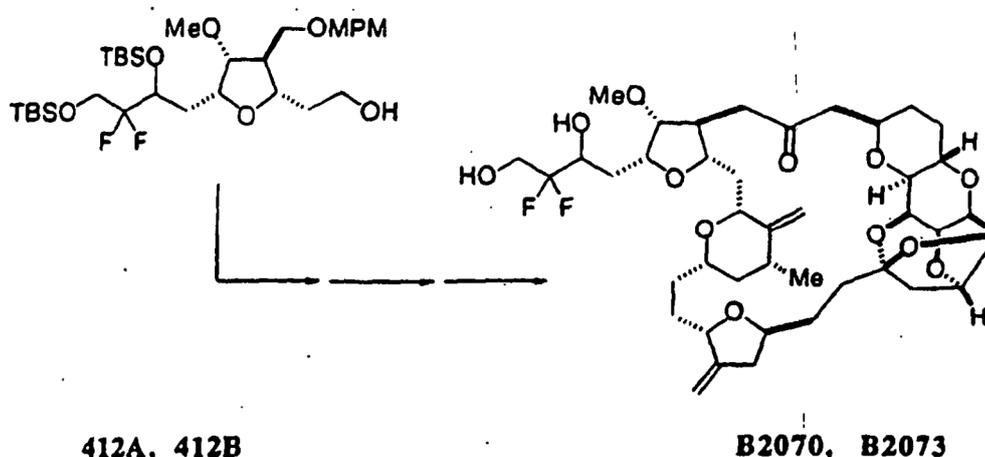


Alcohol 411 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (26 µl, 0,30 ml) a una solución de DMSO (43 µl, 0,60 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) a -78°C. Después de 1 h se añadió una solución del alcohol **410** (57 mg, 0,093 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). Después de 45 min se añadió Et₃N (125 µl 0,90 mmol). Después de agitar a -78°C durante 10 min, la mezcla de reacción se calentó hasta 0°C y se agitó durante 10 min adicionales. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (4 ml), se trató con Et₃N (400 µl) y se agitó a ta durante 15 h. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el aldehído intermedio (48 mg), que se disolvió inmediatamente en 1:1 de Et₂O-EtOH (4 ml), se enfrió a 0°C y se trató con NaBH₄ sólido (-4 mg, 0,09 mmol). Después de agitar durante 15 min se añadió cuidadosamente NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (20% al 30% de EtOAc-hexanos) proporcionando el alcohol **411** (45,6 mg, 80% para las 3 etapas).



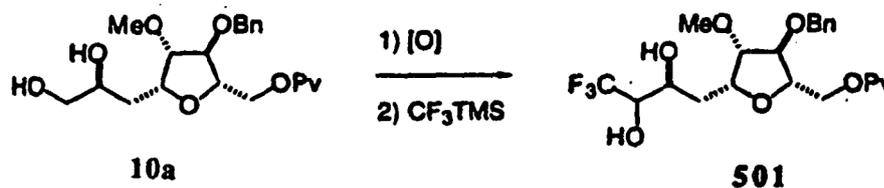
412A y 412B Se combinaron el alcohol **411** (120 mg, 0,196 mmol) y MPMOTCl (0,17 g, 0,59 mmol), se azeotropizaron en tolueno (3x) y se secaron a alto vacío durante 1 h. Se añadió CH₂Cl₂ (9 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota BF₃·OEt₂ (0,016 M en CH₂Cl₂, 125 µl, 0,002 mmol) y después de agitar durante 20 min la reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por CCF preparativa (20% de EtOAc-hexanos) proporcionando el éter de MPM intermedio que contuvo algunas impurezas que corrían próximas. Este material se disolvió inmediatamente en Et₂O (10 ml) y se trató con LAH (1 M en THF, 300 µl, 0,300 mmol) a 0°C. Después de 10 min se añadieron H₂O y NaOH 1 M, y después de agitar durante 10 min a ta la mezcla se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por CCF preparativa (35% de EtOAc-hexanos) proporcionando **412A** (49 mg, 39% para las 2 etapas) como un isómero C34 único y **412B** (46 mg, 36% para las 2 etapas) como una mezcla

~9:1 de isómeros C34.

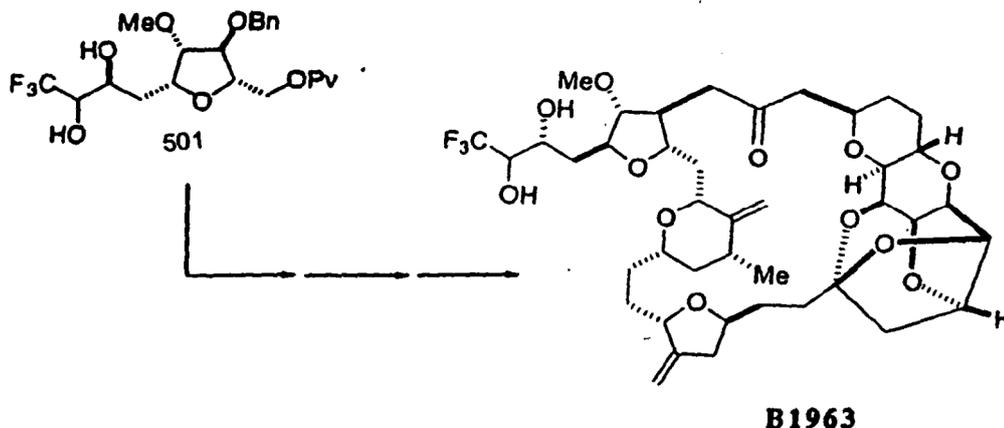


B2070 y **B2073**. De un modo similar al descrito en los Esquemas 4 y 6 para la síntesis de **B1794**, los productos intermedios **412A** y **412B** se convirtieron en **B2070** y **B2073**, respectivamente. Para **B2070**: HRMS (FAB): calc. para $C_{41}H_{58}F_2O_{12} + Na$ 803,3794. Hallado: 803,3801. Para **B2073**: HRMS (FAB): calc. para $C_{41}H_{58}F_2O_{12} + Na$ 803,3793. Hallado: 803,3781

Síntesis de B1963:

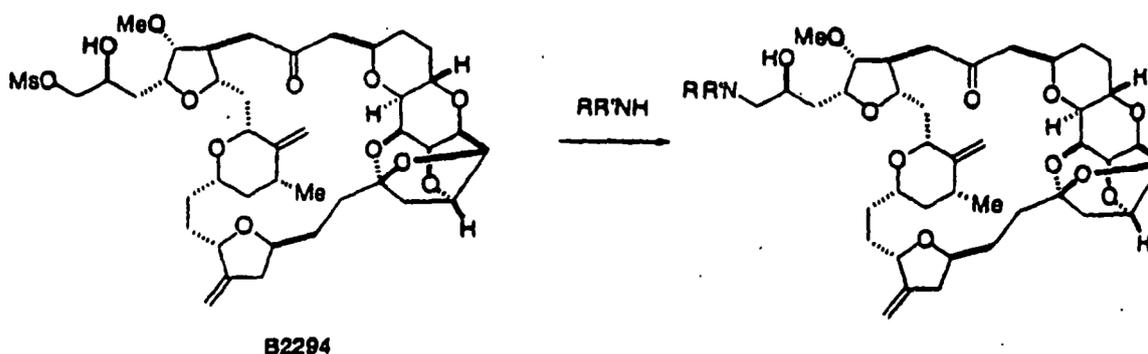


- Diol 501** (64) Se añadieron $NaHCO_3$ acuoso saturado (21 ml) y KBr (89 mg, 0,75 mmol) a una solución del diol **10a** (1,35 g, 3,4 mmol) en CH_2Cl_2 (34 ml). La mezcla se enfrió a $0^\circ C$ y se añadieron secuencialmente 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (0,05 M en CH_2Cl_2 , 7,45 ml, 0,37 mmol) y $NaOCl$ (0,07 M en H_2O , 5,6 ml, 0,39 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado, se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se disolvieron en THF (21 ml).
- Después de enfriarse hasta $0^\circ C$ se añadieron secuencialmente CF_3TEM (1,5 g, 10,5 mmol) y TBAF (0,1 M en THF, 680 μl , 0,068 mmol). Después de agitar durante 40 min se añadió TBAF adicional (1 M en THF, 8,3 ml, 8,3 mmol). Después de 30 min la reacción se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (30%, 40%, 50% de EtOAc-hexanos seguido de EtOAc) proporcionando una mezcla 2:1 de los dioles (553 mg, 35%). La separación por MPLC (1,5% de MeOH- CH_2Cl_2) dio el isómero **501** principal más polar (64) (340 mg, 22%) y el isómero secundario menos polar (152 mg, 10%).



B1963. De un modo similar al descrito en los Esquemas 4 y 6 para la síntesis de **B1794**, el producto intermedio **501** se convirtió en **B1963**.

Síntesis de B2320 y análogos relacionados



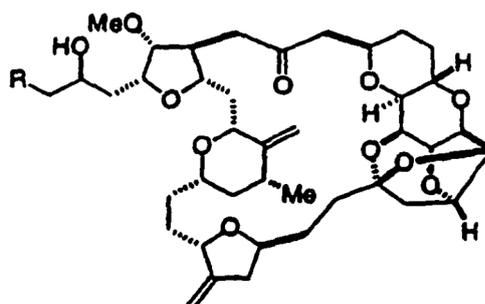
5

Estos compuestos se preparan tratando **B2294** con una amina apropiada en un disolvente tal como metanol durante un periodo de unas pocas horas a varios días. El progreso de la reacción puede monitorizarse por cromatografía en capa fina. Un procedimiento de tratamiento final estándar, muy conocido para aquellos expertos en la materia, proporciona los compuestos deseados. El siguiente procedimiento es para preparar ER803868: sin embargo, este procedimiento es general y puede usarse para preparar cualquier análogo deseado.

10

Síntesis de ER803868

A una solución de **B2294**, 1,2 mg, en metanol, 0,5 ml, se añadió morfolina, 0,012 ml. La mezcla se agitó durante 10 días con morfolina adicional, 0,012 ml, añadiéndose en los días 1, 2, 3, 4 y 8. La mezcla se purificó luego por cromatografía dando 1,4 mg del compuesto deseado.



15

B2320	R = N,N-dimetilamino
B2330	R = N-isopropilamino
B2336	R = N-metilamino
B2339	R = N-t-butilamino
B2417	R = N-2-hidroxi-etilamino
B2418	R = N-piperazinilo
B2489	R = N,N-bis-(2-hidroxi-etil)amino
B2490	R = N-1,3-dihidroxi-2-propilamino
B2491	R = N-bencilamino
ER803834	R = N-piperidinilo
ER803835	R = N-pirrolidinilo
ER803836	R = N-3-(R)-hidroxipirrolidinilo
ER803843	R = N-homopiperidinilo
ER803845	R = N-para-metoxibencilamino
ER803846	R = N-fenetilamino
ER803851	R = N-2-(S-hidroximetil)pirrolidinilo
ER803852	R = N-2-(R-hidroximetil)pirrolidinilo
ER803868	R = N-morfolinilo
ER803869	R = N-etilamino
ER803870	R = N-imidazoilo
ER803883	R = N,N-dietilamino
ER803884	R = N-para-clorobencilamino

D. Actividad farmacológica

Muchos de los fármacos individualmente desvelados se probaron para actividad *in vitro* e *in vivo* (véase la Tabla 1, más adelante). Los procedimientos de cribado incluyeron un ensayo de inhibición del crecimiento celular *in vivo* estándar usando células cancerosas de colon humano DLD-1 (número de acceso de ATCC CCL 221) en una forma de placa de microtitulación de 96 pocillos (Finlay, GJ. y col. *Analytical Biochemistry* 139:272-277, 1984), un ensayo de reversibilidad del bloque mitótico de U937 (número de acceso de ATCC CRL 1593) (descrito a continuación) y, en algunos casos, un ensayo de inhibición del crecimiento *in vivo* de xenoinjerto de tumor de melanoma humano LOX (véase la Tabla 1). También se examinó la estabilidad química a la degradación de esterasa.

10 Ensayo de reversibilidad del bloque mitótico de U937

Se añadieron células de linfoma histiocítico humano U937 a matraces de cultivo de tejido de 75 cm² como 2,5 x 10⁶ células en 22,5 ml de medio RPMI 1640 que contenía 10% de suero bovino fetal. Se dejó que las células se adaptaran al cultivo durante 36 h de incubación a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de CO₂. Cada fármaco de prueba se añadió luego a un matraz como 2,5 ml de 10x concentración final. Las concentraciones finales alcanzadas fueron 0,1-1000 nM, en incrementos semilogarítmicos, durante un total de 10 etapas de concentración que incluyeron un matraz de control libre de fármaco que recibió 2,5 ml de medio. Las células se incubaron con fármaco durante un periodo de pretratamiento de 12 h a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de CO₂.

El contenido se sacó de cada matraz y se centrifugó a 300 x g durante 10 min a temperatura ambiente, después de lo cual el medio que contenía fármaco se quitó del sedimento de células. Las células se resuspendieron en 25 ml de medio libre de fármaco caliente y se centrifugaron a 300 x g durante 10 min a temperatura ambiente. Después de quitarse el medio del sedimento de células, las células se resuspendieron en 35 ml de medio libre de fármaco caliente, se transfirieron a matraces nuevos y de cada matraz se sacó inmediatamente una muestra de 10 ml de células, se procesaron inmediatamente como se describe más adelante y se guardaron para el posterior análisis del ciclo celular (0 horas de lavado del fármaco).

La incubación de los 25 ml de células restantes continuó en medio libre de fármaco durante otras 10 h. De cada matraz se sacó una muestra de 10 ml de células, se procesó inmediatamente y se aguardó para el posterior análisis del ciclo celular (10 horas de lavado del fármaco) y a cada matraz de incubación se añadieron 10 ml de medio de sustitución fresco. La incubación de células en medio libre de fármaco continuó durante 5 días. En el día dos, de cada matraz se sacaron 20 ml de medio de células y se sustituyeron con 20 ml de medio fresco. La viabilidad de células se cuantificó después de 5 días mediante técnicas de exclusión con azul de tripano usando recuento del hemocitómetro.

Las células se procesaron para análisis del ciclo celular usando modificaciones del procedimiento publicado en la sección 1.11 del libro de consulta Becton Dickinson Immunocytometry Systems (Preparación de células completas fijadas en alcohol de suspensiones para análisis de ADN). Brevemente, cada muestra de 10 ml de células sacada de los matraces a 0 y 10 horas del lavado del fármaco se centrifugó por separado a 300 x g durante 10 min. Después de quitar el medio del sedimento de células, las células se resuspendieron en 3 ml de solución salina fría. Se añadieron lentamente siete mililitros de etanol frío al 100% con agitación con vórtex vigorosa. Las muestras de

células tratadas con etanol de los periodos de 0 horas y 10 horas del lavado de compuesto se almacenaron durante la noche a 4°C. Las células tratadas con etanol se centrifugaron a 300 x g durante 10 min, se quitó el etanol y las células se lavaron luego en 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS). Las células se resuspendieron en 0,5 ml de ribonucleasa A 0,2 mg/ml (Sigma nº R-5503) en PBS y se incubaron en un baño de agua a 37°C durante 30 min.

Las células se transfirieron a tubos de citometría de flujo apropiados y a cada tubo se añadieron 0,5 ml de yoduro de propidio 10 mg/ml (PI) (Sigma nº P4170) en PBS. Las células se incubaron con PI a temperatura ambiente en la oscuridad durante al menos 15 min antes del análisis con un citómetro de flujo (citómetro de flujo Becton Dickinson FACScan o equivalente). Las células deberán analizarse dentro de una hora y mantenerse en la oscuridad a 4°C hasta que estén listas. El análisis del ciclo celular se realizó en células de 0 horas y 10 horas usando medición de citometría de flujo de la intensidad de fluorescencia celular. La intensidad de la fluorescencia del yoduro de propidio para cada célula se midió en una escala de amplificación lineal con acontecimientos duplicados ignorados usando discriminación de doblete. Los resultados obtenidos de analizar 15.000 células se presentaron como un histograma con intensidad de fluorescencia creciente en el eje x y el número de células a un nivel de intensidad particular en el eje y.

La intensidad de la tinción con PI depende de la cantidad de ADN en la célula, por lo que es posible identificar células en diversas fases del ciclo celular tales como células que todavía no han sintetizado ADN desde la última mitosis (fase G₁), células que están en fases intermedias de la síntesis de ADN (fase S) y células que han duplicado su complemento de ADN y están listas para dividirse (fase G₂). Las células que se bloquean en la fase de mitosis del ciclo celular también tienen el doble de cantidad de ADN en comparación con las células de fase G₁. Si todas las células se bloquean en la mitosis, no hay células de fase G₁, pero si el bloqueo se elimina cuando se elimina el compuesto, las células completan la mitosis y reaparecen en la fase G₁. Por tanto, el número de células que así reaparecen en la fase G₁ o S es una medida del número de células que recientemente han completado la mitosis. Para cada muestra a 0 y 10 horas después de la eliminación del compuesto se cuantificó el porcentaje de células que completó la mitosis (como el número de células que reaparecen en la fase G₁) y se representó en función de la concentración inicial de compuesto usada durante el periodo de pretratamiento de 12 horas. En la misma gráfica se superpuso el porcentaje de células todavía viables 5 días después del lavado del fármaco. Puede determinarse una relación entre la concentración de compuesto requerida para bloquear completamente todas las células en la mitosis a 0 horas y la concentración requerida para mantener el bloqueo 10 horas después de la eliminación del compuesto. Esto se tomó como una medida de la reversibilidad de un compuesto, indicando relaciones próximas o iguales a uno compuestos antitumorales *in vivo* probablemente potentes (véase la Tabla 1, columnas 4-6).

Tabla 1

Datos de inhibición y reversibilidad <i>in vitro</i>					
Compuesto	DLD-1*		Bloqueo mitótico completo		Relación de reversibilidad
	Cl ₅₀ media, mn	SB	0 horas, nM**	10 horas, uM‡	
B1793	0,93	0,04	3	44	14,7
B1794	12,20	0,72			
B1918	1,27	0,12			
B1920	2,00	0,15			
B1921	24,00	1,15			
B1922	0,53	0,01	3	30	10,0
B1930	0,87	0,03			
B1933	0,79	0,16			
B1934	1,05	0,21	3	30	10,0
B1939	19,34	2,36	12	12	1,0
B1940	5,43	0,62	-		
B1942	0,60	0,03	3	30	10,0
B1963	0,56	0,04	3	20	6,7
B1973	1,15	0,24			
B1984	1,01	0,15			
B1987	1,82	0,21			
B1988	2,67	1,02			
B1990	1,30	0,06			
B1991	0,69	0,03			
B1992	0,86	0,07			
B1998	1,23	0,13			
B2003	1,21	0,12			
B2004	0,63	0,04			
B2008	2,63	0,63			
B2010	0,71	0,12			
B2011	1,81	0,52			

(cont.)

Datos de inhibición y reversibilidad <i>in vitro</i>					
Compuesto	DLD-1*		Bloqueo mitótico completo		Relación de reversibilidad
	Cl ₅₀ media, mn	SB	0 horas, nM**	10 horas, uM‡	
B2013	0,49	0,07	2	30	15,0
B2014	0,87	0,09			
B2015	2,78	0,23			
B2016	0,66	0,06			
B2019	0,82	0,07			
B2034	0,74	0,03			
B2035	0,76	0,09			
B2037	0,66	0,11			
B2039	0,91	0,08			
B2042	1,93	0,11	3	100	33,3
B2043	1,70	0,06			
B2070	0,64	0,09	3	30	10,0
B2073	0,89	0,15			
B2086	11,17	1,96			
B2088	1,23	0,12			
B2090	0,52	0,04	2	10	5,0
B2091	1,36	0,07	3	30	10,0
B2103	3,47	0,22			
B2136	5,23	1,04	3	3	1,0
B2294	0,80	0,01			
B2320	1,20	0,17	1	10	10,0
B2330	4,40	0,42	7	7	1,0
B2336	3,33	0,09	10	10	1,0
B1339	4,30	0,21	3	3	1,0
B2417	12,67	0,33	10	10	1,0
B2418	3,63	0,17	10	10	1,0
B2489	14,67	2,03	10	10	1,0
B2490	35,67	3,33	100	100	1,0
B2491	0,92	0,14	2	10	6,7
ER803834	0,47	0,08	1	10	10,0
ER803835	15,33	0,33	10	10	1,0
ER803836	1,97	0,12	3	10	3,3
ER803843	0,49	0,05	1	10	10,0
ER803845	1,50	0,20	3	10	3,3
ER803846	1,16	0,10	1	10	10,0
ER803851	3,33	0,26	3	3	1,0
ER803852	3,03	0,50	3	10	3,3
ER803868	0,43	0,03	3	10	3,3
ER803869	4,13	0,64	3	3	1,0
ER803970	1,27	0,12	3	30	10,0
ER803883	1,02	0,04	1	10	10,0
ER803884	0,59	0,03	1	10	10,0

* = inhibición del crecimiento celular *in vitro* ** = antes del lavado ‡ = después del lavado

E. Uso

- 5 Los compuestos desvelados tienen actividad farmacológica, que incluye actividad antitumoral y antimetabólica, como se demuestra en la sección D anterior. Ejemplos de tumores incluyen melanoma, fibrosarcoma, leucemia monocítica, carcinoma de colon, carcinoma de ovario, carcinoma de mama, osteosarcoma, carcinoma de próstata, carcinoma de pulmón y fibroblastos transformados por ras.

- 10 La invención muestra composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones también pueden incluir una combinación de compuestos desvelados, o una combinación de uno o más compuestos desvelados y otros agentes farmacéuticamente activos tales como un agente antitumoral, un agente inmunoestimulante, un interferón, una citocina, un agente anti-MDR o un agente antiangiogénico. Las composiciones pueden formularse para administración por vía oral, tópica, parenteral, intravenosa o intramuscular, o administración por inyección o inhalación. Las formulaciones también pueden prepararse para liberación controlada, incluyendo parches transdérmicos.

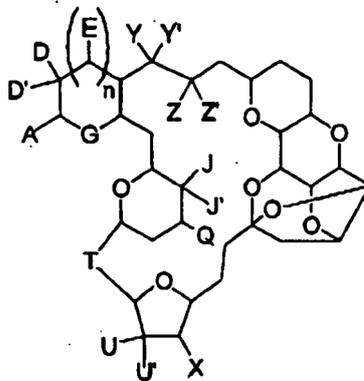
- 5 El uso de los compuestos desvelados para la preparación de un medicamento para inhibir el crecimiento tumoral en un paciente incluye la formulación de un medicamento que contiene una cantidad antitumoral eficaz de un compuesto o composición desvelado. Tal uso también contempla la preparación de un medicamento para uso en terapias de combinación que incluyen la coadministración de un compuesto de fórmula (I) antes, durante o después de la administración de otro agente farmacéuticamente activo. Los procedimientos de administración pueden ser iguales o diferentes. La inhibición del crecimiento tumoral incluye un crecimiento de la célula o tejido expuesto al compuesto de prueba que es al menos el 20% inferior, y preferentemente el 30%, el 50% o el 75% inferior al crecimiento del control (ausencia de inhibidor conocido o compuesto de prueba).

Otras realizaciones

- 10 Las características esenciales de la invención pueden percibirse fácilmente a partir de la descripción anterior y las siguientes reivindicaciones.

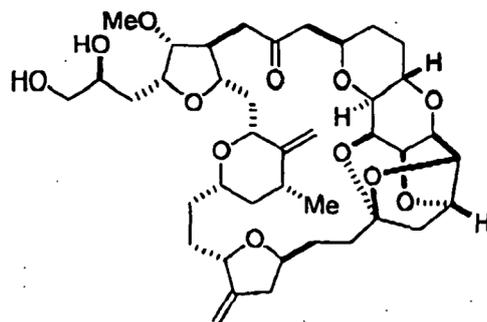
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:

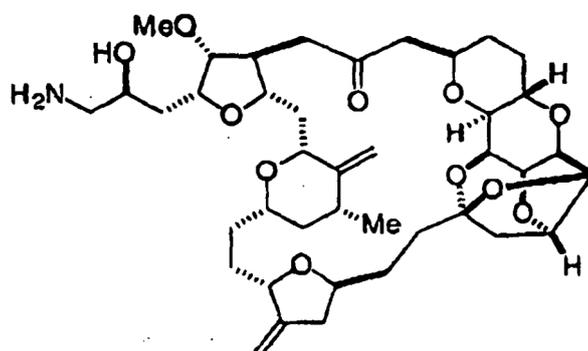


- 5 en la que A es un esqueleto de hidrocarburo C₁₋₆ saturado o C₂₋₆ insaturado, estando dicho esqueleto sin sustituir o teniendo entre 1 y 10 sustituyentes, ambos inclusive, seleccionados independientemente de ciano, halógeno, azido, oxo y Q₁;
- cada Q₁ se selecciona independientemente de OR₁, SR₁, SO₂R₁, OSO₂R₁, NR₂R₁, NR₂(CO)R₁, NR₂(CO)(CO)R₁, NR₄(CO)NR₂R₁, NR₂(CO)OR₁, (CO)OR₁, O(CO)R₁, (CO)NR₂R₁ y O(CO)NR₂R₁;
- 10 cada uno de R₁, R₂ y R₄ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, haloarilo C₆₋₁₀, hidroxiarilo C₆₋₁₀, alcoxi C₁₋₃-arilo C₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, haloaril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-haloarilo C₆₋₁₀, (alcoxi C₁₋₃-aril C₆)-alquilo C₁₋₃, radical heterocíclico C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₂₋₉ y heteroaril C₂₋₉-alquilo C₁₋₆;
- 15 cada uno de D y D' se selecciona independientemente de R₃ y OR₃ en las que R₃ es H, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;
- n es 0 ó 1;
- E es R₅ o OR₅ en las que R₅ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ y aminoalquilo C₁₋₆;
- G es O;
- 20 cada uno de J y J' es independientemente H, alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; o J y J' tomados conjuntamente son =CH₂;
- Q es alquilo C₁₋₃;
- T es etileno o etenileno;
- 25 cada uno de U y U' es independientemente H, alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; o U y U' tomados conjuntamente son =CH₂;
- X es H o alcoxi C₁₋₆;
- cada uno de Y e Y' es independientemente H o alcoxi C₁₋₆; o Y e Y' tomados conjuntamente son =O;
- y
- 30 cada uno de Z y Z' es independientemente H o alcoxi C₁₋₆; o Z y Z' tomados conjuntamente son =O; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que cada uno de D y D' se selecciona independientemente de R₃, alcoxi C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A comprende un esqueleto de hidrocarburo C₁₋₆ saturado o C₂₋₆ insaturado, tendiendo dicho esqueleto al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halógeno, azido, oxo y Q₁;
- 35 cada Q₁ se selecciona independientemente de OR₁, SR₁, SO₂R₁, OSO₂R₁, NR₂R₁, NR₂(CO)R₁ y O(CO)NR₂R₁;
- n es 0;
- J y J' tomados conjuntamente son =CH₂;
- Q es metilo;
- T es etileno;
- 40 U y U' tomados conjuntamente son =CH₂;
- X es H;
- cada uno de Y e Y' es H; y
- Z y Z' tomados conjuntamente son =O;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A tiene al menos un

- sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, azido, halógeno y oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A comprende un esqueleto de hidrocarburo saturado que tiene al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino y azido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A tiene al menos dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, amino y azido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A tiene al menos dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo y amino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A tiene al menos un sustituyente hidroxilo y al menos un sustituyente amino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que A tiene al menos dos sustituyentes hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A comprende un esqueleto de hidrocarburo C₂₋₄; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A comprende un esqueleto de hidrocarburo C₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A tiene un (S)-hidroxilo en el átomo de carbono alfa con respecto al enlace A del átomo de carbono al anillo que contiene G; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A comprende un esqueleto de hidrocarburo C₁₋₆ saturado que tiene al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo y ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada Q₁ se selecciona independientemente de OR₁, SR₁, SO₂R₁, OSO₂R₁, NH(CO)R₁, NH(CO)(CO)R₁ y O(CO)NHR₁;
- 30 cada R₁ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆, haloarilo C₆, alcoxi C₁₋₃-arilo C₆, aril C₆-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-arilo C₆, haloaril C₆-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃- haloarilo C₆, (alcoxi C₁₋₃-aril C₆)-alquilo C₁₋₃, radical heterocíclico C₂₋₉, heteroarilo C₂₋₉ y heteroaril C₂₋₉-alquilo C₁₋₆;
- uno de D y D' es metilo o metoxi, y el otro es H;
- n es 0;
- J y J' tomados conjuntamente son =CH₂;
- 35 Q es metilo;
- T es etileno;
- U y U' tomados conjuntamente son =CH₂;
- X es H;
- 40 cada uno de Y e Y' es H; y
- Z y Z' tomados conjuntamente son =O;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. Un compuesto según la reivindicación 15, en el que Q₁ se selecciona independientemente de OR₁, SR₁, SO₂R₁ y OSO₂R₁ en las que cada R₁ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆, haloarilo C₆, alcoxi C₁₋₃-arilo C₆, aril C₆-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-arilo C₆, haloaril C₆-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-haloarilo C₆ y (alcoxi C₁₋₃-aril C₆)-alquilo C₁₋₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 17. Un compuesto de la siguiente estructura



18. Un compuesto de la siguiente estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.
20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición del crecimiento tumoral o cáncer.
- 10 21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer.
22. Un compuesto según la reivindicación 20 o la reivindicación 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el tumor o el cáncer es melanoma, fibrosarcoma, leucemia monocítica, carcinoma de colon, carcinoma de ovario, carcinoma de mama, osteosarcoma, carcinoma de próstata o carcinoma de pulmón.
- 15 23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el tumor o el cáncer es carcinoma de mama.
24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el tumor o el cáncer es carcinoma de pulmón.
25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el tumor o el cáncer es carcinoma de ovario.
- 20 26. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el tumor o el cáncer es carcinoma de próstata.
27. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de mitosis en una célula.
- 25 28. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para uso en la inhibición del crecimiento tumoral o cáncer.
29. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer.

30. Uso según la reivindicación 28 o la reivindicación 29, en el que el tumor o el cáncer es melanoma, fibrosarcoma, leucemia monocítica, carcinoma de colon, carcinoma de ovario, carcinoma de mama, osteosarcoma, carcinoma de próstata o carcinoma de pulmón.

31. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, en el que el tumor o el cáncer es carcinoma de mama.

5 32. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, en el que el tumor o el cáncer es carcinoma de pulmón.

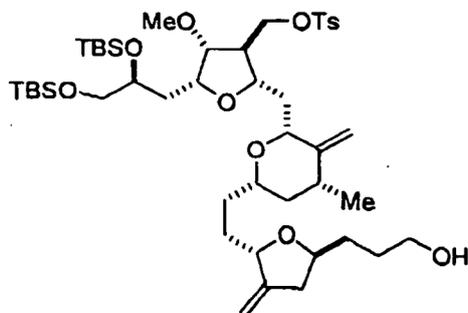
33. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, en el que el tumor o el cáncer es carcinoma de ovario.

34. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, en el que el tumor o el cáncer es carcinoma de próstata.

10 35. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para su uso en la inhibición de mitosis en una célula.

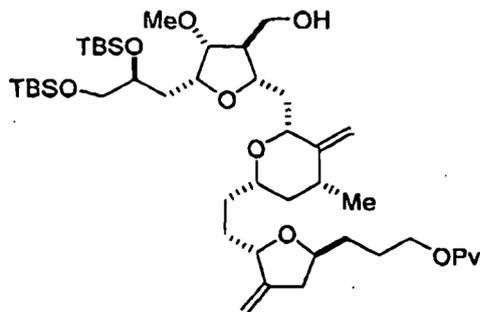
36. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

37. Un compuesto que tiene la fórmula:



15

38. Un compuesto que tiene la fórmula:



39. Un compuesto que tiene la fórmula:

