

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 942**

51 Int. Cl.:
C07D 309/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07765445 .7**
96 Fecha de presentación: **15.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2032551**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.03.2009**

54 Título: **COMPUESTOS ANTITUMORALES DE DIHIDROPIRAN-2-ONA.**

30 Prioridad:
16.06.2006 EP 06380173

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.01.2012

73 Titular/es:
PHARMA MAR, S.A.
POLÍGONO INDUSTRIAL LA MINA-NORTE AVDA.
DE LOS REYES 1
28770 COLMENAR VIEJO (MADRID), ES

72 Inventor/es:
MARTÍN LÓPEZ, M^a Jesús;
COELLO MOLINERO, Laura;
REYES BENÍTEZ, José Fernando;
RODRÍGUEZ VICENTE, Alberto;
GARRANZO GARCÍA-IBARROLA, María;
MURCIA PÉREZ, Carmen;
FRANCESCH SOLLOSO, Andrés;
SÁNCHEZ SANCHO, Francisco;
CUEVAS MARCHANTE, María del Carmen y
FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, Rogelio

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 371 942 T3

DESCRIPCIÓN

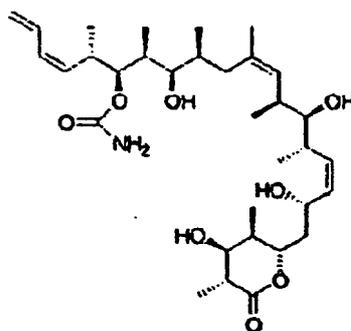
Compuestos antitumorales de dihidropiran-2-ona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos antitumorales, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como agentes antitumorales.

Antecedentes de la invención

En 1990, Gunasekera SP y col., comunicaron el aislamiento de una nueva lactona polihidroxiada, (+)-discodermólida, de la esponja de aguas profundas del Caribe *Discodermia dissoluta* (Gunasekera SP y col. J. Org. Chem. 1990, 55, 4912-4915 y J. Org. Chem. 1991, 56, 1346).



10

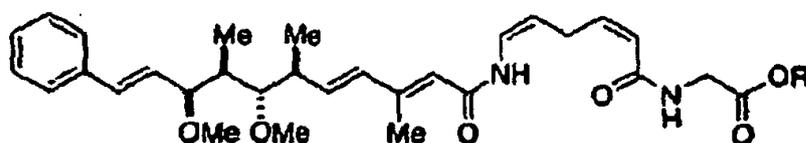
(+)-Discodermólida

Se ha descubierto que este compuesto es un potente agente antimetabólico (Hung DT y col. Chem. Biol. 1996, 3, 287-293 y ter Haar E y col. Biochemistry 1996, 35, 243-250), que posee un modo de acción similar al del paclitaxel, un agente anticanceroso clínicamente comprobado (Schiff PB y col. Nature 1979, 277, 665-667). Ambos productos naturales detienen el ciclo celular en la fase M, promueven la formulación de microtúbulos y tienen efectos inhibidores similares contra el carcinoma de cáncer de mama (CI₅₀ de 2,4 nM y 2,1 nM, respectivamente).

15

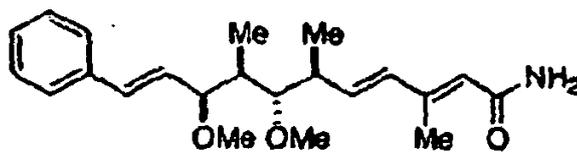
Por otro lado, se han aislado algunos dipéptidos lineales inusuales que contienen una funcionalidad N-acil enamida de una mixobacteria perteneciente al género *Chondromyces* (Kunze B y col. J. Antibiot. 1994, 47, 881-886 y Jansen R y col. J. Org. Chem. 1999, 1085-1089). Específicamente, estos compuestos son crocacinas A, B, C y D y son un grupo de inhibidores del transporte de electrones.

20



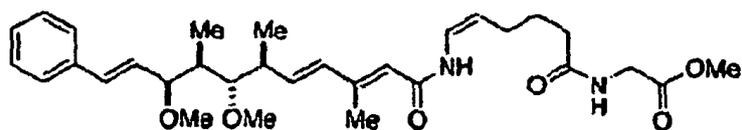
Crocacina A; R = Me

Crocacina B; R = H



25

Crocacina C



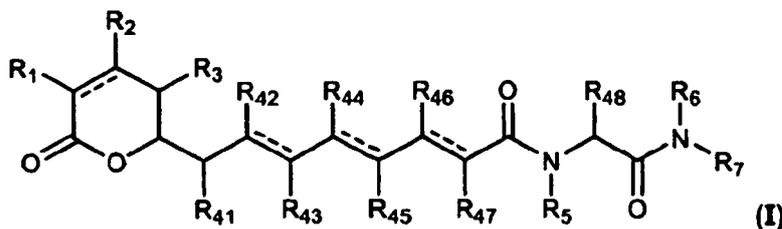
Crocacina D

5 Las crocacinas A-D inhiben moderadamente el crecimiento de algunas bacterias Grampositivas y son potentes inhibidores de cultivos de células animales y de diversas levaduras y hongos. La más activa es la crocacin D que mostró una CIM (concentración inhibitoria mínima) de 1,4 ng/ml contra el hongo *Saccharomyces cerevisiae* y una fuerte toxicidad (CI₅₀ de 0,06 mg/l) contra cultivos celulares de fibroblastos de ratón L929.

10 El cáncer es una causa principal de muerte en animales y en seres humanos. Se han realizado enormes esfuerzos que aún continúan realizándose con objeto de obtener un agente antitumoral activo e inocuo para administrar a pacientes que padecen un cáncer. El problema a resolver por la presente invención es proporcionar compuestos que sean útiles en el tratamiento del cáncer.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros o estereoisómeros de los mismos



15 en la que

R₁ se selecciona entre hidrógeno, OR_a, OCOR_a, OCOOR_a, NR_aR_b, NR_aCOR_b y NR_aC(NR_a)NR_aR_b;

cada R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir;

20 cada R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₇ y R₄₈ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir;

cada R₅, R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, COR_a, COOR_a, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, o R₅ y R₄₈ junto con el átomo de N y átomo de C correspondientes a los que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir;

25 cada R_a y R_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; y

cada línea de puntos representa un enlace adicional opcional.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I o sales, tautómeros o estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables para su uso como un medicamento, en particular como un medicamento para el tratamiento del cáncer.

35 En un aspecto adicional, la presente invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula I o sales, tautómeros o estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables en el tratamiento del cáncer o en la preparación de un medicamento, preferentemente para el tratamiento del cáncer. Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos para su uso en estos procedimientos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o sales, tautómeros o estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere al aislamiento de los compuestos de fórmula I de un porífero de la familia Raspailiidae, género *Lithoplocamia*, especie *lithistoides*, al proceso para obtenerlos y a la formación de derivados de estos compuestos.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

5 La presente invención se refiere compuestos de la fórmula general I como se ha definido anteriormente.

En estos compuestos, los sustituyentes pueden seleccionarse de acuerdo con la siguiente guía:

10 Los grupos alquilo pueden ser ramificados o no ramificados y tienen preferentemente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Una clase más preferida de grupos alquilo tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Son grupos alquilo incluso más preferidos los que tienen 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Se prefieren particularmente los grupos alquilo metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo *tert*-butilo, *sec*-butilo e isobutilo en los compuestos de la presente invención. Otra clase preferida de grupos alquilo tiene de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 ó 9 átomos de carbono. Los grupos alquilo más preferidos de esta clase son heptilo, octilo y nonilo.

15 Lo grupos alqueno y alquilo preferidos en los compuestos de la presente invención pueden ser ramificados o no ramificados, tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Una clase más preferidas de grupos alqueno y alquino tiene de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Incluso se prefieren más grupos alqueno y alquino que tengan 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Otra clase preferida de grupos alqueno y alquino tiene de 4 a aproximadamente 10 átomos de carbono, aún más preferentemente de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 ó 9 átomos de carbono.

20 Los grupos arilo adecuados en los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de un sólo anillo y de anillos múltiples, incluyendo compuestos de anillo múltiple que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos condensados o separados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono en el anillo. Preferentemente, los grupos arilo contienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. Los grupos arilo especialmente preferidos incluyen fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, bifenilo sustituido o sin sustituir, fenantrilo sustituido o sin sustituir y antrilo sustituido o sin sustituir.

25 Los grupos heterocíclicos adecuados incluyen grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen de 1 a 3 anillos condensados o separados y de 5 a aproximadamente 18 átomos en el anillo. Preferentemente, grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos contienen de 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo. Los grupos heteroaromáticos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, coumarinilo, incluyendo 8-coumarinilo, quinolilo incluyendo 8-quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, piridazinilo, triazinilo, cinnolinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridilo.

30 Los grupos heteroalíclicos en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopirano, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiainilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptilo, 3H-indolilo y quinolizino.

35 Los grupos mencionados anteriormente pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados, tales como OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR') NR'R', CN, halógeno, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, COalquilo, CO₂H, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir. Cuando dichos grupos están sustituidos en sí mismos, los sustituyentes pueden elegirse entre la siguiente lista.

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

Los grupos protectores adecuados para OH se conocen bien por el experto en la materia. Una revisión general de grupos protectores en química orgánica se proporciona por Wuts, PGM y Greene TW en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4ª Ed. Wiley-Interscience, y por Kocienski PJ en *Protecting Groups*, 3ª Ed. Georg Thieme Verlag. Estas referencias proporcionan secciones sobre grupos protectores para OH. Todas estas referencias se incorporan por referencia en su integridad. Los ejemplos de dichos OH protegidos incluyen éteres, éteres de sililo, ésteres, sulfonatos, sulfenatos y sulfinatos, carbonatos y carbamatos. En el caso de éteres del grupo protector para el OH pueden seleccionarse entre metilo, metoximetilo, metiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, p-

metoxibenciloximetilo, [(3,4-dimetoxibenzil)oxi]metilo, p-nitrobenciloximetilo, o-nitrobenciloximetilo, [(R)-1-(2-nitrofenil)etoxi]metilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, [(p-fenilfenil)oxi]metilo, t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-cianoetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, mentoximetilo, o-bis(2-acetoxietoxi)metilo, tetrahidropirano, fluorotetrahidropirano, 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopirano, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(4-clorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 2-hidroxietilo, 2-bromoetilo, 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 1-metil-1-fenoxietilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1-dianisil-2,2,2-tricloroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilisopropilo, 1-(2-cianoetoxi)etilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(benciltio)etilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butilo, ciclohexilo, 1-metil-1'-ciclopropilmetilo, alilo, prenilo, cinnamilo, 2-fenalilo, propargilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, pentadienilnitrobencilo, pentadienilnitropiperonilo, halobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 2,6-difluorobencilo, p-cianobencilo, fluoruro de bencilo, 4-fluorosalcoxibencilo, trimetilsililxililo, p-fenilbencilo, 2-fenil-2-propilo, p-acilaminobencilo, p-azidobencilo, 4-azido-3-clorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, p-(metilsulfenil)bencilo, p-siletanilbencilo, 4-acetoxibencilo, 4-(2-trimetilsilil)etoximatoxibencilo, 2-naftilmetilo, 2-picolilo, 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, 2-quinolinilmetilo, 6-metoxi-2-(4-metilfenil-4-quinolinametil), 1-pirenilmetilo, difenilmetilo, 4-metoxidifenilmetilo, 4-fenildifenilmetilo, p,p'-dinitrobenzohidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, tris(4-t-butilfenil)metilo, a-naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levuliniloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 4,4'-dimetoxi-3'-[N-(imidazolilmetil)]trilito, 4,4'-dimetoxi-3'-[N-(imidazoliletil)carbamoil]trilito, bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4-(17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetil)-4,4"-dimetoxitritilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-feniltioxanthilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditolan-2-ilo y 4,5-bis(etoxicarbonil)-[1,3]-dioxolan-2-ilo, S,S-dióxido de benzoisotiazolilo. En el caso de éteres de sililo, el grupo protector para el OH puede seleccionarse entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, -butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, di-t-butilmetsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmtoxissililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetsililo, (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-butilmtoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxane-1-ilo y sililo fluoroso. En el caso de ésteres, el grupo protector para el OH puede seleccionarse entre formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, tricloroacetamidato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmtoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, fenilacetato, difenilacetato, 3-fenilpropionato, propanoilo de tipo cadena bisfluorosa, 4-pentenoato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenoditio)pentanoato, 5[3-bis(4-metoxifenil)hidroximetilfenoxi]levulinato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, 4-bromobenzoato, 2,5-difluorobenzoato, p-nitrobenzoato, picolinato, nicotinato, 2-(azidometil)benzoato, 4-azidobutirato, (2-azidometil)fenilacetato, 2-(((trilitio)oxi)metil)benzoato, 2-(((4-metoxitritilio)oxi)metil)benzoato, 2-[[metil(trilitio)amino]metil]benzoato, 2-[[[(4-metoxitritilio)metilamino]metil]benzoato, 2-(aliloxi)fenilacetato, 2-(preniloximetil)benzoato, 6-(levuliniloximetil)-3-metoxi-2-nitrobenzoato, 6-(levuliniloximetil)-3-metoxi-4-nitrobenzoato, 4-benciloxibutirato, 4-trialquilsililoxibutirato, 4-acetoxi-2,2-dimetilbutirato, 2,2-dimetil-4-pentenoato, 2-yodobenzoato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 4-(metiltiometo)butirato, 2-(metiltiometo)benzoato, 2-(cloroacetoximetil)benzoato, 2-[(2-cloroacetoxi)etil]benzoato, 2-[2-(benciloxi)etil]benzoato, 2-[2-(4-metoxibenciloxi)etil]benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato, o-(metoxicarbonil)benzoato, a-naftoato, nitrato, N,N,N,N-tetrametilfosforodiamidato de alquilo y 2-clorobenzoato. En el caso de sulfonatos, sulfenatos y sulfatos, el grupo protector para el OH puede seleccionarse entre sulfato, alisulfonato, metanosulfonato, bencilsulfonato, tosilato, 2-[(4-nitrofenil)etil]sulfonato, 2-trifluorometilbencenosulfonato, 4-monometoxitritilsulfenato, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, 2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-ona-1-sulfinato, borato y dimetilfosfotiolilo. En el caso de carbonatos el grupo protector para el OH puede seleccionarse entre carbonato de metilo, carbonato de metoximetilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo, carbonato de etilo, carbonato de bromoetilo, carbonato de 2-(metiltiometo)etilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo, carbonato de 2-[dimetil(2-naftilmetil)silil]etilo, carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo, carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo, cis-[4-[[metoxitritil]sulfenil]oxi]tetrahidrofuran-3-il]oxicarbonato, carbonato de isobutilo, carbonato de t-butilo, carbonato de vinilo, carbonato de alilo, carbonato de cinnamilo, carbonato de propargilo, carbonato de p-clorofenilo, carbonato de p-nitrofenilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, carbonato de 6-bromo-7-hidroxicoumarin-4-ilmetilo, carbonato de bencilo, carbonato de o-nitrobencilo, carbonato de p-nitrobencilo, carbonato de p-metoxibencilo, carbonato de 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de antraquinon-2-ilmetilo, carbonato 2-dansiletilo, carbonato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbonato de 2-(2,4-dinitrofenil)etilo, carbonato de 2-(2-nitrofenil)propilo, 2-(3,4-metilenodioxi-6-nitrofenil)propilcarbonato de alquilo, carbonato de 2-ciano-1-feniletilo, carbonato de 2-(2-piridil)amino-1-feniletilo, carbonato de 2-[N-metil-N-(2-piridil)]amino-1-feniletilo, carbonato de fenacilo, carbonato de 3',5'-dimetoxibenzoina, ditiocarbonato de metilo y tiocarbonato de S-bencilo. Y en el caso de carbamatos, el grupo protector para el OH puede seleccionarse entre dimetiltiocarbamato, N-fenilcarbamato, N-metil-N-(o-nitrofenil)carbamato. La mención de estos grupos no debe interpretarse como una limitación al alcance de la invención, puesto que se han mencionado como una mera ilustración de grupos protectores para OH, además

grupos protectores adicionales que tienen dicha función pueden conocerse por el experto en la materia y debe entenderse que también están abarcados por la presente invención.

5 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables", se refiere a cualquier sal, éster, solvato e hidrato farmacéuticamente aceptable que, después de la administración al paciente es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se ha descrito en el presente documento. Sin embargo, debe apreciarse que las sales que no son farmacéuticamente aceptables también quedan dentro del alcance de la invención puesto que pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales puede realizarse por procedimientos conocidos en la técnica.

10 Por ejemplo, se sintetizan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos proporcionados en el presente documento a partir del compuesto precursor, que contiene un resto ácido o básico, por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua, en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales minerales de adición de ácidos, tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales orgánicas de adición de ácidos, tales como, por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de las sales de adición alcalinas incluyen sales orgánicas, tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio y amonio, y sales alcalinas orgánicas, tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenotanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicos.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina, así como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos) y se pretende que ambas formas cristalinas estén dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación se conocen de forma general en la técnica.

25 Se pretende que cualquier compuesto mencionado en el presente documento represente dicho compuesto específico, así como ciertas variaciones o formas. En particular, compuestos mencionados en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existen en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos mencionados en el presente documento y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención. Por lo tanto, cualquier compuesto dado mencionado en el presente documento se pretende que represente uno cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de las mismas. En particular, los compuestos de la presente invención representados por la fórmula I descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros que dependen de su asimetría o diaestereoisómeros. También es posible estereoisomerismo entorno al doble enlace, por lo tanto, en algunos casos, la molécula puede existir como isómero (E) o isómero (Z). Si la molécula contiene muchos dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propio estereoisomerismo, que podría ser igual o diferente que el estereoisomerismo de los otros dobles enlaces de la molécula. Los isómeros simples y mezclas de isómeros entran dentro del alcance de la presente invención.

40 Además, compuestos mencionados en el presente documento pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros cis y trans), como tautómeros o como atropisómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno dos o más isómeros estructurales de un compuesto, que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Son pares tautoméricos comunes amina-imina, amida-imida, ceto-enol, lactama-lactima, etc. Además, cualquier compuesto mencionado en el presente documento se pretende que represente hidratos, solvatos y polimorfos, y mezclas de los mismos, cuando dichas formas existen en el medio. Además, compuestos mencionados en el presente documento pueden existir en formas marcadas isotópicamente. Todos los isómeros geométricos, tautómeros, atropisómeros, hidratos, solvatos, polimorfos y formas isotópicamente marcadas de los compuestos mencionados en el presente documento, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

50 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se califican con el término "aproximado". Se entiende que, tanto si el término "aproximado" se usa explícitamente como si no, cada cantidad dada en el presente documento pretende referirse al valor real dado, y también pretende referirse a la aproximación a dicho valor dado que podría deducirse de forma razonable basándose en la habilidad habitual en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

55 En los compuestos de la fórmula general I, el R_1 particularmente preferido es hidrógeno, OR_a y $OCOR_a$, en los que R_a se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir. El R_a particularmente preferido es hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir; e incluso se prefiere más hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo *tert*-butilo. Hidrógeno, OH y metoxi son los grupos R_1 más preferidos.

Los R_2 y R_3 particularmente preferidos son hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir. Los R_2 y R_3 más preferidos son hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir e incluso más preferidos son hidrógeno.

Los R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₇ y R₄₈ particularmente preferidos son hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir. Son R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₇ y R₄₈ más preferidos hidrógeno y alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir e incluso más preferido es hidrógeno, metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir y butilo sustituido o sin sustituir, incluyendo *terc*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir y *sec*-butilo sustituido o sin sustituir. Son sustituyentes preferidos de dichos grupos OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halógeno, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, COalquilo, COOH, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir. Cuando dichos grupos están en sí mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la siguiente lista. Son sustituyentes incluso más preferidos de los grupos mencionados anteriormente OH, SCH₃, SH, NH₂, NHC(=NH)NH₂, CONH₂, COOH, fenilo, *p*-, *m*- o *o*-hidroxifenilo, indolilo, incluyendo 1-, 2- y 3-indolilo e imidazolilo, incluyendo 4- y 5-imidazolilo. Los grupos R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₇ y R₄₈ más preferidos son hidrógeno, metilo, isopropilo, *terc*-butilo y bencilo. Específicamente, los R₄₂, R₄₄, R₄₅, R₄₆ y R₄₇ particularmente preferidos son hidrógeno. Los R₄₁ y R₄₃ particularmente preferidos son metilo. Y el R₄₈ particularmente preferido es isopropilo, *terc*-butilo o bencilo.

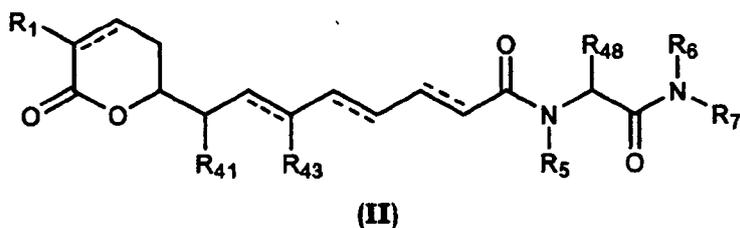
Los R₅ y R₆ particularmente preferidos son hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir. Los R₅ y R₆ más preferidos son hidrógeno y alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir; y son incluso más preferidos hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo *terc*-butilo. El más preferido es hidrógeno.

En otra realización de la invención, también se prefiere que R₅ y R₄₈, junto con el átomo de N y átomo de C correspondientes a los que están unidos formen un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir. Un grupo heterocíclico preferido es pirrolidinilo, incluyendo 1-, 2- y 3-pirrolidinilo.

Un R₇ particularmente preferido es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, y más preferentemente es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido y alqueno C₂-C₁₂ sustituido. Los alquilo sustituido y alqueno sustituido preferidos pueden presentar no solo uno, si no dos o más sustituyentes. Son grupos alquilo más preferidos aquellos que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 ó 9 átomos de carbono. Los grupos alquilo más preferidos son heptilo, octilo y nonilo. Por otro lado, son grupos alqueno más preferidos aquellos que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 ó 9 átomos de carbono. Los grupos alqueno más preferidos son octa-1,6-dienilo, octa-1,5-dienilo, octa-1,4-dienilo, octa-1,3-dienilo, nona-1,7-dienilo, nona-1,6-dienilo, nona-1,5-dienilo, nona-1,4-dienilo, nona-1,3-dienilo, hepta-1,5-dienilo, hepta-1,4-dienilo, hepta-1,3-dienilo. Son sustituyentes preferidos para dichos grupos alquilo o alqueno OR', =O SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halógeno, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, COalquilo, COOH, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir. Cuando dichos grupos están en sí mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la siguiente lista. Son sustituyentes preferidos para los grupos alquilo y grupos alqueno mencionados anteriormente, halógeno, OR', =O OCOR', OCONHR', OCON(R')₂ y OH protegido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona preferentemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y arilo sustituido o sin sustituir. Son sustituyentes incluso más preferidos para estos grupos alquilo y alqueno, halógeno, OR', =O, OCONHR', OCON(R')₂ y OH protegido, en los que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmethylsililo, di-*t*-butilmethylsililo, bis(*t*-butil)-1-pirenilmtoxosililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo, (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, *t*-butilmtoxifenilsililo, *t*-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxane-1-ilo y sililo fluoroso, y en el que cada uno de los grupos R' se selecciona más preferentemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sin sustituir y arilo sustituido o sin sustituir. Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONHFenilo y OH protegido, en el que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmethylsililo, di-*t*-butilmethylsililo, bis(*t*-butil)-1-pirenilmtoxosililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo, (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, *t*-butilmtoxifenilsililo, *t*-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo y sililo fluoroso, son los sustituyentes más preferidos para estos grupos alquilo y alqueno.

Se prefiere particularmente la presencia de uno o más enlaces adicionales en los lugares indicados con una línea de puntos. Se prefiere más la presencia de un enlace adicional en todos los lugares indicados con una línea de puntos. Además, la estereoquímica de cada doble enlace puede existir como (E) o (Z). Los isómeros simples y mezclas de los isómeros entran dentro del alcance de la presente invención.

Más particularmente, la invención proporciona compuestos de fórmula general II o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros o estereoisómeros de los mismos



en la que

- 5 R_1 se selecciona entre hidrógeno, OR_a , $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b , NR_aCOR_b y $NR_aC(NR_a)NR_aR_b$;
- cada R_{41} , R_{43} y R_{48} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir;
- cada R_5 , R_6 , y R_7 se selecciona independientemente entre hidrógeno, COR_a , $COOR_a$, alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir, o R_5 y R_{48} junto con el átomo de N y átomo de C correspondientes a los que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir;
- 10 cada R_a y R_b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; y
- 15 cada línea de puntos representa un enlace adicional opcional.

En los compuestos de fórmula general II, un R_1 particularmente preferido es hidrógeno, OR_a y $OCOR_a$, en los que R_a se seleccionan entre hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir. Un R_a particularmente preferido es hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir; y es incluso más preferido hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo *terc*-butilo. Los grupos R_1 más preferidos son hidrógeno, OH y metoxi.

- 20 Los R_{41} , R_{43} y R_{48} particularmente preferidos son hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir. Son R_{41} , R_{43} y R_{48} más preferidos hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir y es incluso más preferido hidrógeno, metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir y butilo sustituido o sin sustituir, incluyendo *terc*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir y *sec*-butilo sustituido o sin sustituir. Son sustituyentes preferidos de dichos grupos OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $N(R')_2$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , halógeno, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $OCONHR'$, $OCON(R')_2$, OH protegido, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, halógeno, COH, COalquilo, COOH, alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir. Cuando dichos grupos están en sí mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la siguiente lista. Son sustituyentes incluso más preferidos de los grupos mencionados anteriormente OH, SCH_3 , SH, NH_2 , $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, COOH, fenilo, p-, m- o o-hidroxifenilo, indolilo, incluyendo 1-, 2- y 3-indolilo e imidazolilo, incluyendo 4- y 5-imidazolilo. Los grupos R_{41} , R_{43} y R_{48} más preferidos son hidrógeno, metilo, isopropilo, *terc*-butilo y bencilo. Específicamente, los R_{41} y R_{43} particularmente preferidos son metilo y el R_{48} particularmente preferido es isopropilo, *terc*-butilo o bencilo.
- 35

Los R_5 y R_6 particularmente preferidos son hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir. Son R_5 y R_6 más preferidos hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir; y son incluso más preferidos hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo *terc*-butilo. El más preferido es hidrógeno.

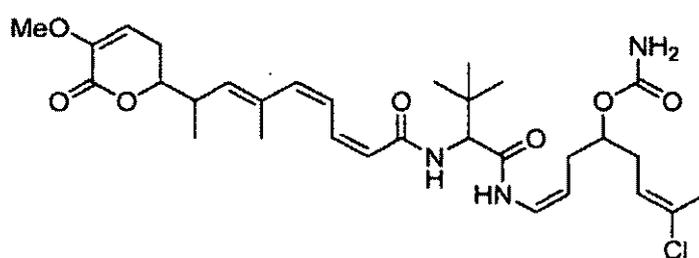
- 40 En otra realización de la invención, también se prefiere que R_5 y R_{48} junto con el átomo de N y átomo de C correspondientes a los que están unidos formen un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir. Un grupo heterocíclico preferido es pirrolidinilo, incluyendo 1-, 2- y 3-pirrolidinilo.

- 45 Un R_7 particularmente preferido es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir y alquenilo C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir y más preferentemente es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido y alquenilo C_2-C_{12} sustituido. Son grupos alquilo más preferidos aquellos que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 ó 9 átomos de carbono. Los grupos alquilo más preferidos son heptilo, octilo y nonilo. Por otro

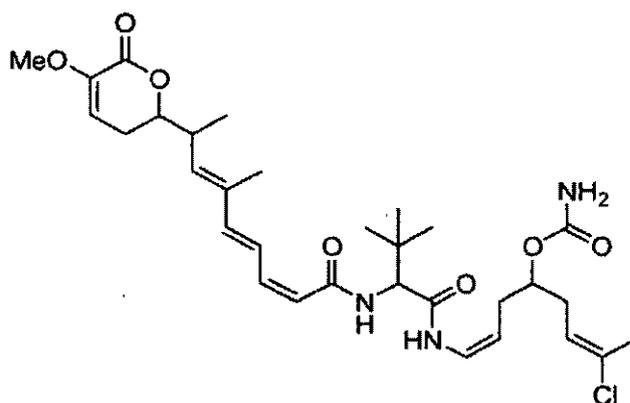
lado, son grupos alquenoilo más preferidos aquellos que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 ó 9 átomos de carbono. Los grupos alquenoilo más preferidos son octa-1,6-dienoilo, octa-1,5-dienoilo, octa-1,4-dienoilo, octa-1,3-dienoilo, nona-1,7-dienoilo, nona-1,6-dienoilo, nona-1,5-dienoilo, nona-1,4-dienoilo, nona-1,3-dienoilo, hepta-1,5-dienoilo, hepta-1,4-dienoilo, hepta-1,3-dienoilo. Son sustituyentes preferidos para dichos grupos alquilo y alquenoilo, OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halógeno, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, COalquilo, COOH, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenoilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir. Cuando dichos grupos están en sí mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la siguiente lista. Son sustituyentes más preferidos para los grupos alquilo y alquenoilo mencionados anteriormente, halógeno, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCON(R')₂ y OH protegido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona preferentemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenoilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y arilo sustituido o sin sustituir. Son sustituyentes incluso más preferidos para estos grupos alquilo y alquenoilo, halógeno, OR', =O, OCONHR', OCON(R')₂ y OH protegido, en el que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, di-t-butilmetsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxiestiril)dimetilsililo, (2-hidroxiestiril)diisopropilsililo, t-butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo y sililo fluoroso, y en el que cada uno de los grupos R' se selecciona más preferentemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sin sustituir y arilo sustituido o sin sustituir. Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONHFenilo y OH protegido, en el que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, di-t-butilmetsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxiestiril)dimetilsililo, (2-hidroxiestiril)diisopropilsililo, t-butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo y sililo fluoroso, son los sustituyentes más preferidos para estos grupos alquilo y alquenoilo.

Se prefiere particularmente la presencia de uno o más enlaces adicionales en los lugares indicados con una línea de puntos. Se prefiere más la presencia de un enlace adicional en todos los lugares indicados con una línea de puntos. Además, la estereoquímica de cada doble enlace puede existir como (E) o (Z). Los isómeros sencillos y mezclas de los mismos entran dentro del alcance de la presente invención.

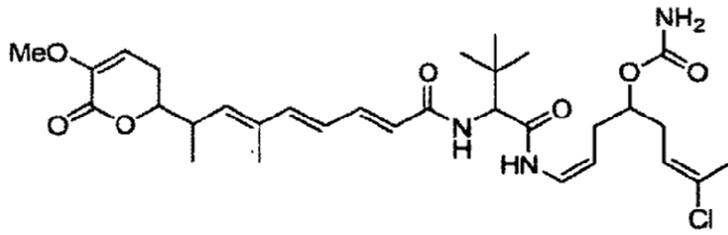
Son compuestos particularmente preferidos de la presente invención los siguientes:



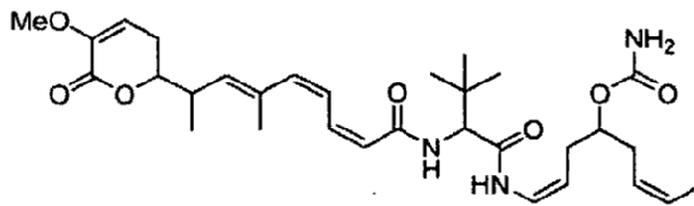
Compuesto 1



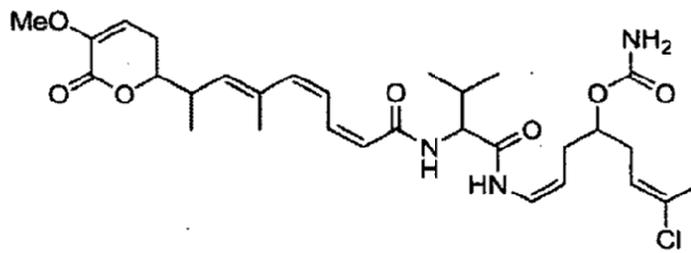
Compuesto 2



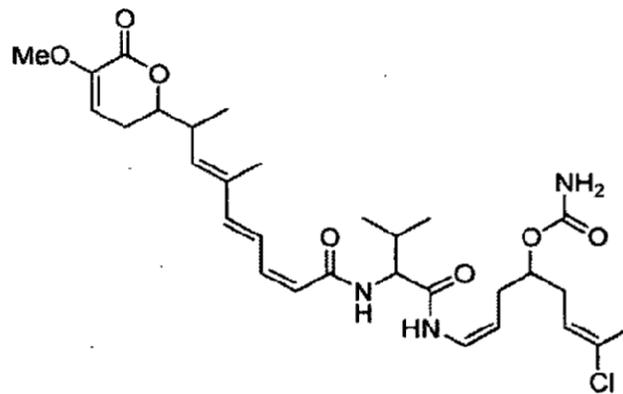
Compuesto 3



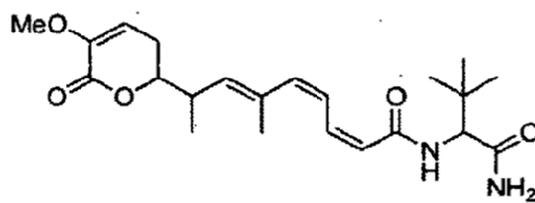
Compuesto 4



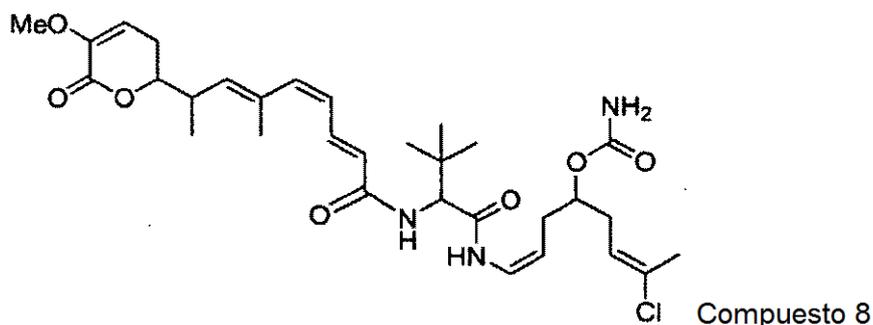
Compuesto 5



Compuesto 6



Compuesto 7



Los compuestos 1-8 se aislaron de un porífero, de la familia Raspailiidae, género *Lithoplocamia*, especie *lithistoides*.

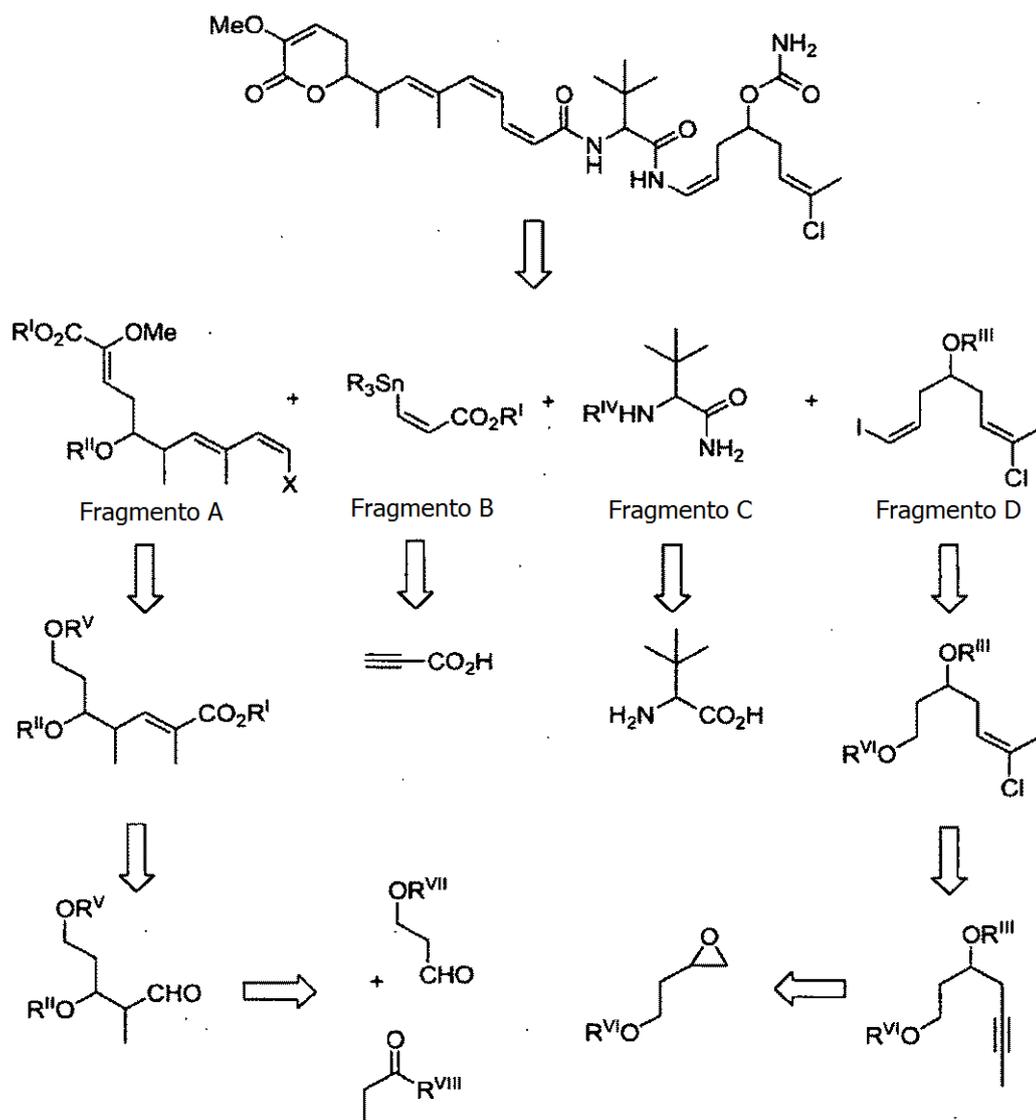
En el "Instituto de Ciencias del Mar y Limnología" de la Universidad Nacional Autónoma de Méjico en Mazatlán, en Méjico, se depositó una muestra de *Lithoplocamia lithistoides* con el código de referencia LEB-ICML-UNAM-11-2004. Esta esponja se recogió a mano usando equipo de buceo en Madagascar (S 17° 06,071' / E 49° 51,385') a una profundidad que variaba entre 6 y 20 m y su descripción es la siguiente:

Familia Raspailiidae: Raspailiidae Hentschel, 1923 son esponjas con formas de crecimiento incrustante, masiva, lobulada, en forma de abanico o ramificada, normalmente con una superficie muy hispida. Típicamente presentan un esqueleto ectosomal especializado que consta de cepillos de pequeños estiletes finos (Hooper y Wiedenmayer 1994: fig. 17) u oxeas (Hooper y Wiedenmayer 1994: fig. 5), rodeando estiletes individuales alargados finos u oxeas. El esqueleto coanosomal varía desde un esqueleto axial comprimido a estructuras plumo-reticuladas o exclusivamente reticuladas. Las fibras de espongina normalmente contienen por completo espículas de núcleo (estiletes coanosomales, oxeas o ambos). Una categoría especial de estiletes con forma de espina (Hooper y Wiedenmayer 1994: fig. 22) o modificaciones de estiletes (Figs. 22-25, 28), fibras equinadas sobresalen en los bordes rectos de las fibras. Las microescleras está normalmente ausentes, aunque en algunos géneros pueden producirse ráfidas sencillas (Hooper y Wiedenmayer 1994: fig. 109) o haces (trichodragmata; (Hooper y Wiedenmayer 1994: fig. 110). Los raspailidos se distribuyen ampliamente, variando desde aguas poco profundas a una profundidad de al menos 2460 m (Hartman 1982).

Género *Lithoplocamia*, especie *lithistoides*: son formas de crecimiento incrustantes y masivas, el esqueleto coanosomal es una reticulación isodictial o irregularmente subsodictial densa de acantoestróngilos, en categorías de 1 ó 2 tamaños, sin condensación axial, sin acantostilos equináceos, con tractos radiales extra-axiales de estiletes lisos y típicamente sin esqueleto ectosomal raspailido especializado (aunque cuando presentan espículas ectosomales son oxeas delgadas largas); sin microescleras.

También se recogieron muestras de *Lithoplocamia lithistoides* en Kenia (S 04° 40' 5,5" / E 39° 26' 4,3" y S 032 38' 36,5" / E 39° 53' 53,8") y en Tanzania (S 08° 55' 31,7" / E 39° 34' 53,5" y S 05° 24,200' / E 39° 47,730') a una profundidad que variaba entre 30 y 40 m.

Además, los compuestos de la invención pueden obtenerse por síntesis. Por ejemplo, el compuesto 1 puede fabricarse uniendo diferentes fragmentos como se indica en el Esquema 1.



Esquema 1

en el que R, R^I, R^{II}, R^{III}, R^{IV}, R^V, R^{VI}, R^{VII} y R^{VIII} son el grupo deseado o un grupo protector adecuado según se necesite.

Este procedimiento puede comprender las siguientes etapas clave:

- 5 a) Amidación del derivado de yodoalqueno (Fragmento D) siguiendo el Fragmento C procedimientos convencionales de la bibliografía (Kozawa Y y col. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 111) para proporcionar la enamida correspondiente (fragmento CD).
- 10 b) La reacción de acoplamiento de Stille entre el Fragmento A y el Fragmento B, siguiendo procedimientos conocidos en la síntesis orgánica (Scott WJ y col. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4630; Labadie J W y col. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4634-4642; Farina V y col. *Organic Reactions* 1998, Wiley) para obtener el polieno lineal (fragmento AB).
- c) Los fragmentos AB y CD pueden acoplarse siguiendo procedimientos convencionales (Bodanszky M y Bodanszky A, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, 1993) para obtener el esqueleto de carbono del compuesto 1.
- 15 d) La desprotección de del alcohol OR^{II} seguido de lactonización puede conseguirse de acuerdo procedimientos conocidos en síntesis orgánica (Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed., Wiley-

Interscience; Burke and Danheiser, Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents, Wiley; Pla D y col. J. Org. Chem. 2005, 70, 8231).

- 5 e) Finalmente, la desprotección del alcohol OR^{III} seguido de la formación del carbamato puede conseguirse por medio de procedimientos de la bibliografía convencionales (Love B y col. Organic Syntheses, Coll. Vol. 5, p. 162; Vol. 48, p. 32; Müller E y col. Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weilo), 4^o ed., Vol. 8, G. Thieme, Stuttgart, 1952, p. 137) para obtener el compuesto 1.

10 La secuencia de etapas puede intercambiarse para obtener el compuesto final. Por ejemplo, el fragmento BC puede prepararse en una primera etapa y después el acoplamiento secuencial con los fragmentos A y D proporciona el esqueleto de carbono del compuesto 1. De forma análoga, el compuesto 1 puede prepararse mediante el acoplamiento secuencial de los fragmentos A, B, C y D en cualquier orden. Otra opción es realizar la formación del resto lactona en el fragmento A antes de su acoplamiento con cualquier otro fragmento.

Pueden sintetizarse análogos del compuesto 1 por un procedimiento equivalente a los que se han descrito para el compuesto 1, escogiendo los sustituyentes adecuados de los compuestos intermedios en cada caso.

15 Cuando sea necesario, pueden usarse grupos protectores adecuados en los sustituyentes para asegurar que los grupos reactivos no se vean afectados. Puede diseñarse la síntesis para que emplee compuestos precursores que pueden convertirse en un sustituyente deseado en la etapa adecuada. Puede introducirse o retirarse una saturación o insaturación en la estructura del anillo como parte de la síntesis. Los materiales de partida y reactivos pueden modificarse como se desee para asegurar la síntesis del compuesto pretendido. Además, también pueden sintetizarse análogos a partir del compuesto 1 por procedimientos habituales en química orgánica sintética que se conocen por un experto en la materia.

20 Las rutas sintéticas modificadas anteriormente pueden modificarse según se desee para dar compuestos estereoespecíficos así como mezclas de estereoisómeros. Es posible sintetizar estereoisómeros específicos o mezclas específicas por diversos procedimientos, incluyendo el uso de reactivos estereoespecíficos mediante la introducción de centros quirales en los compuestos durante la síntesis. ES posible introducir uno o más estereocentros durante la síntesis y también invertir los estereocentros existentes. Además, es posible separar estereoisómeros una vez que el compuesto se ha sintetizado por técnicas de resolución convencionales conocidas para el lector experto.

Una característica importante de los compuestos de fórmula I y II descritos anteriormente es su bioactividad y en particular su actividad citotóxica y antimetabólica.

30 Con la presente invención los autores de la misma proporcionan nuevas composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula general I y II que poseen actividades citotóxicas y antimetabólicas y su uso como agentes antitumorales. Por tanto la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, una sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para administración oral, tópica parenteral.

40 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede realizarse mediante cualquier procedimiento adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere usar tiempos de infusión de hasta 24 horas, más preferentemente 1-12 horas, prefiriéndose más 1-6 horas. Los tiempos de infusión cortos que permiten que el tratamiento se realice sin estancia hospitalaria por la noche son especialmente deseables. Sin embargo, si fuera necesario, la infusión puede ser de 12 a 24 horas o incluso más larga. La infusión puede realizarse a intervalos adecuados de, por ejemplo, 1 a 4 semanas. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante liposomas o encapsulación de nanoesferas, en formulaciones de liberación prolongada o mediante otros medios de administración convencionales.

50 La dosificación correcta de los compuestos variará de acuerdo con la formulación particular, con el modo de aplicación y el sitio particular, el hospedador y el tumor a tratar. Deberán tenerse en cuenta otros factores como edad, peso corporal, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, afección del hospedador, combinaciones farmacológicas, sensibilidades frente a la reacción y gravedad de la enfermedad. La administración puede realizarse de manera continua o periódica dentro de la dosis máxima tolerada.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o proporcionarse como una composición individual para la administración al mismo tiempo o a tiempos diferentes.

Las actividades antitumorales de estos compuestos incluyen, pero sin limitación, cáncer del pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama y cáncer de cuello uterino.

Ejemplos

Ejemplo 1: Descripción del organismo marino y recogida costera

- 5 *Lithoplocamia lithistoides* se recogió a mano usando equipo de buceo SCUBA en Madagascar (S 17° 06,071' / E 49° 51,385') a una profundidad que variaba entre 6 y 20 m. José Luis Carballo (Universidad Autónoma de Méjico) identificó el material animal. Una muestra del espécimen se depositó en el "Instituto de Ciencias del Mar y Limnología" de la Universidad Nacional Autónoma de Méjico en Mazatlán, en Méjico, con el código de referencia LEB-ICML-UNAM-11-2004.

10 Ejemplo 2: Aislamiento del compuesto 1

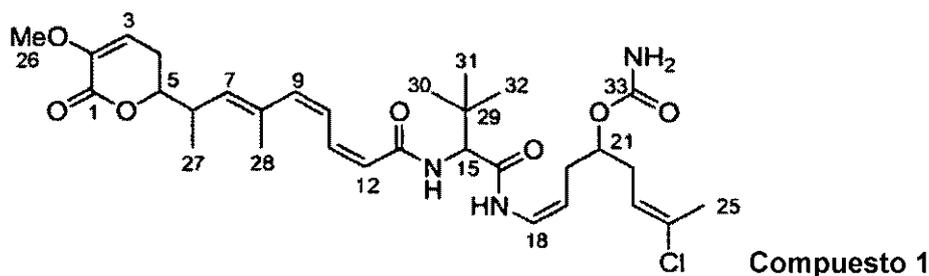
La muestra congelada del Ejemplo 1 (61 g) se cortó en cubitos, se extrajo con H₂O (3 x 200 ml) y después con una mezcla de MeOH:Diclorometano (1:1, 3 x 200 ml) a temperatura ambiente. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para producir un producto en bruto de 1,11 g. Este material se sometió a VLC en Lichroprep RP-18 con un gradiente por etapas de H₂O a MeOH.

- 15 El compuesto 1 (1,6 mg) se aisló a partir de fracciones eluyendo con MeOH por HPLC semipreparativa de fase inversa (SymmetryPrep C18 7 μm, 7,8 x 150 mm, gradiente H₂O:MeCN de MeCN del 35 al 100% en 30 min, detección UV, flujo 2,5 ml/min, tr 14,4 min.).

Compuesto 1: sólido amorfo de color blanco. (+)EM IEN AR m/z 606,2940 [M+H]⁺ (Calc. Para C₃₁H₄₅³⁵CIN₃O₇ 606,2946); ¹H (500 MHz) y RMN ¹³C (125 MHz) véase la Tabla 1.

20 Tabla 1, datos de RMN de ¹H y de ¹³C del Compuesto 1 (CDCl₃)

Nº	¹ H (Multiplicidad, J)	¹³ C	Nº	¹ H (Multiplicidad, J)	¹³ C
1	-	161,6	18	6,84 (dd a, 10,8, 9,7)	124,5
2	-	145,2	19	4,80 (m)	105,0
3	5,63 (dd, 6,5, 2,6)	108,2	20	2,46 (m) 2,09 (ddd, 14,1, 8,4, 8,1)	30,7
4	2,45 (ddd, 17,3, 11,5, 2,6) 2,37 (ddd, 17,3, 6,5, 4,1)	26,1	21	4,41 (m)	74,9
5	4,24 (ddd, 11,5, 7,1, 4,1)	81,9	22	2,33 (m), 2H	33,0
6	2,85 (ddc, 9,8, 7,1, 6,7)	37,1	23	5,61 (t a, 6,8)	122,4
7	5,29 (d, 9,8)	134,1	24	-	132,0
8	-	133,7	25	2,06 (s), 3H	21,0
9	6,17 (d, 11,6)	140,2	26	3,66 (s), 3H	55,4
10	7,30 (dd, 11,6, 11,6)	124,6	27	1,15 (d, 6,7), 3H	16,3
11	6,91 (dd, 11,6, 11,6)	137,6 28		1,82 (s), 3H	17,1
12	5,70 (d, 11,6)	120,7	29	-	34,7
13	-	166,3	30	1,04 (s), 3H	26,7
14	6,51 (d, 9,5)	-	31	1,04 (s), 3H	26,7
15	4,41 (d, 9,5)	60,8	32	1,04 (s), 3H	26,7
16	-	168,2	33	-	157,2
17	8,78 (d, 10,8)	-			



Ejemplo 3: Aislamiento de los compuestos 2, 3, 4, 5, 6 y 7

Un segundo grupo de muestras de *Lithoplocamia lithistoides* (7,66 kg) se trituró y se extrajo exhaustivamente con una mezcla de MeOH:Diclorometano (1:1, 14 l, 2 x 5 l, 4 l). El disolvente se retiró al vacío y el resto de la solución acuosa se extrajo con EtOAc (12 l, 3 x 8 l). La fase orgánica se evaporó para producir un bruto de 21,71 g.

Este material se sometió a cromatografía en columna RP-18 con un gradiente por etapas de H₂O:MeOH (4:6) a MeOH. Las fracciones se eluyeron con H₂O:MeOH (2:8, 430 mg) se agruparon y se sometieron a HPLC preparativa (Atlantis dC₁₈, OBD, 5 μm, 19 x 150 mm, isocrático de H₂O:MeOH (39:61), flujo: 20 ml/min, detección UV) produciendo los compuestos puros **1** (160,8 mg), **2** (13,2 mg) y **7** (1,8 mg), y mezclas de **3** y **4** (11,4 mg) y **5** y **6** (10,0 mg). Se obtuvieron compuestos puros **3** (5,1 mg) y **4** (2,6 mg) después de una purificación final de la mezcla por HPLC semipreparativa (X-Terra Prep RP-18, 10 μm, 10 x 150 mm, gradiente H₂O:MeOH de MeOH del 50 al 70% en 70 min, flujo: 2,5 ml/min, detección UV). Se separaron los compuestos **5** (3,6 mg) y **6** (1,0 mg) de una manera similar por HPLC semipreparativa (X-Terra Prep RP- 18, 10 μm, 10 x 150 mm, isocrático de H₂O:MeOH (45:55), flujo: 2,5 ml/min, detección UV).

Compuesto 2: sólido amorfo de color blanco. EM (EN) m/z 606,3 [M+H]⁺, 628,3 [M⁺Na]⁺; RMN ¹H (500 MHz) y ¹³C (125 MHz) véase la Tabla 2.

Compuesto 3: sólido amorfo de color blanco. (+)E m/z 628,2774 [M+Na]⁺ (Calc. para C₃₁H₄₄³⁵ClN₃O₇Na 628,2760); RMN ¹H (500 MHz) y ¹³C (125 MHz) véase la Tabla 3.

Compuesto 4: sólido amorfo de color blanco. (+)EM IEN AR m/z 594,3152 [M+Na]⁺ (Calc. para C₃₁H₄₅N₃O₇Na 594,3150); RMN de ¹H (500 MHz) y de ¹³C (125 MHz) véase la Tabla 4.

Compuesto 5: sólido amorfo de color blanco. EM (EN) m/z 592,3 [M+H]⁺, 614,3 [M+Na]⁺; RMN de ¹H (500 MHz) y de ¹³C (125 MHz) véase la Tabla 5.

Compuesto 6: sólido amorfo de color blanco. EM (EN) m/z 592,3 [M+H]⁺, 614,3 [M+Na]⁺; RMN de ¹H (500 MHz) y de ¹³C (125 MHz) véase la Tabla 6.

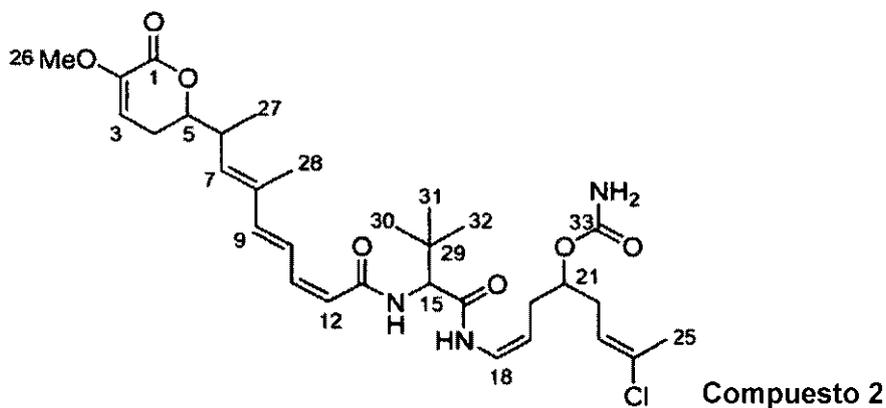
Compuesto 7: sólido amorfo de color blanco. (+)EM IEN AR m/z 427,2207 [M⁺Na]⁺ (Calc. para C₂₂H₃₂N₂O₅Na 427,2203); ¹H (500 MHz) y RMN ¹³C (125 MHz) véase la Tabla 7,

Tabla 2, datos de RMN de ¹H y de ¹³C del Compuesto 2 (CDCl₃)

Nº	¹ H (Multiplicidad, J)	¹³ C	Nº	¹ H (Multiplicidad, J)	¹³ C
1	-	161,5	18	6,83 (ddd, 10,8, 8,9, 1,2)	124,4
2	-	145,2	19	4,80 (m)	105,5
3	5,61 (dd, 6,4, 3,1)	108,1	20	2,43 (m) 2,12 (m)	30,6
4	2,41 (ddd, 17,1, 11,3, 3,0) 2,34 m	26,6	21	4,50 (m)	74,9
5	4,18 (ddd, 11,3, 7,8, 4,3)	81,6	22	2,36 (m), 2H	33,2
6	2,88 (ddc, 10,0, 7,8, 6,7)	37,4	23	5,61 (t a, 6,5)	122,2
7	5,46 (d a, 10,0)	136,5	24	-	132,1
8	-	135,6	25	2,07 (d, 1,0), 3H	21,0

(cont.)

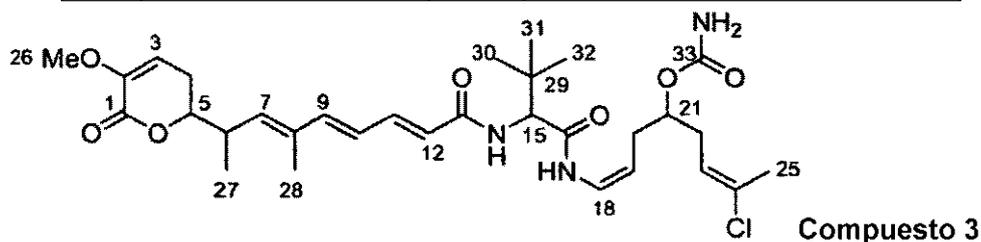
Nº	¹ H (Multiplicidad, J)	¹³ C	Nº	¹ H (Multiplicidad, J)	¹³ C
9	6,41 (d, 15,5)	145,0	26	3,65 (s), 3H	55,4
10	7,60 (dd, 15,5, 11,4)	124,2	27	1,16 (d, 6,7), 3H	16,5
11	6,49 (dd, 11,4, 11,3)	142,5	28	1,86 (d, 1,0), 3H	13,1
12	5,63 (d, 11,3)	119,0	29	-	34,6
13	-	166,5	30	1,05 (s), 3H	26,6
14	6,39 (d, 9,4)	-	31	1,05 (s), 3H	26,6
15	4,44 (d, 9,4)	60,7	32	1,05 (s), 3H	26,6
16	-	168,3	33	-	157,0
17	8,50 (d a, 10,8)	-			

Tabla 3, datos de RMN de ¹H y de ¹³C del Compuesto 3 (CDCl₃)

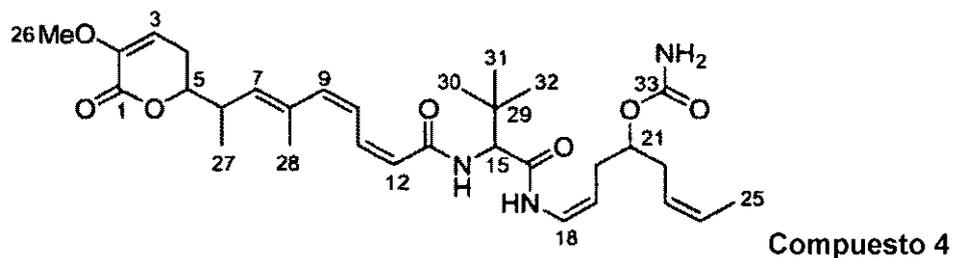
Nº	¹ H (Multiplicidad, J)	¹³ C	Nº	¹ H (Multiplicidad, J)	¹³ C
1	-	161,5	18	6,83 (dd a, 10,7, 9,6)	124,4
2	-	145,3	19	4,81 (m)	105,4
3	5,61 (dd, 6,3, 3,0)	108,1	20	2,47 (m) 2,10 (m)	30,8
4	2,39 (m) 2,37 (m)	26,3	21	4,43 (m)	75,0
5	4,21 (ddd, 10,9, 7,6, 4,7)	81,7	22	2,34 (m), 2H	33,0
6	2,90 (ddc, 10,0, 7,6, 6,6)	37,4	23	5,62 (t a, 6,5)	122,4
7	5,46 (d a, 10,0)	136,4	24	-	132,0
8	-	135,1	25	2,07 (s), 3H	21,0
9	6,51 (d, 15,3)	144,1	26	3,65 (s), 3H	55,4
10	6,27 (dd, 15,3, 11,1)	125,2	27	1,15 (d, 6,6), 3H	16,6

(cont.)

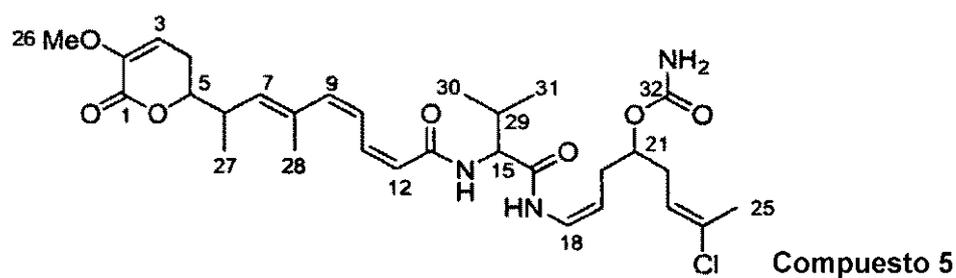
Nº	¹ H (Multiplicidad, J)	¹³ C	Nº	¹ H (Multiplicidad, J)	¹³ C
11	7,25 (dd, 14,8, 11,1)	141,9	28	1,83 (d, 1,0), 3H	12,9
12	5,96 (d, 14,8)	122,9	29	-	35,1
13	-	166,0	30	1,03 (s), 3H	26,6
14	6,39 (d, 9,3)	-	31	1,03 (s), 3H	26,6
15	4,43 (d, 9,3)	60,8	32	1,03 (s), 3H	26,6
16	-	168,3	33	-	157,9
17	8,82 (d, 10,7)	-			

Tabla 4, datos de RMN ¹H y de ¹³C del Compuesto 4 (CDCl₃)

Nº	¹ H (Multiplicidad, J)	¹³ C	Nº	¹ H (Multiplicidad, J)	¹³ C
1	-	161,6	18	6,82 (ddd, 10,4, 9,1, 0,9)	124,2
2	-	145,2	19	4,82 (m)	105,8
3	5,63 (dd, 6,6,2,7)	108,2	20	2,46 (m) 2,12 (ddd, 14,1, 8,0, 8,0)	30,9
4	2,44 (m) 2,39 (m)	26,1	21	4,45 (m)	75,6
5	4,25 (ddd, 11,3, 7,0, 4,0)	81,9	22	2,35 (m), 2H	31,4
6	2,85 (ddc, 9,9, 7,0, 6,7)	37,1	23	5,40 (m)	124,9
7	5,29 (d, 9,9)	134,1	24	5,60 (m)	127,1
8	-	133,8	25	1,63 (dd, 6,8, 1,0), 3H	13,0
9	6,15 (d, 11,6)	140,2	26	3,66 (s), 3H	55,4
10	7,31 (dd, 11,6, 11,6)	124,4	27	1,15 (d, 6,7), 3H	16,4
11	6,90 (dd, 11,6, 11,6)	137,5	28	1,82 (s), 3H	17,1
12	5,72 (d a, 11,6)	120,8	29	-	34,8
13	-	166,3	30	1,04 (s), 3H	26,7
14	6,53 (d, 9,6)	-	31	1,04 (s), 3H	26,7
15	4,44 (d, 9,6)	60,7	32	1,04 (s), 3H	26,7
16	-	168,2	33	-	157,6
17	8,69 (d, 10,4)	-			

Tabla 5, datos de RMN ^1H y ^{13}C del Compuesto 5 (CDCl_3)

Nº	^1H (Multiplicidad, J)	^{13}C	Nº	^1H (Multiplicidad, J)	^{13}C
1	-	161,7	17	8,69 (d, 10,7)	-
2	-	145,1	18	6,84 (ddd, 10,7, 9,8, 0,9)	124,5
3	5,64 (dd, 6,6, 2,6)	108,3	19	4,80 (m)	105,2
4	2,48 (ddd, 17,4, 12,0, 2,6) 2,37 (ddd, 17,4, 6,6, 3,9)	26,0	20	2,45 (m) 2,10 (ddd, 15,0, 7,1, 6,2)	30,7
5	4,28 (ddd, 12,0, 6,6, 3,9)	81,9	21	4,44 (m)	74,8
6	2,85 (ddc, 9,7, 6,6, 6,7)	37,0	22	2,33 (m), 2H	33,0
7	5,31 (d, 9,7)	134,1	23	5,60 (t a, 7,1)	122,4
8	-	133,6	24	-	132,0
9	6,17 (d, 11,5)	140,3	25	2,06 (s), 3H	21,0
10	7,31 (dd, 11,5, 11,5)	124,5	26	3,66 (s), 3H	55,4
11	6,93 (dd, 11,5, 11,5)	137,6	27	1,15 (d, 6,7), 3H	16,2
12	5,73 (d, 11,5)	120,5	28	1,82 (s a), 3H	17,1
13	-	166,5	29	2,22 (m)	31,1
14	6,54 (d, 9,2)	-	30	1,00 (d, 6,8), 3H	19,3
15	4,46 (dd, 9,2, 6,4)	58,5	31	0,96 (d, 6,8), 3H	18,0
16	-	169,1	32	-	157,4



ES 2 371 942 T3

Tabla 6, datos de RMN de ^1H y de ^{13}C del Compuesto 6 (CDCl_3)

Nº	^1H (Multiplicidad, J)	^{13}C	Nº	^1H (Multiplicidad, J)	^{13}C
1	-	161,5	17	8,59 (d, 10,8)	-
2	-	145,2	18	6,84 (dd a, 10,8, 8,7)	124,5
3	5,61 (dd, 6,8, 2,8)	108,2	19	4,81 (m)	105,5
4	2,41 (m), 2H	26,6	20	2,42 (m) 2,13 (ddd, 14,1, 7,5, 7,2)	30,6
5	4,18 (ddd, 11,6, 7,7, 4,2)	81,6	21	4,49 (m)	74,7
6	2,88 (ddc, 10,0, 7,7, 6,6)	37,4	22	2,35 (m), 2H	33,1
7	5,47 (d a, 10,0)	136,5	23	5,61 (m)	122,3
8	-	135,5	24	-	132,1
9	6,41 (d, 15,4)	145,0	25	2,07 (s), 3H	21,0
10	7,61 (dd, 15,4, 11,3)	124,2	26	3,65 (s), 3H	55,4
11	6,49 (dd, 11,3, 11,3)	142,5	27	1,15 (d, 6,6), 3H	16,5
12	5,63 (d, 11,3)	118,9	28	1,86 (s), 3H	13,1
13	-	166,6	29	2,20 (m)	30,9
14	6,34 (d, 8,9)	-	30	1,01 (d, 6,7), 3H	19,3
15	4,42 (dd, 8,9, 7,1)	58,6	31	0,98 (d, 6,8), 3H	18,2
16	-	169,0	32	-	157,0

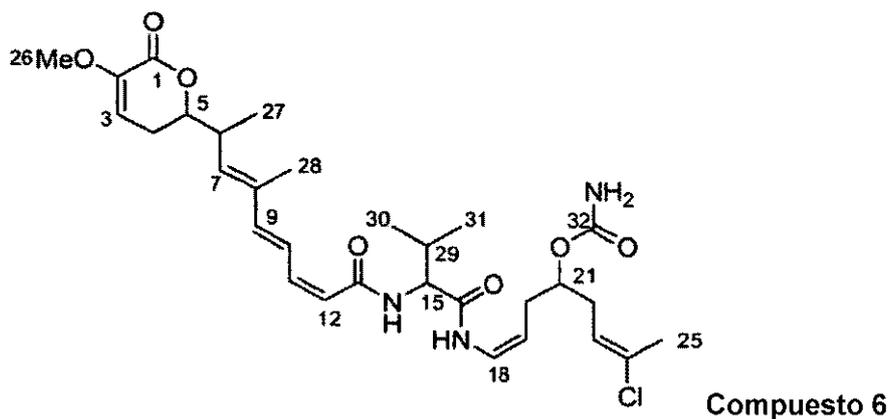
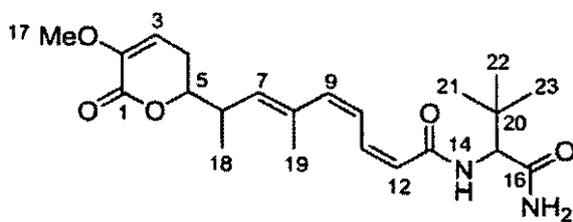


Tabla 7, datos RMN ^1H y ^{13}C del Compuesto 7 (CDCl_3)

Nº	^1H (Multiplicidad, J)	^{13}C
1	-	161,5
2	-	145,3
3	5,62 (dd, 6,1, 3,2)	108,1
4	2,43 (m) 2,38 (m)	26,3

(cont.)

Nº	¹ H (Multiplicidad, J)	¹³ C
5	4,21 (ddd, 12,0, 7,0, 4,8)	81,8
6	2,86 (ddc, 9,9, 7,0, 6,6)	37,4
7	5,29 (d, 9,9)	134,2
8	-	134,1
9	6,17 (d, 11,6)	140,2
10	7,26 (dd, 11,6, 11,5)	124,1
11	6,90 (dd, 11,5, 11,5)	137,4
12	5,67 (d, 11,5)	120,8
13	-	166,2
14	6,22 (d, 9,2)	-
15	4,34 (d, 9,2)	59,8
16	-	172,5
17	3,66 (s), 3H	55,4
18	1,17 (d, 6,6), 3H	16,7
19	1,85 (s), 3H	17,2
20	-	34,5
21	1,05 (s), 3H	26,6
22	1,05 (s), 3H	26,6
23	1,05 (s), 3H	26,6

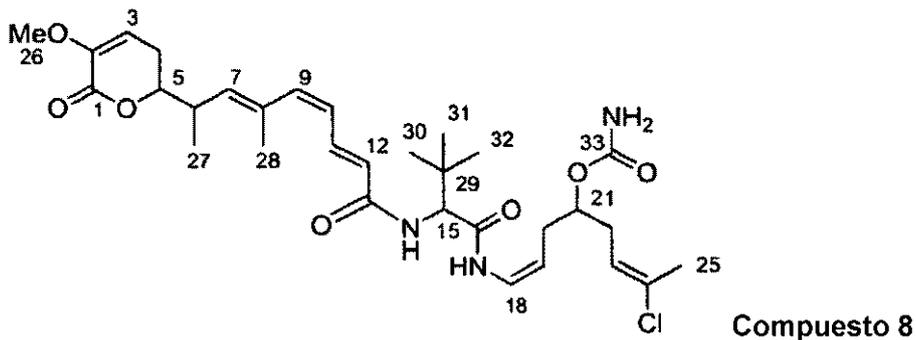
**Compuesto 7**Ejemplo 4: Aislamiento del compuesto 8

5 Una fracción que contenía el compuesto 1 (61,6 mg) procedentes del procedimiento de extracción descrito en el Ejemplo 3 se purificó adicionalmente por HPLC semipreparativa (Symmetryprep C-18, 7 μ m, 7,8 x 150 mm, isocrático de H₂O:CH₃CN (55:45), flujo: 2,3 ml/min, detección UV) y se obtuvieron 0,9 mg del compuesto 8 en una forma pura.

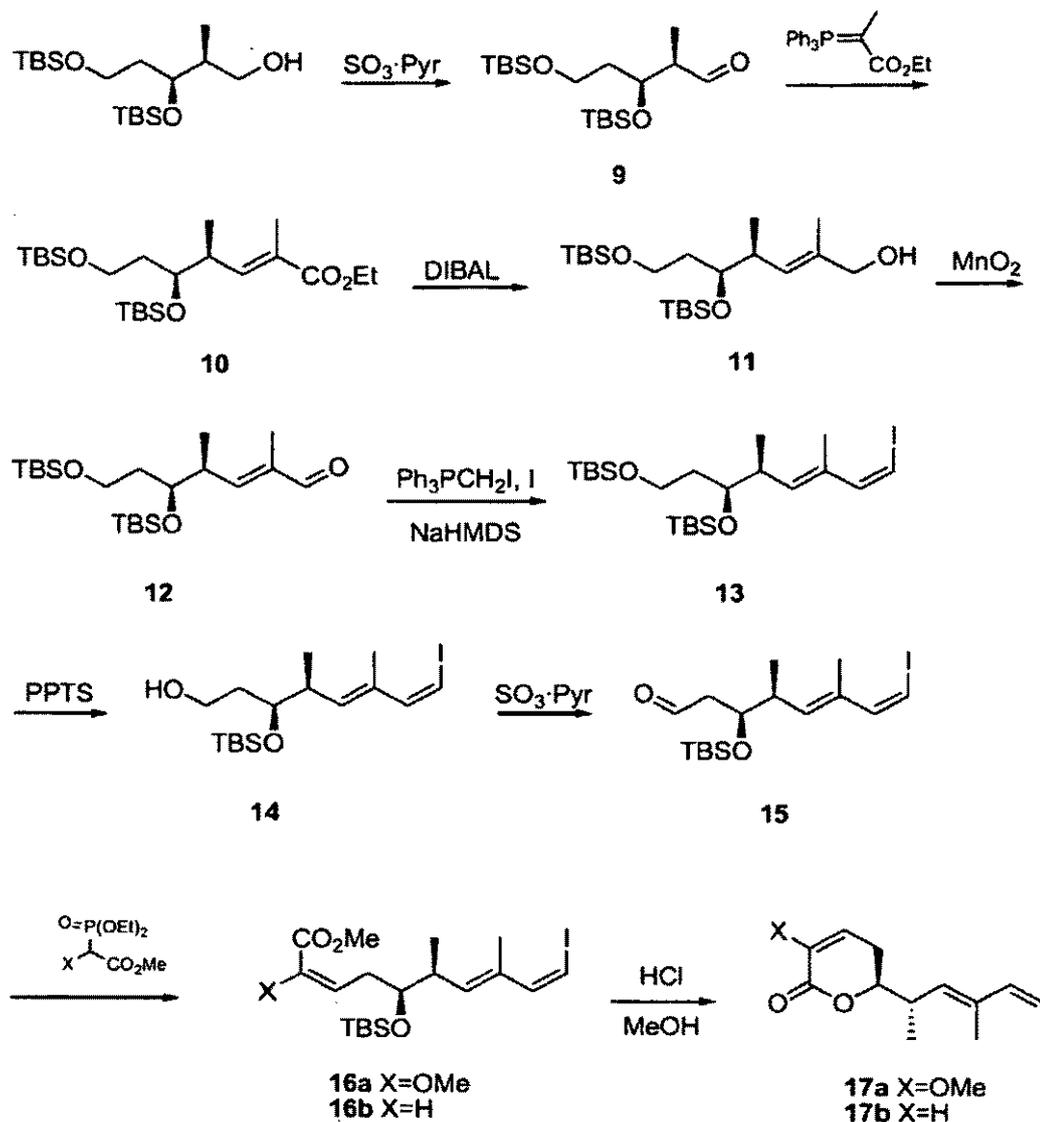
Compuesto 8: sólido amorfo de color blanco. EM (EN) m/z 606,2 [M+H]⁺, 628,3 [M+Na]⁺; RMN de ¹H (500 MHz) y de ¹³C (125 MHz) véase la Tabla 8.

Tabla 8, datos de RMN ^1H y de ^{13}C del Compuesto 8 (CDCl_3)

Nº	^1H (Multiplicidad, J)	^{13}C	Nº	^1H (Multiplicidad, J)	^{13}C
1	-	161,6	18	6,83 (ddd, 10,8, 8,7, 1,0))	124,4
2	-	145,2	19	4,80 (m)	105,2
3	5,66(t a,4,6)	108,4	20	2,11 (ddd, 14,2, 8,1, 7,8) 2,45 (m)	30,7
4	2,45 (m), 2H	26,6	21	4,46 (m)	75,0
5	4,21 (ddd, 7,7, 7,7, 7,7)	81,7	22	2,34 (t, 6,7), 2H	33,0
6	2,85 (ddc, 10,0, 7,7, 6,7)	37,4	23	5,60 (td, 7,8, 1,2)	122,3
7	5,35 (d, 10,0)	135,1	24	-	132,0
8	-	134,6	25	2,06 (s), 3H	21,0
9	6,16 (d, 11,7)	140,6	26	3,66 (s), 3H	55,4
10	6,06 (dd, 11,7, 11,7)	125,6	27	1,17 (d, 6,7), 3H	16,6
11	7,71 (dd, 14,7, 11,7)	137,9	28	1,91 (d, 0,7), 3H	17,0
12	5,95 (d, 14,7)	124,5	29	-	34,8
13	-	166,0	30	1,04 (s), 3H	26,6
14	6,35 (d, 9,5)	-	31	1,04 (s), 3H	26,6
15	4,47 (d, 9,5)	61,0	32	1,04 (s), 3H	26,6
16	-	168,3	33	-	157,1
17	8,65 (d,10,8)	-			

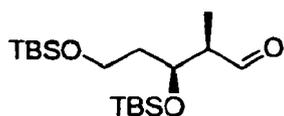
Ejemplo 5: Síntesis del fragmento A

5 El esquema 2 proporciona diversos ejemplos de síntesis del fragmento A, de acuerdo con la nomenclatura proporcionada en el Esquema 1.



Esquema 2

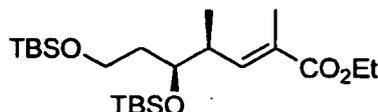
Síntesis del Intermedio 9



- 5 A una solución a 0 °C de (2S,3S)-3,5-bis[[*tert*-butil]dimetilsilil]oxi]-4-metilpentan-1-ol (P. Phukan, S. Sasmal y M. E. Maier Eur. J. Org. Chem. 2003, 1733-1740) (50 g, 0,14 mol) en una mezcla de diclorometano/DMSO (331 ml/149 ml), se le añadió Et₃N (96,1 ml, 0,69 mol) mediante un embudo de adición. Después de 10 min, se añadió en porciones SO₃·Pyr (54,8 g, 0,34 mol) y la solución se agitó durante 2 h más a 0 °C. Después, se diluyó con diclorometano (800 ml) y se inactivó con HCl (0,5 N, 800 ml). La fase orgánica se retiró por decantación, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 100:0 a 10:1)
- 10 proporcionó 45 g (rendimiento: 90%) del aldehído **9**.

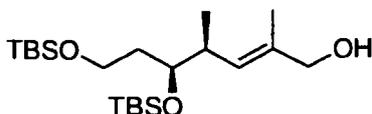
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,79 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,04 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,85-0,88 (m, 18H), 0,03-0,07 (m, 12H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 205,4, 69,4, 59,6, 51,7, 37,5, 26,1, 26,0, 18,4, 18,2, 8,0, -4,3, -4,5, -5,2.

Síntesis del intermedio 10

5 Sobre una solución del aldehído **9** (45 g, 0,12 mol) en tolueno (625 ml) se añadió carboetoxietilideno-trifenilfosforano (113 g, 0,31 mol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 17 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 100:0 a 10:1), proporcionando 53,3 g (rendimiento: 96%) del compuesto de éster **10**.

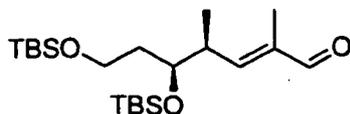
10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,71 (dd, 1H, J = 1,5, 10,2 Hz), 4,19 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,85 (d, 3H, J = 1,5 Hz), 1,68 (m, 2H), 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,98 (d, 3H, 6,9 Hz), 0,90 (m, 18H), 0,05 (m, 12H).
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,3, 145,4, 126,7, 72,2, 60,4, 59,7, 38,4, 38,0, 25,9, 18,2, 18,1, 14,3, 14,3, 12,6, -4,4, -4,6, -5,4.

Síntesis del intermedio 11

15 Sobre una solución del éster **10** a -78 °C (46,7 g, 0,105 mol) en THF anhidro (525 ml) en una atmósfera de argón, se añadió hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) 1 M en tolueno (231 ml, 0,231 mol) durante un periodo de 10 min y la mezcla se agitó a -78 °C. Después de 4 horas, la reacción se interrumpió con MeOH (10 ml), se añadió una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (800 ml) y se diluyó con EtOAc (1000 ml). Esta mezcla se agitó durante 2 h y después, la fase orgánica se retiró por decantación. El residuo acuoso se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 400 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 20:1 a 10:1), proporcionando 32,5 g (rendimiento: 77%) del alcohol **11**.

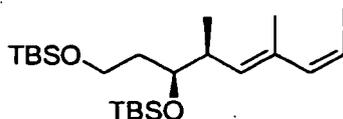
20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,31 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,98 (m, 2H), 3,66 (m, 3H), 2,49 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,70-1,62 (m, 2H), 0,91 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,88 (m, 18H), 0,03 (m, 12H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 133,9, 129,8, 73,1, 69,1, 59,9, 37,8, 37,5, 25,9, 18,3, 18,1, 15,9, 13,9, -4,4, -4,4, -5,3.

Síntesis del intermedio 12

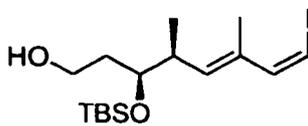
25 Sobre una solución de del alcohol **11** (31,2 g, 77,5 mmol) en éter etílico (387 ml) en una atmósfera de argón, MnO₂ (101 g, 1,16 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mezcla se filtró en una columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc (3 l) y la solución resultante se secó a presión reducida proporcionando 29,1 g (rendimiento: 94%) de aldehído **12**.

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,37 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,82 (dd, 1H, J = 6,3, 10,8 Hz), 3,65 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,02 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,86 (s, 18H), 0,04-0,01 (m, 12H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 195,4, 157,8, 138,3, 134,5, 72,0, 59,5, 36,7, 37,5, 25,8, 18,2, 18,1, 14,3, 9,4, -4,4, -4,5, -5,4.

Síntesis del intermedio 13

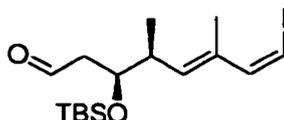
5 A una suspensión de yoduro de yodometil trifenilfosfonio (Gilbert Stork, KZ. Tetrahedron letters 1989, 30 (17), 2173) (96,3 g, 181, 7 mmol) en THF (727 ml) a 0 °C, se le añadió lentamente una solución de hexametildisilazano sódico 1 M (NaHMDS) (181,7 ml, 181,7 mmol), mediante un embudo de adición, durante un periodo de 10 min. Después de agitar durante 5 min más, la solución se enfrió a -78 °C y después se añadió 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) (43,9 ml, 363,4 mmol) mediante una cánula, seguido de la adición del aldehído **12** (29,1 g, 72,7 mmol) disuelto en THF (727 ml). La temperatura se mantuvo a -78 °C mientras la mezcla de reacción se agitaba durante 2 horas. Se añadió hexano (1 l) y la suspensión resultante se filtró sobre celite y se lavó con hexano adicional (3 l). El filtrado se evaporó a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 100:0 a 20:1) proporcionando 32 g (rendimiento: 84%) del yoduro **13**.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,73 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,09 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 5,57 (dd, 1H, J = 9,6, 1,2 Hz), 3,63-3,71 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 0,96 (dd, 3H, J = 6,6, 1,2 Hz), 0,88 (s, 18H), 0,04 (m, 12H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 142,3, 138,1, 131,8, 74,6, 72,9, 59,8, 38,1, 37,9, 26,0, 18,3, 18,2, 15,7, 15,7, -4,4, -5,2, -5,2.

Síntesis del intermedio 14

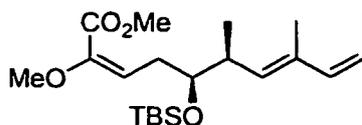
20 A una solución del yoduro **13** (12 g, 22,9 mmol) en EtOH (114 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (2,01 g, 8,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1) proporcionando 8,7 g (rendimiento: 93%) del alcohol **14**.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,47 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 3,67-3,87 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,73-1,86 (m, 2H), 1,01 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,91 (s, 9H), 0,087-0,115 (m, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 142,4, 136,4, 132,6, 75,8, 75,2, 60,0, 38,1, 36,4, 26,1, 18,2, 17,1, 16,0, -4,1, -4,2.

Síntesis del intermedio 15

30 A una solución del alcohol **14** a 0 °C (8,7 g, 21,2 mmol) en una mezcla de diclorometano/DMSO (50,9 ml/22,9 ml), se le añadió Et₃N (14,8 ml, 106 mmol) mediante un embudo de adición. Después de 10 min, se añadió en porciones SO₃·Pyr (8,43 g, 53,0 mol) y la solución se agitó durante 2 h más a 0 °C. Después, se diluyó con diclorometano (800 ml) y se inactivó con HCl (0,5 N, 50 ml). La fase orgánica se retiró por decantación, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1) proporcionó 6,9 g (rendimiento: 80%) de aldehído **15**.

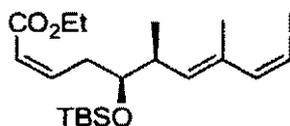
35 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,89 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,43 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 3,98 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,01 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,86 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,03 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 201,8, 141,9, 135,2, 133,3, 76,3, 71,9, 49,3, 39,3, 25,8, 18,0, 16,7, 15,9, -4,4, -4,5.

Síntesis del intermedio 16a

5 A una solución de dietil(metoxi[metoxicarbonil]metil)fosfonato (5,51 g, 14,45 mmol) y 18-corona-6 (11,5 g, 43,34 mmol) en THF seco (390 ml) se agitó en una atmósfera de argón a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de potasio bis(trimetilsilil) amida 0,5 M (KHMDS) (43,34 ml, 21,67 mmol). Después de 15 min se añadió gota a gota aldehído **15** (5,9 g, 14,45 mmol) en THF seco durante un periodo de 30 min y se agitó a -78 °C durante 90 min. Después, la reacción se interrumpió con una solución de NH₄Cl saturado (200 ml), se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (1000 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/Et₂O 20:1) proporcionando 4,2 g puro (59%) de (E)-**16a**.

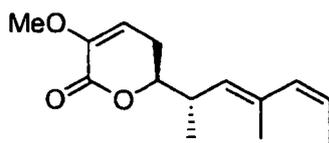
10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,70 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,47 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 5,37 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,52-2,67 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 0,99 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

15 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 163,7, 145,9, 142,1, 137,3, 132,1, 110,4, 75,4, 74,8, 55,4, 51,9, 38,1, 32,3, 25,9, 18,1, 16,5, 15,7, -4,3, -4,5.

Síntesis del intermedio 16b

20 A una solución de [bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fosfinil]acetato de etilo (0,16 ml, 0,66 mmol) y 18-corona-6 (350 mg, 1,32 mmol) en THF seco (2,4 ml) agitada en una atmósfera de argón a 0 °C, se le añadió gota a gota KHMDS (1,23 ml, 0,62 mmol). Después de 30 min, se añadió gota a gota el aldehído **15** (180 mg, 0,44 mmol) en THF seco y se agitó a -78 °C durante 60 min. Después, la reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl, se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/ EtOAc 100:1 a 15:1) proporcionando 172 mg (rendimiento: 82%) de (**Z**)-**16b**.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,70 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,44-6,36 (m, 1H), 6,09 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,86-5,81 (m, 1H), 5,47 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,14 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,00 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). EM (EN) m/z 501,0 [M+Na]⁺

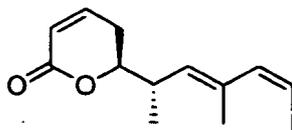
Síntesis del intermedio 17a

30 A una solución del éster **16a**. (4,15 g, 8,39 mmol) en MeOH (125 ml) a temperatura ambiente, se le añadió HCl al 37% (1,04 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Después, la mezcla se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ (pH 7-8) y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml), se secó y se evaporó. La filtración por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1 a 2:1) proporcionó 2,76 g (rendimiento: 94%) de la lactona **17a**.

35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 6,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,20 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,63 (dd, 1H, J = 2,5, 6,5 Hz), 5,43 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,19 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,43 (dc, J = 1H, 3,0, 12,0, 15,0, 18,0 Hz), 1,87 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,5 Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 161,6, 145,2, 141,8, 134,4, 132,7, 108,3, 81,7, 77,4, 55,4, 37,1, 26,6, 16,5, 16,1.

Síntesis del intermedio 17b

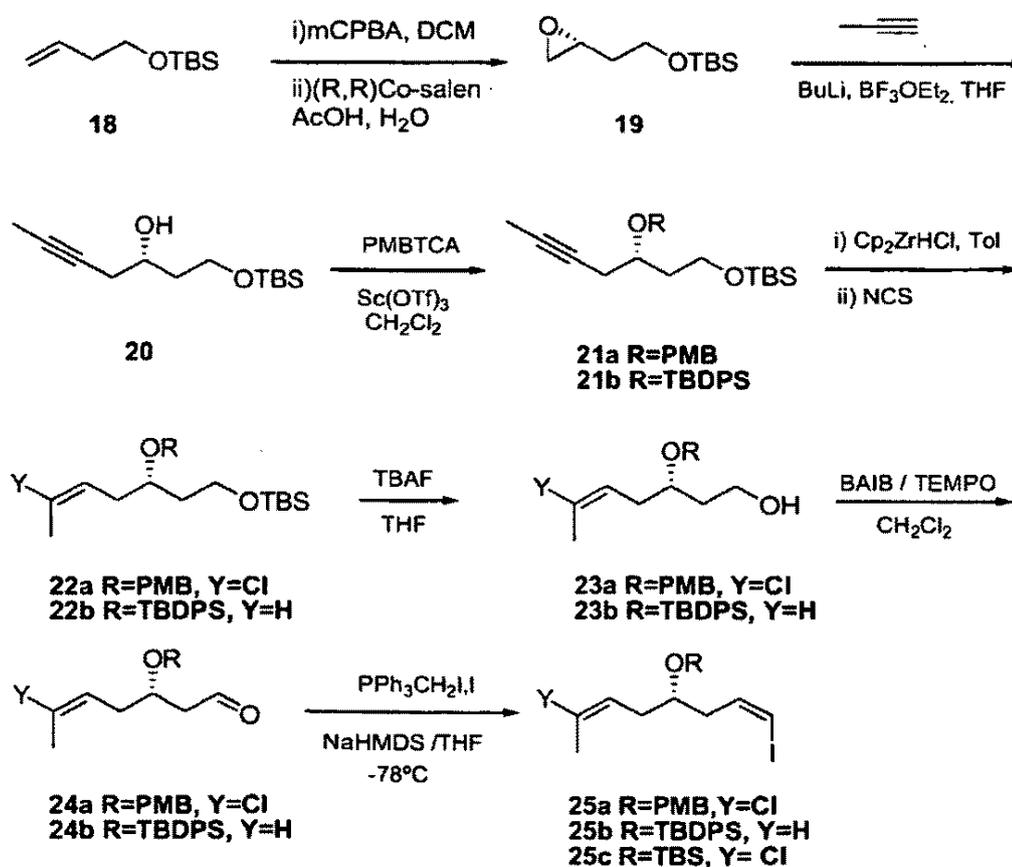


5 A una solución del éster **16b** (172 mg, 0,36 mmol) en MeOH (4,5 ml) a temperatura ambiente, se le añadió HCl al 37% (0,03 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Después, la mezcla se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 (pH 7-8) y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano, se secó y se evaporó. La filtración por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1 a 5:1) proporcionó 70 mg (rendimiento: 61%) de la lactona **17b**.

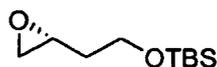
10 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,91-6,85 (m, 1H), 6,68 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,02 (dd, 1H, $J = 2,7, 9,6$ Hz), 5,45 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,19 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,26-4,18 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

EJEMPLO 6: SÍNTESIS DEL FRAGMENTO D

El esquema 3 proporciona diversos ejemplos de la síntesis del fragmento D, de acuerdo con la nomenclatura proporcionada en el Esquema 1.



Esquema 3

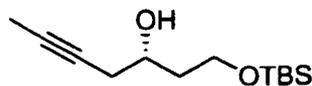
Síntesis del intermedio 19

5 A una solución del intermedio **18** (72,3 g) en diclorometano (DCM) (918 ml), a temperatura ambiente, se le añadió en porciones ácido 3-cloroperbenzoico (m-CPBA) (100 g, 0,58 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El precipitado de color blanco se interrumpió con una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM (3 x 250 ml) y se lavó otra vez con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 250 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt; 15:1) proporcionando epóxido en forma de un aceite incoloro (64,5 g, 82%). A una solución de epóxido racémico (30 g) en THF anhidro (7,5 ml) se le añadió complejo (R,R)Co(II) (448 mg, 0,74 mmol), seguido de AcOH (0,14 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se le añadió gota a gota agua (1,2 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después de ese tiempo los materiales volátiles se concentraron al vacío y el producto en bruto se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida usando Hexano/EtOAc (15:1 a 12:1) como eluyente, proporcionó el epóxido quiral **(+)-19** (13,6 g, rendimiento: 46%) en forma de un aceite incoloro.

15 $[\alpha]_D = +14,1$ (c= 1, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,74 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,01 (m, 1H), 2,74 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 2,48 (dd, 1H, J = 5,1, 3,1 Hz), 1,70 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 60,2, 50,2, 47,3, 36,1, 26,1, 18,4, -5,2.

Síntesis del intermedio 20

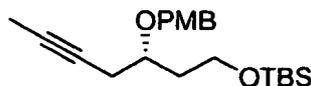
20 Se condensó y se disolvió propino a -78 °C en THF anhidro (165 ml). Se añadió gota a gota n-butilio en una atmosfera de Ar durante 30 min y la solución resultante de color blanco se agitó durante 30 min más a -78 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de (+) (R)-2-[2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil]oxirano **19** (23,7 g) en THF anhidro (125 ml), seguido de la adición de BF₃OEt₂. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y durante una hora más a 0 °C. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (150 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 10:1 a 1:1) proporcionó 22,7 g, (rendimiento: 80%) de alcohol **20** en forma de un aceite incoloro.

25 $[\alpha]_D = +5,6$ (c= 0,1, CHCl₃).

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,75 - 3,90 (m, 3H), 3,47 (d, 1H, J = 2,7 Hz, OH), 2,34 (m, 2H), 1,79, (t, 3H, J = 2,4 Hz), 1,75 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

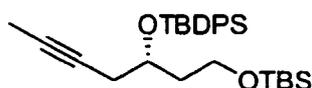
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 77,8, 75,8, 70,7, 62,4, 37,6, 27,6, 26,1, 18,3, 3,7, -5,3, -5,4.

EM (EN) m/z 243,2 [M+H]⁺, 265,2 [M+Na]⁺

Síntesis del intermedio 21a

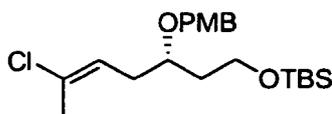
35 Una solución del intermedio **20** (22,7 g) y tricloroacetimidato de *p*-metoxibencilo (PMBTCA) en DCM se trató con Sc(OTf)₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h (comprobación TLC) y la reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 50:1 a 15:1), dando **21a** en forma de un aceite de color amarillo (18,3 g; rendimiento: 55%).

40 RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz) δ: 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,79 (t, 3H, J = 2,4 Hz), 0,92 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Síntesis del intermedio 21b

Una solución del alcohol **20** (2,88 g, 11,9 mmol), cloruro de *terc*-butildifenilsililo (4,39 ml, 16,89 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (43,6 mg) en N,N-dimetilformamida (DMF) (14 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc, 95:1) dio el éter de sililo **21b** (5,3 g, rendimiento: 93%) en forma de un líquido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,70 - 7,66 (m, 4H), 7,40 - 7,34 (m, 6H), 3,99 - 3,95 (m, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 2,23 - 2,22 (m, 2H), 1,84 - 1,81 (m, 2H), 1,69 (t, 3H, J = 2,7 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 136,1; 134,6; 129,7; 127,8; 77,8; 76,2; 69,9; 60,1; 39,6; 27,5; 27,2; 26,2; 19,6; 18,5; 3,7; -5,1.

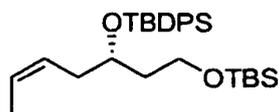
Síntesis del intermedio 22a

A una solución de **21a** en tolueno anhidro, en una atmósfera de Ar y a 0 °C se le añadió reactivo de Schwartz, hidruro de cloruro de (Bis(ciclopentadienil)circonio (IV), Cp₂ZrHCl), y la reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. La temperatura de reacción se incrementó a 50 °C durante un periodo de 20 min y se agitó a 50 °C durante 2,30 h. Durante este tiempo la solución de reacción se volvió de color naranja. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió N-clorosuccinimida en una porción. La agitación se continuó durante 30 min a temperatura ambiente y la reacción se diluyó con Hexano/EtOAc (95:5; 500 ml). La retirada de los sólidos por filtración y la evaporación de sustancias volátiles proporcionó **22a** en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional (15,1 g; rendimiento: 86%).

[α]_D = +20,5 (c= 1, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,87 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,64 (td, 1H, J = 7,8, 0,9 Hz), 4,45 (c, 2H, J = 11,1 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,27 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,03 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

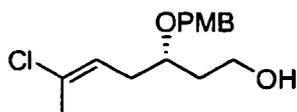
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 159,4, 130,9, 130,7, 129,6, 124,2, 114,0, 75,2, 71,4, 59,8, 55,5, 37,7, 33,8, 26,1, 21,2, 18,5, -5,1.

Síntesis del intermedio 22b

Un matraz que contenía una mezcla de **21b** (4,73 g, 9,85 mmol), quinolina (0,582 ml, 4,92 mmol) y catalizador Lindlar (2,18 g) en acetato de etilo se evacuó y se lavó abundantemente con H₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 2 h y después se filtró a través de un lecho de celite. El lecho corto se aclaró con acetato de etilo y los filtrados combinados se lavaron con HCl al 0,1%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando el intermedio 22b (4,27 g, rendimiento: 90%) en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional.

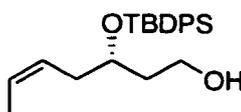
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,70 - 7,67 (m, 4H), 7,44 - 7,36 (m, 6H), 5,48 (m, 1H), 5,36 - 5,27 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,71 - 3,55 (m, 2H), 2,16 (dd, 2H, J = 6,9, 6,3 Hz), 1,73 - 1,66 (m, 2H), 1,41 (dd, 3H, J = 6,6, 1,2 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 136,2; 134,8; 129,8; 127,8; 126,4; 125,8; 70,9; 60,4; 39,6; 34,8; 27,3; 26,2; 19,7; 18,5; 13,1; -5,1.

Síntesis del intermedio 23a

5 A una solución de **22a** (23 g) en THF anhidro en una atmósfera de Ar y a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) durante un periodo de 20 min (la solución se volvió roja). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 ml). Las fases combinadas se separaron y la fase acuosa se extrajo minuciosamente con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (hexano /EtOAc 4:1 a 1: 1) proporcionó **23a** en forma de un aceite incoloro (11,9 g; rendimiento: 73%).

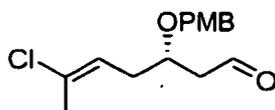
10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,62 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,75 (m, 2H).

Síntesis del intermedio 23b

15 Se añadió en una porción PPTS (837,7 mg, 3,33 mmol) a una solución de **22b** (4 g, 8,33 mmol) en etanol (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h y después se concentró. El residuo se diluyó en DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc, 95:1) dio el éter de sililo **23b** (2,12 g, rendimiento: 69%) en forma de un aceite incoloro.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,73 - 7,69 (m, 4H), 7,44 - 7,36 (m, 6H), 5,44 - 5,38 (m, 1H), 5,21 - 5,17 (m, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,69 - 3,64 (m, 1H), 2,32 - 2,14 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,37 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,07 (s, 9H).

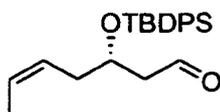
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 136,2; 134,1; 130,0; 127,8; 126,3; 125,9; 72,3; 60,1; 37,7; 34,3; 27,2; 19,5; 13,0.

Síntesis del intermedio 24a

25 Se añadió (diacetoxiyodo)benceno (BAIB) (11,5 g, 35,7 mmol) a una solución de alcohol **23a** (9,2 g, 32,4 mmol) y 1-oxil 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO) (515 mg, 3,3 mmol) en diclorometano anhidro (92 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h hasta que el alcohol ya no fue detectable (TLC), y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 4:1 a 1:1) proporcionando **24a** en forma de un aceite incoloro (6,3 g; rendimiento: 70%).

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,78 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,64 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,45 (c, 2H, J = 11,1 Hz), 4,02 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 201, 159,6, 132,1, 130,1, 129,7, 122,8, 114,1, 73,3, 71,5, 55,5, 48,3, 33,5, 21,3.

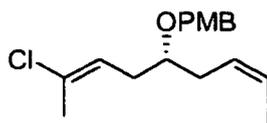
Síntesis del Intermedio 24b

5 Se añadió BAIB (1,97 g, 6,11 mmol) a una solución de alcohol **23b** (2,05 g, 5,56 mmol) y TEMPO (86,87 mg, 0,56 mmol) en 25 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16-18 h hasta que el alcohol ya no fue detectable (TLC), y después se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se combinaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/DCM 5:1 a 1:2) dando **24b** (1,733 mg, rendimiento: 79%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,72 (t, ^1H , $J = 2,7$ Hz), 7,74 - 7,67 (m, 4H), 7,48 - 7,37 (m, 6H), 5,56 - 5,45 (m, 1H), 5,32 - 5,23 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 2,51 - 2,48 (m, 2H), 2,31 - 2,27 (m, 2H), 1,43 (dd, 3H, $J = 6,9, 1,5$ Hz), 1,06 (s, 9H).

10 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 202,3; 136,1; 134,0; 130,1; 127,9; 127,4; 125,1; 69,4; 50,1; 35,1; 27,2; 19,5; 13,1.

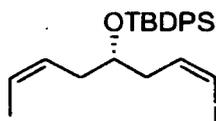
Síntesis del intermedio 25a



15 A una suspensión de yoduro de yodometiltrifenilfosfonio (16,6 g; 31 mmol) en THF anhidro (126 ml) a temperatura ambiente, se le añadió lentamente una solución de NaHMDS 1 M en THF (31,27 ml). Después de agitar durante 2 min, la mezcla de color amarillo se enfrió a -78 °C y después se añadió una solución de **24a** (6,3 g, 22 mmol) en THF (82 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 5 min, se diluyó con hexano y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho corto se aclaró con hexano, los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 12:1 a 8:1) proporcionando **25a** en forma de un aceite de color amarillo (5,6 g; rendimiento: 62%).

20 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,25 (m, 2H), 5,64 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,42 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

Síntesis del intermedio 25b

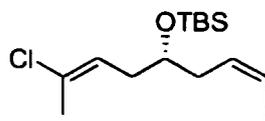


25 A una suspensión de yodometiltrifenilfosforano (3,32 g, 6,38 mmol) en THF (60 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron lentamente 6,83 ml de una solución 1 M de NaHMDS (6,38 mmol) en THF. Después de agitar durante 2 min, la mezcla de color amarillo se enfrió a -78 °C y después se añadió una solución de **24b** (1,67 g, 4,56 mmol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 90 min, después a temperatura ambiente durante 5 min, se diluyó con hexano y se filtró a través de un lecho corto de celite/ SiO_2 . El lecho corto se aclaró con Hexano/EtOAc (10:1 a 5:1) proporcionando el compuesto **25b** (2 g, rendimiento: 89%) en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional.

30 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,70 - 7,66 (m, 4H), 7,45 - 7,34 (m, 6H), 6,21 - 6,31 (m, 2H), 5,49 - 5,43 (m, 1H), 5,35 - 5,27 (m, 1H), 3,94 - 3,75 (m, 1H), 2,30 - 2,27 (m, 2H), 2,24 - 2,04 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,06 (s, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 138,2; 136,2; 134,3; 129,9; 127,8; 126,4; 126,0; 84,1; 71,9; 41,6; 34,5; 27,2; 19,6; 13,2,

Síntesis del intermedio 25c



35 Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ) (3,6 g, 16 mmol) a una solución de **25a** (5 g; 12 mmol) en DCM- H_2O (20:1) en una atmósfera Ar a temperatura ambiente. Después de 1:30 h (TLC Hexano/EtOAc 4:1 no mostró ningún material de partida) la reacción se interrumpió vertiéndola en Et_2O (200 ml) y lavando con NaOH 1 M (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La separación cromatográfica de *p*-metoxibenzaldehído se facilitó por reducción a alcohol *p*-metoxibencílico. Con este fin, una

40

5 solución del residuo obtenido en MeOH con NaBH₄ en una atmósfera Ar se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se interrumpió vertiéndola en Et₂O (100 ml) y lavando con HCl 1 M (40 ml) y salmuera (40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc 10:1 a 4:1) proporcionando el alcohol secundario en forma de un aceite incoloro. (2,8 g; rendimiento: 80%).

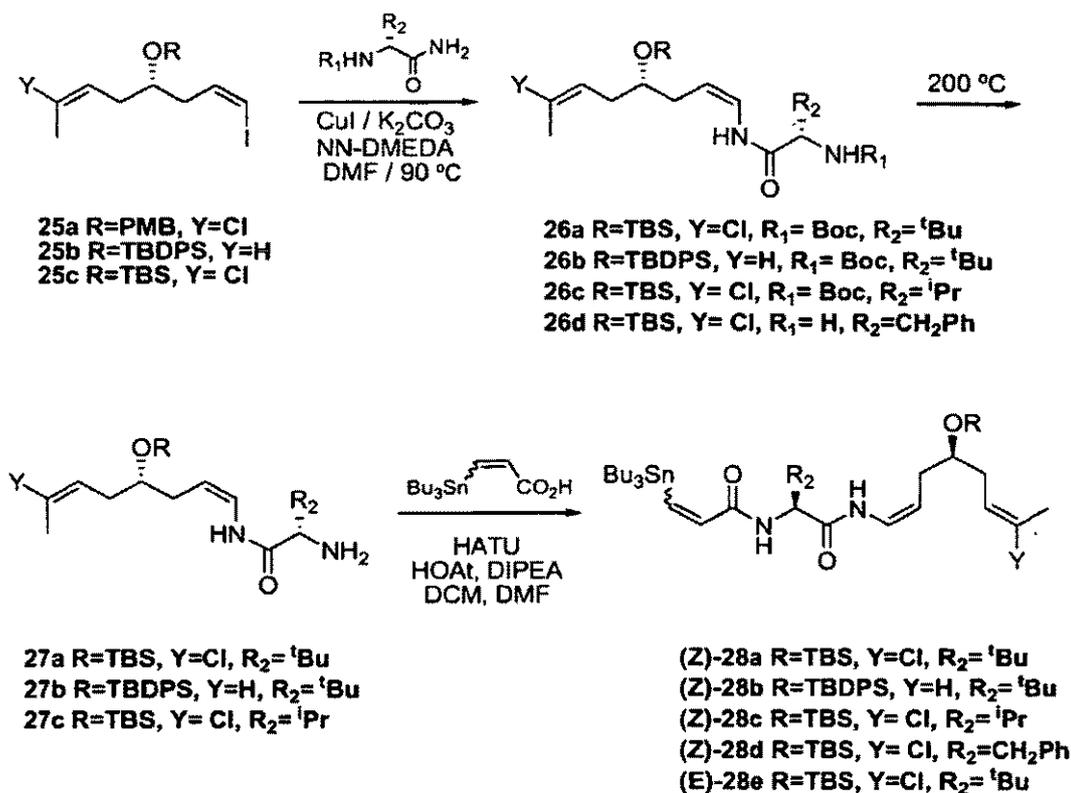
10 A una solución de alcohol secundario (2,8 g; 10 mmol) en DCM anhidro, en una atmósfera de Ar y a 0 °C, se le añadió gota a gota 2,6-lutidina, seguido de la adición de trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (TBSOTf) (TLC Hexano/DCM 4:1 no mostró ningún material de partida). En este punto la mezcla en bruto se interrumpió con HCl 0,5 M (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 100:1 a 20:1) proporcionó **25c** en forma de un aceite incoloro (3,14 g; rendimiento: 80%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,25 (m, 2H) 5,64 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 3,82 (m, 1H), 2,38 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,20 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,03 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

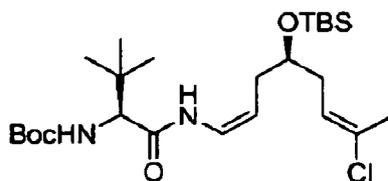
15 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 137,7, 130,9, 124,3, 84,6, 70,6, 42,5, 36,6, 25,9, 21,3, 18,2, -4,4.

Ejemplo 7: Síntesis del fragmento BCD

El esquema 4 proporciona diversos ejemplos de la síntesis del fragmento BCD, de acuerdo con la nomenclatura proporcionada en el Esquema 1.



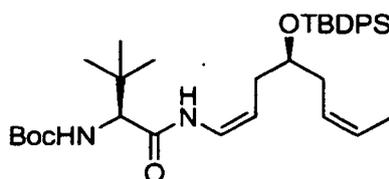
Esquema 4

Síntesis del intermedio 26a

5 Un tubo Schlenk que puede volver a cerrarse herméticamente se cargó con yoduro de cobre (I) (148 mg, 0,78 mmol), carbonato potásico (1,076 g, 7,78 mmol) y Boc-*tert*-LeuCONH₂ (preparado siguiendo el procedimiento descrito en Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (0,96 g, 4,15 mmol), se evacuó y se cargó con argón. Se añadieron *N,N*-dimetiletilendiamina (DME-DA) (0,166 ml, 1,55 mmol), yoduro de vinilo **25c** (1,04 g, 2,59 mmol) y DMF seca (15 ml) en una atmósfera de argón. El tubo Schlenk se cerró herméticamente, se calentó a 90 °C durante 16-18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se interrumpió con agua. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 20:1 a 15:1). El intermedio **26a** (670 mg, rendimiento, 53%) se obtuvo en forma de un aceite.

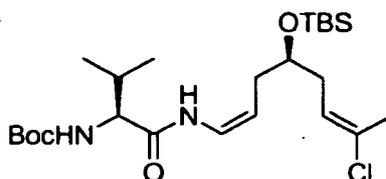
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,72 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,70 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 5,54 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 5,35 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,76 (c, 1H, J = 7,8 Hz), 3,89 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,73-3,68 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 0,971 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

15 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,9, 156,0 131,1, 123,9, 122,6, 108,2, 79,9, 71,6, 62,5, 36,5, 34,8, 33,8, 28,1, 26,7, 25,9, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

Síntesis del intermedio 26b

20 Un tubo Schenk que puede volver a cerrarse herméticamente se cargó con yoduro de cobre (I) (232,4 mg, 1,22 mmol), carbonato potásico (1,688 g, 12,23 mmol) y Boc-*tert*-LeuCONH₂ (2,474 g, 6,12 mmol), se evacuó y se cargó con argón. Se añadieron *N,N*-dimetiletilendiamina (0,26 ml, 2,45 mmol), yoduro de vinilo **25b** (2 g, 4,08 mmol) y DMF seca (35 ml) en una atmósfera de argón. El tubo Schlenk se cerró herméticamente, se calentó a 90 °C durante 16-18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se interrumpió con agua. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 20:1 a 15:1). El intermedio **26b** (1,06 g, rendimiento: 44%) se obtuvo en forma de un aceite.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,70-7,67 (m, 4H), 7,43-7,35 (m, 6H), 7,13 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 10,2, 9,6 Hz), 5,56 - 5,45 (m, 1H), 5,36 - 5,28 (m, 2H), 4,86 - 4,78 (m, 2H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 2,26 - 2,04 (m, 4H), 1,44 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,43 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

Síntesis del intermedio 26c

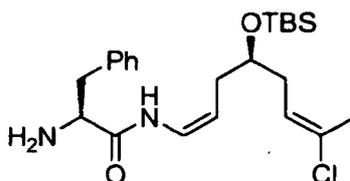
Un tubo Schlenk que puede volver a cerrarse herméticamente se cargó con yoduro de cobre (I) (40,4 mg, 0,213 mmol), carbonato potásico (294 mg, 2,13 mmol) y Boc-Va-CONH₂ (preparado siguiendo el procedimiento descrito en Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (230 mg, 1,06 mmol), se evacuó y se cargó con argón. Se

añadieron *N,N'*-dimetiletilendiamina (45 μ l, 0,426 mmol), yoduro de vinilo **25c** (283 mg, 0,71 mmol) y DMF seca (35 ml) en una atmósfera de argón. El tubo Schlenk se cerró herméticamente, se calentó a 90 °C durante 16-18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se interrumpió con agua. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 7:1 a 3:1). Intermedio **26c** (270 g, rendimiento: 77%) se obtuvo en forma de un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7,80 (d, 1H, J = 9,3), 6,79 - 6,73 (m, 1H), 5,58 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 5,02 (s a, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H, J = 8,4, 6,0 Hz), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 2,12 - 2,22 (m, 5H), 2,02 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 0,98 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 169,3, 131,1, 124,0, 122,7, 108,9, 71,6, 36,5, 33,8, 30,6; 28,5, 26,1, 21,3, 19,6, 18,3, 17,9, -4,3, -4,4.

Síntesis del intermedio 26d



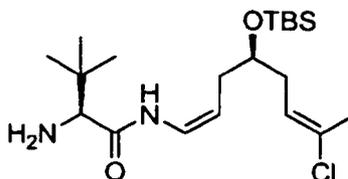
Un tubo Schlenk que puede volver a cerrarse herméticamente se cargó con yoduro de cobre (I) (14,2 mg, 0,075 mmol), carbonato de potasio (104 mg, 0,75 mmol) y Fmoc-Phe-CONH₂ (preparado siguiendo el procedimiento descrito en Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (145 mg, 0,375 mmol), se evacuó y se cargó con argón. Se añadieron *N,N'*-dimetiletilendiamina (16 μ l, 0,15 mmol) yoduro de vinilo **25c** (100 mg, 0,25 mmol) y DMF seca (2,5 ml) en una atmósfera de argón. El tubo Schlenk se cerró herméticamente, se calentó a 90 °C durante 16-18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 4:1 a 1:1). El intermedio **26d** (46 mg, rendimiento: 42%) se obtuvo en forma de un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9,19 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,36-7,21 (m, 5H), 6,77 (ddd, 1H, J = 10,2, 9,3, 0,9), 5,60 (t a, 1H, J = 7,8 Hz), 4,82-4,78 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,67 (dd, 1H, J = 9,6, 3,9 Hz), 3,32 (dd, 1H, J = 13,8, 3,9 Hz), 2,69 (dd, 1H, J = 13,8, 9,6 Hz), 2,20-2,11 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 171,9, 137,9, 130,9, 129,5, 129,1, 127,2, 124,1, 122,5, 107,9, 71,4, 56,6, 40,9, 36,3, 33,6, 26,1, 21,3, 18,3, -4,4, -4,5.

EM (EN) m/z 437,1 [M+H]⁺, 459,0 [M+Na]⁺

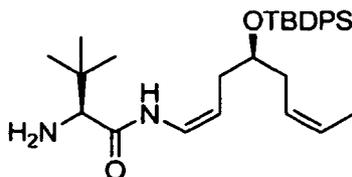
Síntesis del intermedio 27a



Una solución de amino derivado protegido **26a** (670 mg, 1,33 mmol) en etilenglicol (30 ml) se calentó a 200 °C durante 10-20 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se interrumpió con salmuera y se vertió en agua. Se añadieron unas pocas gotas de NaOH 3 M hasta que la solución alcanzó pH 14 y después se extrajo minuciosamente con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando la amina primaria **27a** (510 mg, rendimiento: 95%) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8,77 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,71 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 5,56 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,71 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

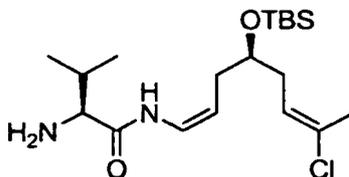
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 171,2, 131,0, 124,1, 122,5, 107,1, 71,5, 64,3, 36,2, 34,5, 33,8, 26,5, 26,0, 21,2, 18,2, -4,4, -4,5.

Síntesis del intermedio 27b

Una solución de derivado protegido de amino **26b** (847 mg, 1,43 mmol) en etilenglicol (50 ml) se calentó a 200 °C durante 10-20 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se interrumpió con salmuera y se vertió en agua. Se añadieron unas pocas gotas de NaOH 3 M hasta que la solución alcanzó pH 14 y después se extrajo minuciosamente con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando la amina primaria **27b** (435 mg, 62%) en forma de una espuma de color blanco después de purificación por cromatografía ultrarrápida (Hexano/ EtOAc 10:1 a 1:2).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,50 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,70 - 7,66 (m, 4H), 7,45 - 7,33 (m, 6H), 6,67 (dd, 1H, J = 11,1, 9,3 Hz), 5,48 - 5,40 (m, 1H), 5,36 - 5,28 (m, 1H), 4,79 (dd, 1H, J = 16,2, 7,5 Hz), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,22 - 2,14 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

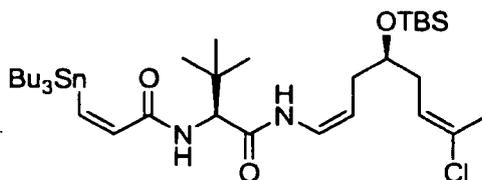
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 171,0; 136,1; 134,5; 129,8; 127,8; 126,3; 126,2; 122,1; 107,6; 72,6; 64,4; 34,0; 34,4; 32,8; 27,2; 26,9; 19,6; 13,2.

Síntesis del intermedio 27c

Una solución del derivado de amino protegido **26c** (255 mg, 0,52 mmol) en etilenglicol (15 ml) se calentó a 200 °C durante 10-20 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se inactivó con salmuera y se vertió en agua. Se añadieron unas pocas gotas de NaOH 3 M hasta que la solución alcanzó pH 14 y después se extrajo minuciosamente con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando la amina primaria **27c** (170 mg, 85%) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,27 (d, 1H, J = 10,2), 6,76 (dd, 1H, J = 11,1, 9,6 Hz), 5,61 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,80 - 4,72 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,31 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,20 - 2,16 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,59 (s a, 2H), 1,00 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,82 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,05 (s, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 172,1, 131,1, 124,1, 122,5, 107,4, 71,5, 36,5, 33,7, 30,8, 26,0, 21,3, 20,0, 16,1, -4,3, -4,4.

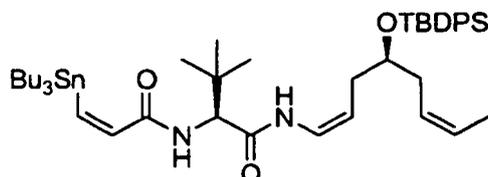
Síntesis del intermedio 28a

A una solución de amina **27a** (918 mg, 2,27 mmol) en DCM/DMF (10:1, 39,6 ml), se le añadió una solución de ácido (Z)-3-tributilstannilpropenoico (1028 mg, 2,84 mmol) en DCM seco, en una atmósfera de argón y después se enfrió a 0 °C. Se añadieron diisopropiletilamina (DIPEA) (0,6 ml, 3,4 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (310 mg, 2,27 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) (860 mg, 2,27 mmol) a la solución y después de 30 min se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se vertió en agua y se extrajo con

DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 20:1 a 15:1), dando amida **28a** (1110 mg; rendimiento: 66%) en forma de un aceite.

5 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,63 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,72 (t, 1H, J = 9,5 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,56 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 4,83 (c, 1H, J = 9,0 Hz), 4,41 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,76 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,45 (m, 6H), 1,25 (m, 8H), 1,0 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,84 (m, 13H), 0,06 (s, 6H).

Síntesis del intermedio 28b

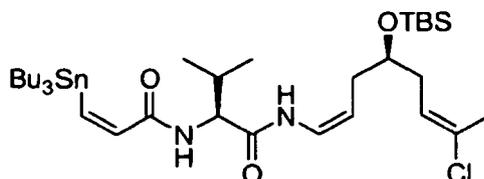


10 A una solución de la amina **27b** (575 mg, 1,17 mmol) en DCM/DMF (4:1, 12,5 ml), se le añadió una solución de ácido (Z)-3-tributilstannilpropenoico (505,6 mg, 1,4 mmol) en DCM seco, en una atmósfera de argón, y después se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (0,243 ml, 1,76 mmol), 7-hidroxibenzotriazol (HOBt) (189,2 mg, 1,4 mmol) y HATU (532,28 mg, 1,4 mmol) a la solución y después de 30 min se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 20:1 a 15:1) dando la amida **28b** (780,4 mg; rendimiento: 77%) en forma de una espuma de color blanco.

20 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,70 - 7,68 (m, 4H), 7,43 - 7,36 (m, 6H), 7,02 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,66 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 5,57 - 5,34 (m, 1H), 5,38 - 5,28 (m, 1H), 4,83 (dd, 1H, J = 16,5, 7,8 Hz), 4,31 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 2,26 - 2,02 (m, 4H), 1,50 - 1,42 (m, 6H), 1,43 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,33 - 1,20 (m, 6H), 1,06 (s, 9H), 0,96 (s, 9H), 0,95-0,83 (m, 15H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,0; 166,2; 153,8; 136,3; 136,1; 134,3; 130,0; 127,8; 126,7; 126,0; 121,6; 109,0; 72,6; 60,7; 35,7; 34,0; 32,7; 29,5; 27,7; 27,2; 26,7; 19,5; 14,0; 13,2; 11,8.

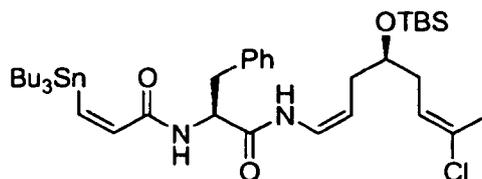
Síntesis del Intermedio 28c



25 A una solución de amina **27c** (170 mg, 0,437 mmol) en DCM/DMF (10:1, 7,7 ml), se le añadió una solución de ácido (Z)-3-tributilstannilpropenoico (197,2 mg, 0,546 mmol) en DCM seco, en una atmósfera de argón, y después se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (0,11 ml, 0,655 mmol), HOAt (59,4 mg, 0,437 mmol) y HATU (166 mg, 0,437 mmol) a la solución y después de 30 min se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 20:1 a 15:1) para dar la amida **28c** (250 mg, rendimiento: 78%) en forma de una espuma de color blanco.

35 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,94 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,72 (t, 1H, J = 9,5 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,56 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,83 (c, 1H, J = 9,0 Hz), 4,41 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,76 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,45 (m, 7H), 1,25 (m, 8H), 0,88 (s, 9H), 0,84 (m, 19H), 0,06 (s, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169,2, 166,8, 153,8, 136,2, 131,1, 123,9, 122,6, 108,7, 71,6, 59,2, 36,5, 33,7, 31,4, 29,5, 29,4, 27,6, 26,1, 21,3, 19,5, 18,5, 18,3, 14,0, 11,8, -4,3, -4,4.

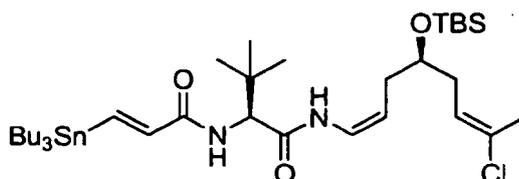
Síntesis del intermedio 28d

5 A una solución de la amina **26d** (44 mg, 0,1 mmol) en DCM/DMF (10:1, 1,3 ml), se le añadió una solución de ácido (Z)-3-tributilestanilpropenoico (45 mg, 0,125 mmol) en DCM seco, en una atmósfera de argón, y después se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (26 µl, 0,15 mmol), HOAt (13,6 mg, 0,1 mmol) y HATU (38 mg, 0,1 mmol) a la solución y después de 30 min se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 20:1 a 15:1), dando la amida **28d** (60 mg, rendimiento: 80%) en forma de un aceite.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,43 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,34 - 7,22 (m, 5H), 7,02 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,66 (dd, 1H, J = 9,9, 9,3 Hz), 6,34 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,51 (dd, 1H, J = 8,1, 7,5 Hz), 4,81 - 4,71 (m, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H, J = 13,5, 6 Hz), 2,69 (dd, 1H, J = 13,5, 8,4 Hz), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 8H), 1,31 - 1,24 (m, 10H), 0,89 - 0,85 (m, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

15 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,5, 166,5, 154,4, 136,7, 135,9, 131,0, 129,5, 129,1, 127,4, 124,0, 122,3, 108,8, 71,5, 55,1, 38,8, 36,6, 33,3, 29,5, 29,4, 27,6, 26,0, 21,3, 18,2, 14,0, 11,8, -4,3, -4,5.

EM (EN) m/z 781,2 [M+H]⁺, 803,2 [M+Na]⁺

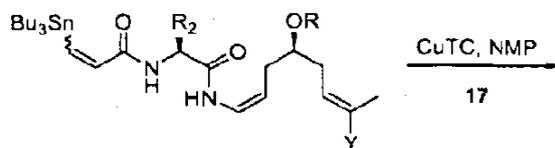
Síntesis del intermedio 28e

20 A una solución de la amina **27a** (30 mg, 0,075 mmol) en DCM/DMF (10:1, 1 ml), se le añadió una solución de ácido (E)-3-tributilestanilpropenoico (33,5 mg, 0,095 mmol) en DCM seco, en una atmósfera de argón, y después se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (19 µl, 0,11 mol), HOAt (10 mg, 0,075 mmol) y HATU (27,5 mg, 0,075 mmol) a la solución y después de 30 min se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 6:1), dando la amida **28e** (25 mg, rendimiento: 45%) en forma de un aceite.

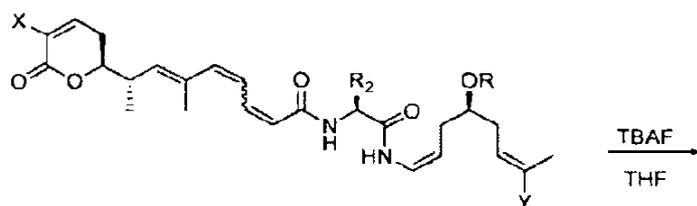
30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,68 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 18,9 Hz), 6,73 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 6,28 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 18,9 Hz), 5,60 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 4,83 (c, 1H, J = 9,2 Hz), 4,40 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,77 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,45 (m, 6H), 1,25 (m, 8H), 1,0 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,84 (m, 13H), 0,06 (s, 6H).

Ejemplo 8

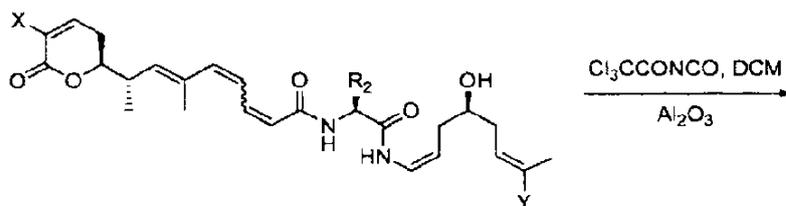
El esquema 5 proporciona la síntesis de muchos compuestos de la invención.



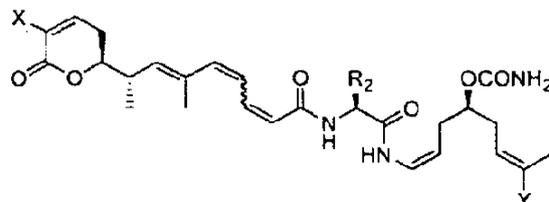
- (Z)-28a R=TBS, Y=Cl, R₂=^tBu
 (Z)-28b R=TBDPS, Y=H, R₂=^tBu
 (Z)-28c R=TBS, Y= Cl, R₂=ⁱPr
 (Z)-28d R=TBS, Y= Cl, R₂=CH₂Ph
 (E)-28e R=TBS, Y=Cl, R₂=^tBu



- (7E,9Z,11Z)-29a R=TBS, R₂=^tBu, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-29b R=TBDPS, R₂=^tBu, X=OMe, Y=H
 (7E,9Z,11Z)-29c R=TBS, R₂=ⁱPr, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-29d R=TBS, R₂= CH₂Ph, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11E)-29e R=TBS, R₂=^tBu, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-29f R=TBS, R₂=^tBu, X=H, Y=Cl

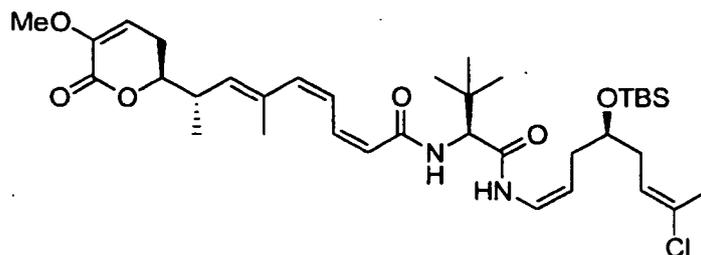


- (7E,9Z,11Z)-30a R₂=^tBu, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-30b R₂=^tBu, X=OMe, Y=H
 (7E,9Z,11Z)-30c R₂=ⁱPr, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-30d R₂= CH₂Ph, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11E)-30e R₂=^tBu, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-30f R₂=^tBu, X=H, Y=Cl



- (7E,9Z,11Z)-Compuesto 1 R₂=^tBu, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-Compuesto 4 R₂=^tBu, X=OMe, Y=H
 (7E,9Z,11Z)-Compuesto 5 R₂=ⁱPr, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-Compuesto 31 R₂= CH₂Ph, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11E)-Compuesto 8 R₂=^tBu, X=OMe, Y=Cl

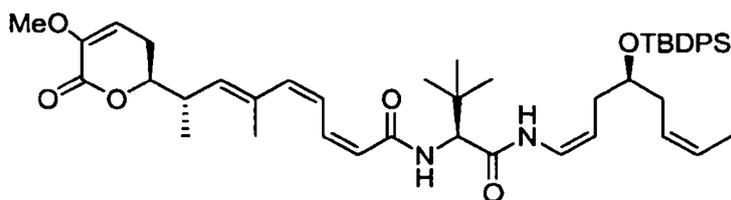
Esquema 5

Síntesis del compuesto 29a

5 A una solución del alquenilestannano **28a** (1,1 g, 1,47 mmol) y **17a** (0,62 g, 1,77 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (14,7 ml) a 0 °C, se le añadió tioenocarboxilato de cobre (CuTC) (422 mg, 2,2 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y 20 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de un lecho de alúmina neutra, se lavó con EtOAc/Éter 50:50 y los filtrados combinados se lavaron con HCl 0,5 N (3 x 15 ml). La solución orgánica se secó y se evaporó dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 5:1 a 1:1) dando el trieno **29a** (0,66 g, rendimiento: 66%) en forma de un aceite.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,89 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 12,3, 11,4 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 9,9, 9,3 Hz), 6,35 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,66 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,60 (dd, 1H, J = 5,4, 3,9 Hz), 5,55 (t a, 1H, J = 7,8 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,3 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 2,19 - 2,13 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,4 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

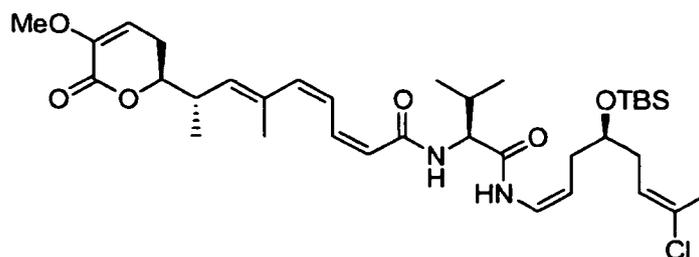
15 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,5; 166,4; 161,8; 145,4; 140,3; 137,3; 134,4; 134,3; 131,0; 124,3; 124,1; 122,4; 121,2; 108,7; 108,4; 82,0; 71,6; 60,6; 55,6; 37,5; 36,5; 35,1; 33,8; 26,5; 26,0; 21,3; 18,3; 17,4; 16,9; -4,3; -4,4.

Síntesis del compuesto 29b

20 A una solución de alquenilestannano **28b** (780,4 mg, 0,904 mmol) y **17a** (377,4 mg, 1,085 mmol) en NMP (9 ml) a 0 °C, se le añadió tioenocarboxilato de cobre (258,5 mg, 1,36 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y 20 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de un lecho de alúmina neutra, se lavó con EtOAc/Éter 50:50 y los filtrados combinados se lavaron con HCl 0,5 N (3 x 10 ml). La solución orgánica se secó y se evaporó dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 5:1 a 1:1) dando el trieno **29b** (459,7 mg, rendimiento: 66%) en forma de un aceite.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,66 - 7,64 (m, 4H), 7,43 - 7,32 (m, 7H), 7,23 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,85 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 10,5, 9,3 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,66 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,60 (dd, 1H, J = 5,7, 5,1 Hz), 5,49-5,41 (m, 1H), 5,32 - 5,27 (m, 1H), 5,25 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,32 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 3,83 - 3,78 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,40 - 2,35 (m, 2H), 2,20 - 2,04 (m, 4H), 1,81 (s, 3H), 1,40 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,13 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,03 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

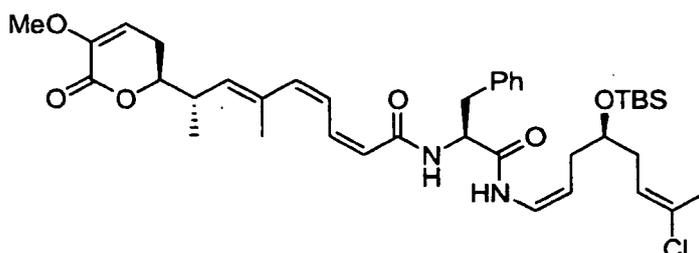
30 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,3; 166,3; 161,8; 145,4; 140,2; 137,3; 136,1; 134,8; 134,4; 134,3; 129,9; 127,8; 126,4; 126,1; 124,4; 121,7; 121,2; 108,4; 109,1; 82,0; 72,6; 60,6; 55,6; 37,5; 35,2; 32,7; 31,1; 27,2; 26,8; 26,5; 19,5; 17,4; 16,9; 13,1.

Síntesis del compuesto 29c

5 A una solución de del alquenilestannano **28c** (250 mg, 0,34 mmol) y **17a** (142 mg, 0,409 mmol) en NMP (2,5 ml) a 0 °C, se le añadió tioenocarboxilato de cobre (97 mg, 0,51 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y 20 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de un lecho de alúmina neutra, se lavó con EtOAc/Éter 50:50 y los filtrados combinados se lavaron con HCl 0,5 N (3 x 10 ml). La solución orgánica se secó y se evaporó dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 10:1 a 6:1) dando el trieno **29c** (150 mg, rendimiento: 67%) en forma de un aceite.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,21 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 10,2, 9,3 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,15 (d, 1H, J = 11, 7 Hz), 5,66 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,61 (dd, 1H, J = 5,7, 3,6 Hz), 5,56 (t a, 1H, J = 8,1 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 4,30 (dd, 1H, J = 8,1, 7,5 Hz), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,42 - 2,37 (m, 2H), 2,18 - 2,14 (m, 5H), 2,00 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,14 (d, 3H J = 6,9 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,96 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,86 (s, 9H), 0,4 (s, 6H).

15 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 169,2 166,8; 161,8; 145,4; 140,5, 137,7; 134,6; 134,3; 131,0, 124,3; 124,2, 122,6; 121,2; 108,6; 108,4; 82,0; 71,5; 58,9; 55,6; 37,5; 36,4; 33,8; 30,8, 26,5; 26,1; 21,3, 19,6, 18,5, 18,3, 17,4, 16,9, -4,3, -4,4.

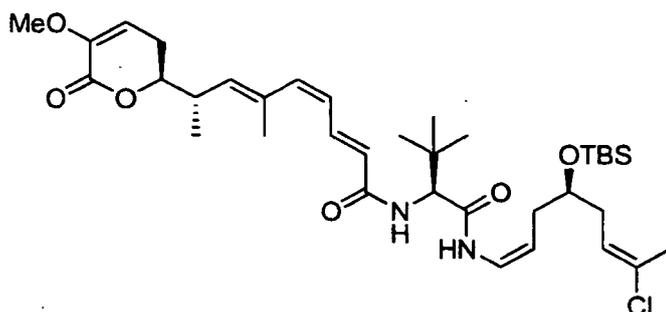
Síntesis del compuesto 29d

20 A una solución de alquenilestannano **28d** (60 mg, 0,08 mmol) y **17a** (32,4 mg, 0,09 mmol) en NMP (1 ml) a 0 °C, se le añadió tioenocarboxilato de cobre (22 mg, 0,12 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y 20 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de un lecho de alúmina neutra, se lavó con EtOAc/Éter 50: 50 y los filtrados combinados se lavaron con HCl 0,5 N (3 x 10 ml). La solución orgánica se secó y se evaporó dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 4:1 a 1:1) dando el trieno **29d** (13 mg, rendimiento: 25%) en forma de un aceite.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,59 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,33 - 7,24 (m, 5H), 7,23 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,66 (dd, 1H, J = 10,5, 9 Hz), 6,24 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,17 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,63 - 5,58 (m, 2H), 5,51 (td, 1H, J = 7,8, 1,2 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,79 - 4,67 (m, 2H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,65 - 3,62 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H, J = 13,5, 6,3 Hz), 3,04 (dd, 1H, J = 13,8, 8,4 Hz), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,43 - 2,37 (m, 2H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,93 - 1,72 (m, 2H), 1,16 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

30 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,4, 166,5, 161,7, 145,5, 140,8, 138,1, 136,8, 134,5, 134,3, 131,0, 129,5, 129,1, 127,4, 124,2, 124,1, 122,3, 120,4, 108,7, 108,3, 82,0, 71,4, 55,7, 54,9, 38,3, 37,5, 36,6, 33,4, 26,5, 26,0, 21,3, 18,2, 17,4, 16,9, -4,3, -4,4.

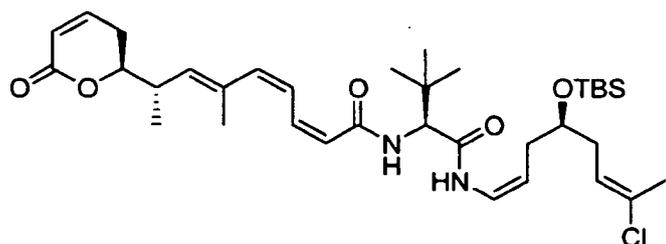
35 EM (EN) m/z 711,2 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 29e

5 A una solución del alquenilestannano **28e** (50 mg, 0,067 mmol) y **17a** (28 mg, 0,08 mmol) en NMP (1 ml) a 0 °C, se le añadió tifenocarboxilato de cobre (19,1 mg, 0,10 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y 20 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de un lecho de alúmina neutra, se lavó con EtOAc/Éter 50:50 y los filtrados combinados se lavaron con HCl 0,5 N (3 x 10 ml). La solución orgánica se secó y se evaporó dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 5:1 a 1: 1), dando el trieno **29e** (33 mg, rendimiento: 50%) en forma de un aceite.

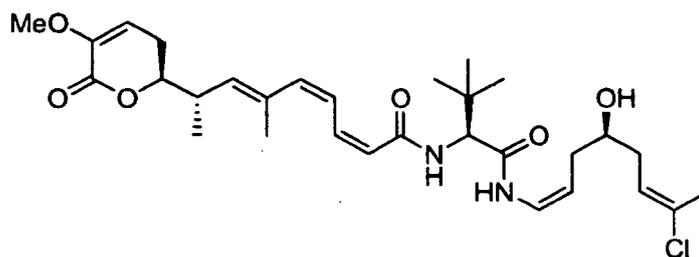
10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,73 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 14,1, 11,7 Hz), 6,71 (dd, 1H J = 9,9, 9,7 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 6,04 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 5,93 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 5,63 (t a, 1H, J = 4,5 Hz), 5,58 - 5,53 (m, 1H), 5,34 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,85 - 4,78 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, J = 9,3), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 2,45 - 2,41 (m, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

15 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,5, 166,1, 161,8, 145,4, 140,7, 138,0, 135,3, 134,9, 131,1, 125,8, 124,9, 124,0, 122,4, 108,7, 108,5, 81,9, 71,6, 60,9, 55,6, 37,6, 36,5, 35,2, 33,8, 29,9, 26,8, 26,1, 21,3, 18,3, 17,3, 16,9, -4,3, -4,4.

Síntesis del compuesto 29f

20 A una solución del alquenilestannano **28a** (60 mg, 0,083 mmol) y **17b** (29 mg, 0,09 mmol) en NMP (0,9 ml) a 0 °C, se le añadió tifenocarboxilato de cobre (24 mg, 0,12 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y 20 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de un lecho de alúmina neutra, se lavó con EtOAc/Éter 50:50 y los filtrados combinados se lavaron con HCl 0,5 N (3 x 10 ml). La solución orgánica se secó y se evaporó dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 5:1 a 1:1) dando la amida **29f** (27 mg, rendimiento: 50%) en forma de un aceite.

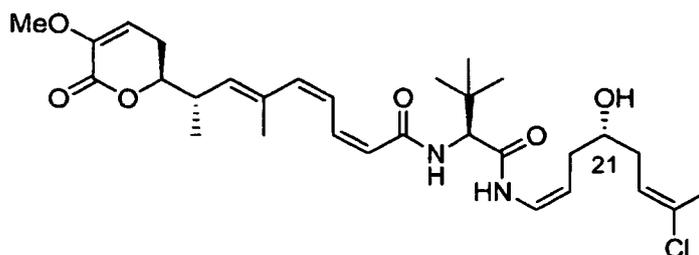
25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,62 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 12,6, 11,4 Hz), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H, J = 10,5, 9,0 Hz), 6,23 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,17 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 6,06 - 6,01 (m, 1H), 5,66 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,60 - 5,55 (m, 1H), 5,29 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,34 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,03 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 30a

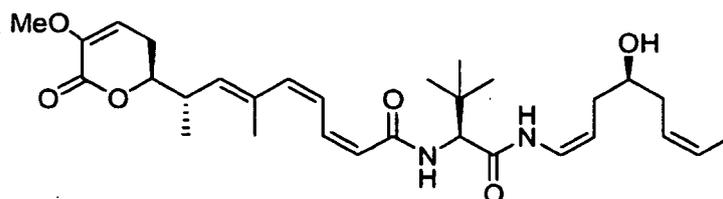
A una solución de **29a** (275 mg, 0,41 mmol) en THF (6 ml) en una atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente, se le añadió TBAF 1 M en THF (0,82 ml, 0,82 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 3:1 a 1:2) dando el alcohol **30a** (175 mg; rendimiento: 76%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,00 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 12,0, 11,4 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 9,6, 8,7 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,68 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,63 - 5,58 (m, 2H), 5,27 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,70 - 3,69 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (s a, 1H), 2,89 - 2,75 (m, 1H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,03 (s, 9H).

El isómero (**21S**)- del **Compuesto 30a** se obtuvo cuando el procedimiento sintético se realizó partiendo del fragmento racémico D. La mezcla final de isómeros [(**21S**)-Compuesto 30a y (**21R**)-Compuesto 30a] se separó por HPLC semipreparativa de fase inversa (SymmetryPrep C 18 7 μm, 7,8 x 150 mm, gradiente H₂O:MeCN de 50 a 60% de MeCN en 30 min, detección UV, flujo 2,5 ml/min, [tr ((**21S**)-30a): 15,4 min, tr ((**21R**)-30a):14,7 min]) y (**21S**)-**Compuesto 30a** se obtuvo en forma pura:



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,62 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,28 - 22 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 6,32 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,17 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,68 - 5,58 (m, 3H), 5,28 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 4,32 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,43 - 2,38 (m, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,16 (d, 3H J=6,9 Hz), 1,02 (s, 9H).

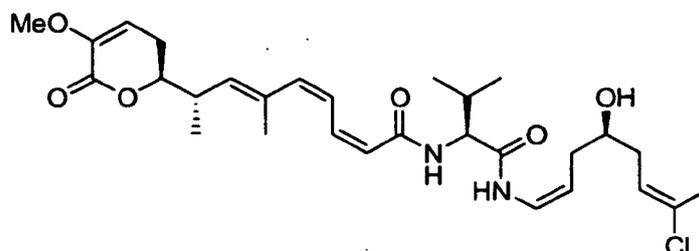
Síntesis del compuesto 30b

A una solución de **29b** (586 mg, 0,76 mmol) en THF (7,5 ml) en una atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente, se le añadió TBAF 1 M en THF (1,53 ml, 2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 3:1 a 1:2) dando el alcohol **30b** (320 mg, rendimiento: 80%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,95 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 6,85 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,73 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 6,57 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,67 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,61 (dd, 1H, J = 5,4, 3,9 Hz), 5,63 - 5,58 (m, 1H), 5,44 - 5,35 (m, 1H), 5,26 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,86 (c, 1H, J = 8,1 Hz), 4,38 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,96 - 2,92 (m, 1H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,41 - 2,37 (m, 2H), 2,28 - 2,14 (m, 4H), 1,82 (s, 3H), 1,61 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,7; 166,6; 161,8; 145,4; 140,3; 137,5; 134,4; 134,3; 127,7; 126,0; 124,4; 123,7; 121,1; 108,9; 108,4; 82,0; 72,1; 60,9; 55,7; 37,6; 35,0; 34,8; 33,2; 26,9; 26,5; 17,4; 16,9; 13,3.

Síntesis del compuesto 30c

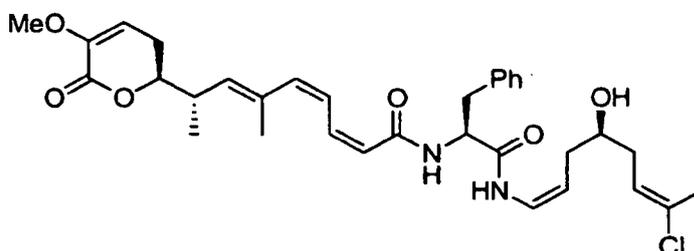


10 A una solución de **29c** (150 mg, 0,23 mmol) en THF (4,8 ml) en una atmósfera de N_2 y a temperatura ambiente, se le añadió TBAF 1 M en THF (0,45 ml, 0,45 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 3:1 a 1:2) dando el alcohol **30c** (90 mg, rendimiento: 73%) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,16 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 12,0, 11,1 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,79-6,70 (m, 2H), 6,14 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,68 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,63 - 5,58 (m, 2H), 5,27 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H, J = 8,4, 7,5 Hz), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 3,70 - 3,69 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,89 - 2,76 (m, 1H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,21 - 2,14 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,96 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

20 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169,7, 167,1, 161,8, 145,4, 140,5, 137,8, 134,6, 134,2, 131,6, 124,4, 123,9, 123,8, 120,7, 108,5, 108,4, 82,0, 59,1, 55,7, 37,5, 36,4, 33,5, 31,0, 26,5, 21,3, 19,5, 18,7, 17,4, 16,8. EM (EN) m/z 549,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 571,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Síntesis del compuesto 30d



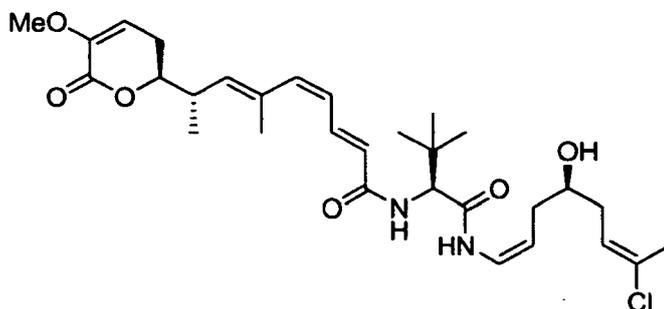
25 A una solución de **29d** (11 mg, 0,02 mmol) en THF (0,32 ml) en una atmósfera de N_2 y a temperatura ambiente, se le añadió TBAF 1 M en THF (0,03 ml, 0,03 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 3:1 a 1:2) dando el alcohol **30d** (6 mg, rendimiento: 65%) en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,54 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,34 - 7,23 (m, 5H), 7,20 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,89 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 9,9, 9,3 Hz), 6,27 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,17 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,63 - 5,53 (m, 3H), 5,28 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,67 - 3,65 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H, J = 13,8, 6,3 Hz), 3,06 (dd, 1H, J = 13,8, 8,1 Hz), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,43 - 2,38 (m, 2H), 2,15 - 2,10 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,92 - 1,87 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,6, 166,6, 160,8, 145,8, 140,8, 138,1, 136,8, 134,6, 134,2, 129,6, 129,0, 127,2, 124,1, 124,0, 123,4, 120,4, 108,3, 108,2, 82,0, 71,6, 55,7, 55,0, 38,4, 37,5, 36,4, 33,0, 26,5, 21,3, 17,4, 16,9.

EM (EN) m/z 597,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 30e



5

A una solución de **29e** (32 mg, 0,047 mmol) en THF (1 ml) en una atmósfera de N_2 y a temperatura ambiente, se le añadió TBAF 1 M en THF (0,094 ml, 0,094 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 3:1 a 1:2) dando el alcohol **30e** (14 mg, rendimiento: 55%) en forma de una espuma de color blanco.

10

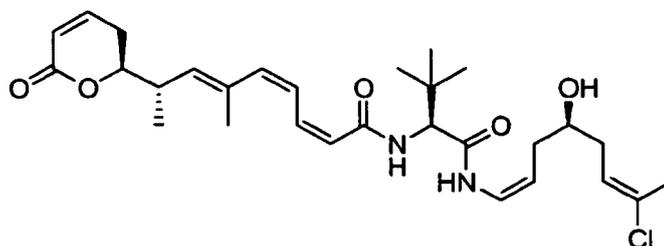
15

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8,97 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,71 (dd, 1H $J = 14,7, 11,7$ Hz), 6,74 (dd, 1H $J = 9,3, 9,9$ Hz), 6,57 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,15 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 6,03 (dd, 1H, $J = 11,7, 11,4$ Hz), 5,95 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 5,65 - 5,58 (m, 2H), 5,35 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,87 - 4,78 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, $J = 9,3$), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,25 (s a, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,45 - 2,40 (m, 2H), 2,23 - 2,12 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,8, 166,5, 161,68, 145,3, 140,9, 138,2, 135,4, 134,7, 132,0, 125,68, 124,6, 123,9, 123,6, 108,6, 108,4, 81,9, 71,7, 61,3, 55,7, 37,5, 36,5, 36,3, 34,9, 33,3, 26,9, 26,7, 21,3, 17,0, 16,7.

EM (EN) m/z 563,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 585,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

20 Síntesis del compuesto 30f

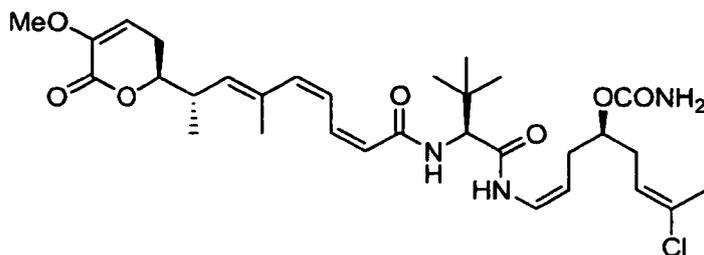


A una solución de **29f** (28 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml) en una atmósfera de N_2 y a temperatura ambiente, se le añadió TBAF 1 M en THF (0,09 ml, 0,09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se interrumpió con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 3:1 a 1:2) dando el alcohol **30f** (17 mg; rendimiento: 75%) en forma de un sólido de color blanco.

25

30

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,05 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,35 (m, 2H), 7,0 (dd, 1H, $J = 11,7, 11,4$ Hz), 6,73 (dd, 1H, $J = 9,6, 8,7$ Hz), 6,56 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,05 (m, 3H), 5,63 - 5,58 (m, 2H), 5,30 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 4,78 (m, 1H), 4,50 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 3,68 (m, 1H), 3,48 (s a, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,14 (d, 3H $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H).

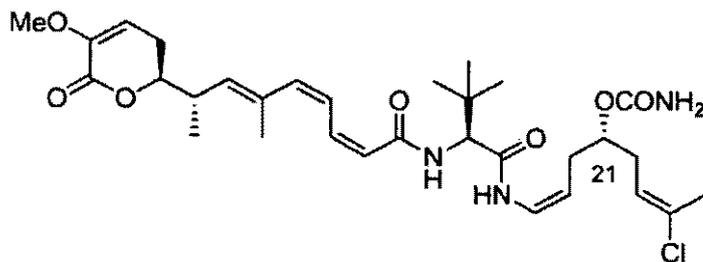
Síntesis del compuesto 1

A una solución de **30a** (300 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (7,5 ml) a 0 °C, se le añadió isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (76 μ l, 0,64 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro. La mezcla se agitó durante 5-30 min y después se impregnó en una capa de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de DCM/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó al vacío dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 2:1 a 1:2). El Compuesto 1 (0,26 g, rendimiento: 81%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco y exhibió características físicas y espectroscópicas (RMN de ^1H y de ^{13}C y EM) equivalentes a los presentados en el Ejemplo 2.

El isómero (**21S**)- del **Compuesto 1** se obtuvo por cualquiera de estos dos procedimientos:

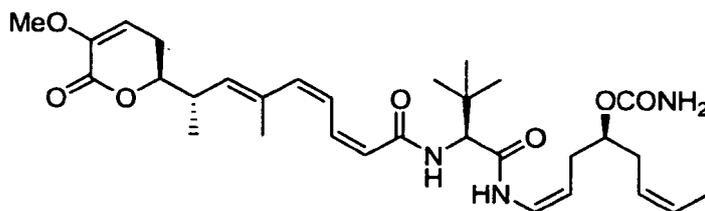
A.- siguiendo el mismo procedimiento que parte de la mezcla de isómeros (**21R**)- y (**21S**)-**Compuesto 30a** y separación final de (**21S**)-**Compuesto 1** por HPLC semipreparativa de fase inversa (SymmetryPrep C18 7 μ m, 7,8 x 150 mm, gradiente $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ de MeOH del 50 al 100% en 30 min, detección UV, flujo 2,5 ml/min, [tr ((**21S**)-1): 19,2 min, tr ((**21R**)-1): 19,8 min]).

B.- siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el compuesto 1, pero partiendo del (**21S**)-**Compuesto 30a** puro.

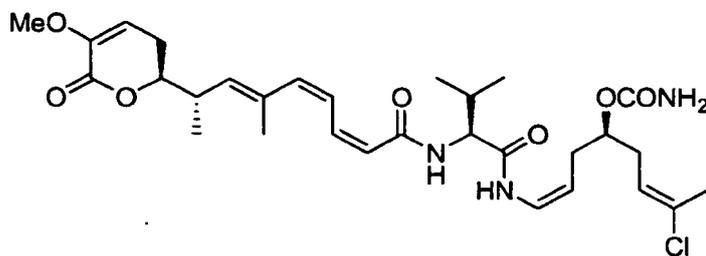
**(21S)-Compuesto 1**

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8,69 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 11,5 Hz), 6,90 (t, 1H, J = 11, 5 Hz), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 6,34 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,17 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 5,66 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 5,64 - 5,62 (m, 1H), 5,59 - 5,56 (m, 1H), 5,29 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 4,81 - 4,77 (m, 1H), 4,50 - 4,45 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 5H), 2,24 - 2,17 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,04 (s, 9H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 168,4, 166,1, 157,2, 148,3, 145,2, 140,2, 137,4, 134,1, 134,0, 132,0, 124,7, 124,2, 122,4, 120,7, 108,1, 104,7, 81,8, 75,0, 60,8, 55,4, 37,2, 34,8, 32,5, 30,3, 26,7, 26,2, 21,0, 17,1, 16,6.

Síntesis del compuesto 4

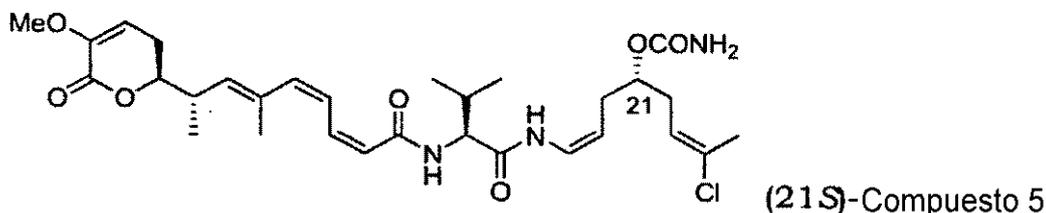
A una solución de **30b** (56 mg, 0,105 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C, se le añadió isocianato de tricloroacetilo (15 μ l, 0,126 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro. La mezcla se agitó durante 5-30 min y después se impregnó en una lecho de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de DCM/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó al vacío dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 3:1 a 1:2). El **Compuesto 4** (57,6 mg, rendimiento: 96%) se obtuvo en forma de una espuma de color blanco y se exhibieron las características físicas y espectroscópicas (RMN de ^1H y de ^{13}C y EM) equivalentes a los presentados en el Ejemplo 3.

10 Síntesis del compuesto 5

A una solución de **30c** (115 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C, se le añadió isocianato de tricloroacetilo (27 μ l, 0,23 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro. La mezcla se agitó durante 5-30 min y después se impregnó en un lecho de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de DCM/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó al vacío dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 3:1 a 1:2). El **Compuesto 5** (71 mg, rendimiento: 57%) se obtuvo en forma de una espuma de color blanco y se exhibieron las características físicas y espectroscópicas (RMN de ^1H y de ^{13}C y EM) equivalentes a los presentados en el Ejemplo 3.

La mezcla final de isómeros (15 mg) se separó por HPLC semipreparativa de fase inversa (SymmetryPrep C 18 7 μ m, 7,8 x 150 mm, gradiente $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ de MeOH del 50 al 70% en 75 min, detección UV, flujo 2,5 ml/min, [tr ((15R)-7): 18,15 min, tr ((15S)-7): 19,62 min] y se obtuvieron 3,1 mg de **(15R)-Compuesto 7** puro y 2,9 mg de **(15S)-Compuesto 7** puro:

El isómero **(21S)-** del **Compuesto 5** se aisló cuando 5 se purificó por HPLC semipreparativa de fase inversa (SymmetryPrep C8, gradiente $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ de MeCN del 45 al 50% en 30 min, detección UV, flujo 4,7 ml/min, [tr ((21S)-5): 21,6 min, tr ((21R)-5): 23,6 min]. A partir de una muestra (50 mg) que contenía ambos isómeros, después de la separación anteriormente mencionada, se obtuvieron 39 mg de **(21R)-Compuesto 5** puro y 6,1 mg de isómero puro (21 S)-Compuesto 5.

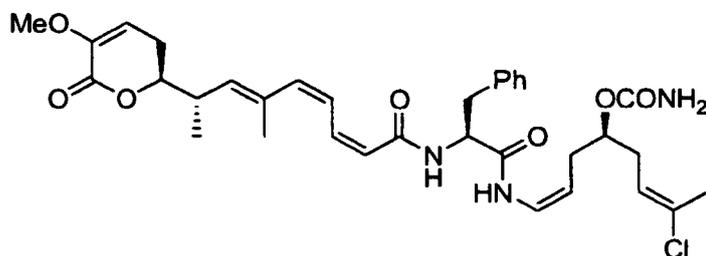


RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8,74 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,84 (dd, 1H, J = 10,5, 9,3 Hz), 6,22 (m, 2H), 5,68 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 5,63 (m, 2H), 5,42 (d, 1H, J = 9,3 Hz),

4,81 (m, 1H), 4,52 (m, 1H); 4,41 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 3H), 2,35 - 2,31 (m, 2H), 2,24 - 2,17 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,15 (d, 3H J = 6,6 Hz), 0,99 (d, 3H, J = 6,9 Hz) 0,96 (d, 3H, J = 6,9 Hz).

EM (EN) m/z 592,3 [M+H]⁺

5 Síntesis del compuesto 31

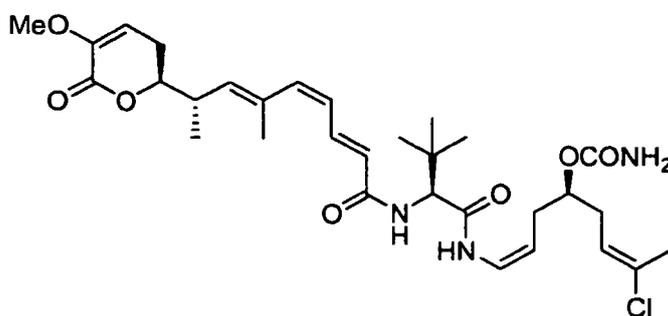


10 A una solución de **30d** (5 mg, 0,008 mmol) en diclorometano (0,7 ml) a 0 °C, se le añadió isocianato de tricloroacetilo (1,1 µl, 0,009 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro. La mezcla se agitó durante 5-30 min y después se empapó en una capa de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de DCM/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó al vacío dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 3:1 a 1:2). El **Compuesto 31** (3,5 mg, rendimiento: 66%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,43 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,29 - 7,19 (m, 6H), 6,91 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,77 (dd a, 1H, J = 10,2, 9,6 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,16 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,69 - 5,63 (m, 2H), 5,59 - 5,54 (m, 1H), 5,31 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,12 (s a, 1H), 4,91 - 4,84 (m, 1H), 4,76 - 4,70 (m, 1H), 4,31-4,13 (m, 2H, CH-5), 3,66 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H, J = 13,5, 6,9 Hz), 3,09 (dd, 1H, J = 13,5, 6,6 Hz), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,48 - 2,35 (m, 2H), 2,28 - 2,23 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

20 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,9, 166,5, 161,9, 157,1, 145,4, 140,6, 137,9, 136,4, 134,4, 133,9, 132,1, 129,7, 128,8 127,2, 124,6, 124,6, 122,7, 120,7, 108,5, 105,6, 82,1, 74,8, 55,7, 54,6, 38,7, 37,2, 33,1, 30,5, 26,2, 21,2, 17,3, 16,4.

Síntesis del compuesto 8

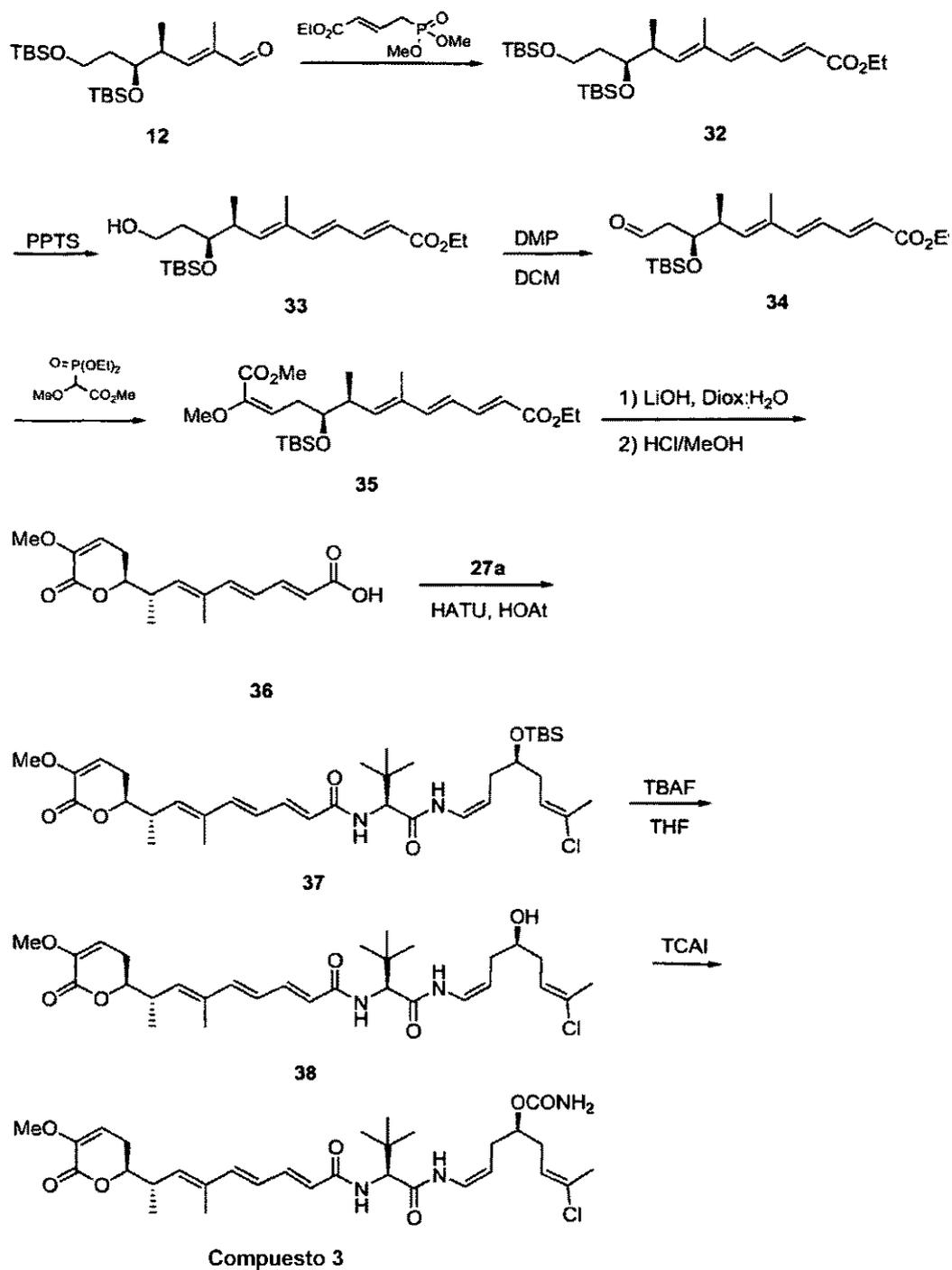


25 A una solución de **30e** (13 mg, 0,023 mmol) en diclorometano (1,7 ml) a 0°C, se le añadió isocianato de tricloroacetilo (3 µl, 0,025 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro. La mezcla se agitó durante 5-30 min y después se empapó en una capa de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de DCM/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó al vacío dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 3:1 a 1:2). El **Compuesto 8** (14,3 mg, rendimiento: 100%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco y se exhibieron las características físicas y espectroscópicas (RMN de ¹H y de ¹³C y EM) equivalentes a los presentados en el Ejemplo 4.

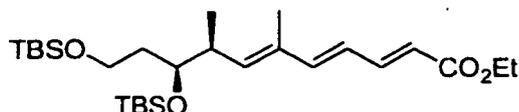
30

Ejemplo 9

El Esquema 6 representa un procedimiento sintético para muchos de los compuestos de la invención.

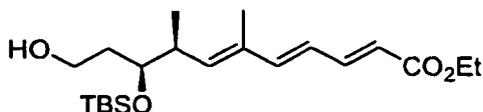


Esquema 6

Síntesis del intermedio 32

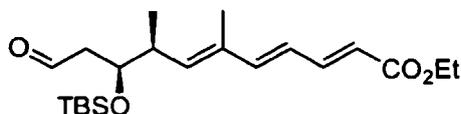
5 A una solución de 4-fosfonocrotonato de trietilo (3,7 g, 14,66 mmol) y 18-corona-6 (6,2 g, 23,46 mmol) en THF seco (59 ml) agitada en una atmósfera de argón a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añadió gota a gota KHMDS (28,1 ml, 14,07 mmol). Después de 15 min, el aldehído **12** (2,35 g, 5,86 mmol) se añadió gota a gota y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl (200 ml) y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 20:1 a 10:1) proporcionó 2,7 g (rendimiento: 93%) de trieno **32**.

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,31 (dd, 1H, $J = 11,2, 15,3$ Hz), 6,53 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 6,21 (dd, 1H, $J = 11,7, 13,8$ Hz), 5,84 (d, 1H, $J = 15,1$ Hz), 5,61 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,17 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,26 (m, 3H), 0,94 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 0,87 (s, 18H), 0,01 (m, 12H).

Síntesis del intermedio 33

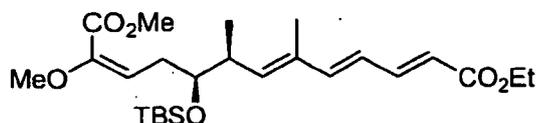
15 A una solución de **32** (3,75 g, 7,54 mmol) en EtOH (38 ml), se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (663 mg, 2,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 4:1 a 1:1), proporcionando 2,11 g (rendimiento: 73%) de alcohol **33**.

20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,31 (dd, 1H, $J = 10,8, 15,0$ Hz), 6,52 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 6,23 (dd, 1H, $J = 11,1, 15,0$ Hz), 5,86 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 5,52 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,18 (c, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,72 (m, 3H), 2,73 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 0,98 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,88 (s, 9H), 0,08 (m, 6H).

Síntesis del intermedio 34

25 El alcohol **33** (130 mg, 0,34 mmol) se agitó a temperatura ambiente en DCM (3,4 ml) en una atmósfera inerte y se añadió en una porción peryodinano (DMP) (288,5 mg, 0,68 mmol). La reacción se agitó hasta que se completó (TLC, aproximadamente 1 hora) y después se interrumpió con NaHCO_3 (solución saturada), se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/Hexano 1:4 para producir aproximadamente 125 mg (rendimiento: 96%) del aldehído **34** en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,79 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H, $J = 11,1, 15,3$ Hz), 6,52 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 6,25 (dd, 1H, $J = 11,1, 15,3$ Hz), 5,87 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 5,48 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 4,19 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,03 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,01 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,88 (s, 9H), 0,06 (m, 6H).

30

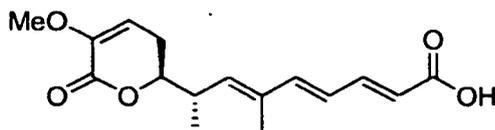
Síntesis del intermedio 35

35 A una solución de fosfonato (170 mg, 0,67 mmol) y 18-corona-6 (357 mg, 1,35 mmol) en THF seco (10 ml) se agitó en una atmósfera de argón a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió gota a gota KHMDS (1,34 ml, 0,67 mmol). Después de 15 min, se añadió gota a gota una solución del aldehído **34** (170 mg, 0,45 mmol) en THF seco (8,5 ml) durante un periodo de 30 min y se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 90 min. Después, la reacción se interrumpió con una solución de NH_4Cl saturado, se

secó a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 20:1 a 10:2) proporcionó 170 mg (rendimiento: 82%) de (**E**)-**35**.

5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,29 (dd, 1H, J = 10,8, 15,3 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,19 (dd, 1H, J = 10,8, 15,0 Hz), 5,83 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,48 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,33 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 4,17 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,25 (m, 3H), 0,97 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,88 (s, 9H), 0,03 (m, 6H).

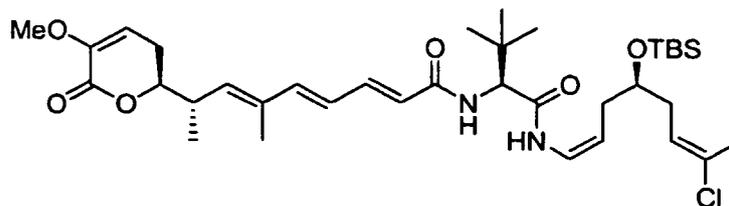
Síntesis del intermedio 36



10 Se añadió LiOH (15,8 mg, 0,66 mmol) a una solución del éster **35** (140 mg, 0,30 mmol) en agua al 20%/dioxano (7 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C. La mezcla se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con HCl (0,5 N, 10 ml). La fase acuosa se extrajo repetidamente con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron proporcionando el di-ácido en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió HCl concentrado (43 μl) a una solución del producto en bruto en MeOH (5,2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 1:4 a EtOAc/MeOH 5:1) proporcionando 72 mg (rendimiento: 70%) de ácido **36** en forma de un aceite incoloro.

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,40 (dd, 1H, J = 10,8, 15,0 Hz), 6,57 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 6,31 (dd, 1H, J = 11,4, 15,3 Hz), 5,89 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 5,60 (m, 1H), 5,52 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,22 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, J = 6,9 Hz).

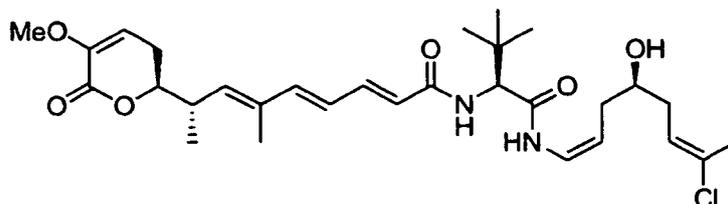
Síntesis del compuesto 37



25 A una solución de la amina **27a** (37,6 mg, 0,093 mmol) en DCM/DMF (10:1, 1,3 ml), se le añadió una solución de ácido **36** (30 mg, 0,103 mmol) en DCM seco, en una atmósfera de argón, y después se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (26 μl , 0,14 mmol), HOAt (12,7 mg, 0,093 mmol) y HATU (35,4 mg, 0,093 mmol) a la solución y después de 30 min se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 2:1 a 1:4) dando la amida **37** (34,7 mg, rendimiento: 55%) en forma de un aceite.

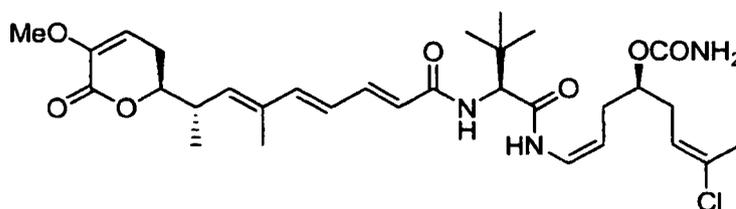
30 RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7,88 (d, 1H J = 10,5 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 14,4, 11,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 9,9, 9,6 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,31 - 6,22 (m, 2H), 5,94 (d, 1H, J = 14,7 Hz), 5,61 - 5,54 (m, 2H), 5,44 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,87 - 4,79 (m, 1H), 4,45 (d, 1H, J = 9,3), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,77 - 3,44 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,96 - 2,2,81 (m, 1H), 2,39 - 2,35 (m, 2H), 2,16 - 2,15 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz). 1,02 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

35

Síntesis del compuesto 38

5 A una solución de **37** (28 mg, 0,04 mmol) en THF (0,6 ml) en una atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente, se le añadió TBAF 1 M en THF (83 µl, 0,08 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 3:1 a 1:2) dando el alcohol **38** (22 mg, rendimiento: 96%) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 9,06 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 14,7, 10,5 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,74 (dd, 1H, J = 9,6; 9,6 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,25 (dd, 1H, J = 15,3, 11,1 Hz), 5,99 (d, 1H, J = 14,7 Hz), 5,65 - 5,60 (m, 2H), 5,45 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,87 - 4,81 (m, 1H), 4,45 (d, 1H, J = 9,3), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,22 - 3,17 (m, 1H), 2,95 - 2,2,82 (m, 1H), 2,40 - 2,35 (m, 2H), 2,23 - 2,16 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,03 (s, 9H).

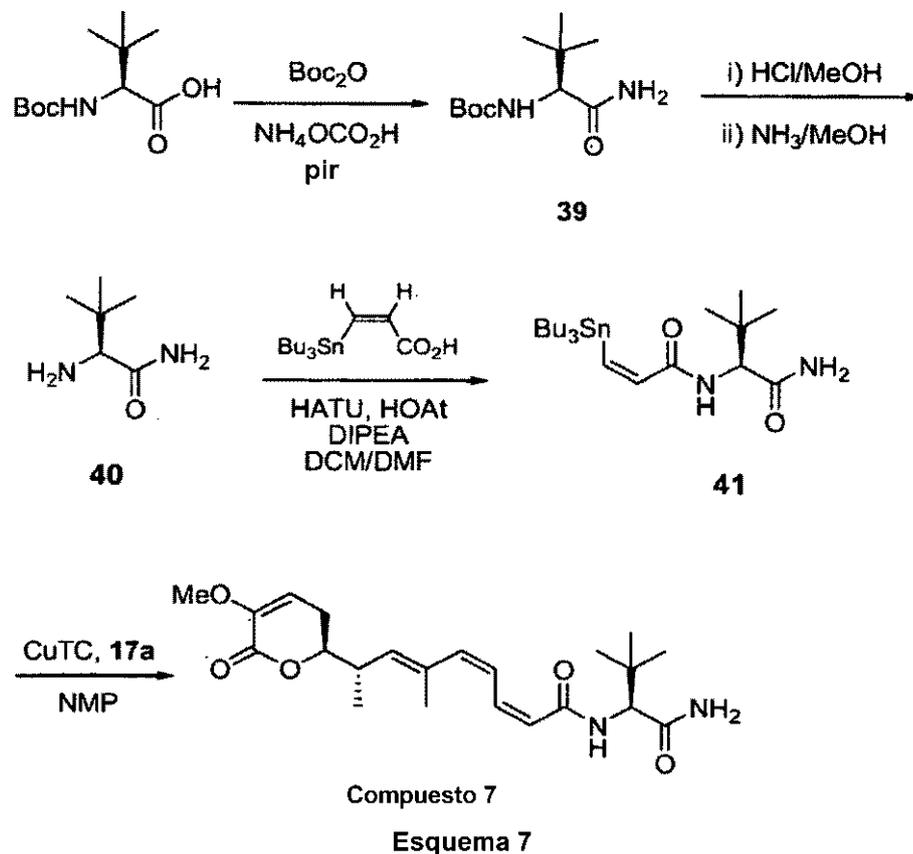
Síntesis del compuesto 3

15 A una solución del compuesto **38** (20 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (0,35 ml) a 0 °C, se le añadió isocianato de tricloroacetilo (5,1 µl, 0,04 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro. La mezcla se agitó durante 5-30 min y después se empapó en una capa de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de DCM/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó al vacío dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 1:1 a 1:3). El Compuesto 3 (13,6 mg, rendimiento: 63%) se obtuvo en forma de una espuma de color blanco y se mostraron las características físicas y espectroscópicas (RMN de ¹H y de ¹³C y EM) equivalentes a las presentadas en el Ejemplo 3.

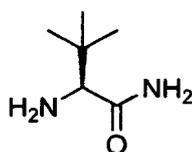
20

Ejemplo 10

El Esquema 7 representa un procedimiento de síntesis del compuesto 7.



Síntesis del intermedio 40



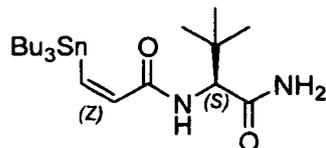
5

A una solución de Boc-*tert*-LeuCONH₂ **39** (preparado siguiendo el procedimiento descrito en Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (1,9 g, 8,26 mmol) en MeOH, se le añadieron 66 ml de una solución 1,25 M de HCl en MeOH. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Después, el sólido se suspendió en MeOH y se neutralizó con hidróxido de amonio concentrado. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el bruto se disolvió en diclorometano. La solución se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 730 mg (rendimiento: 68%) del intermedio **40** en forma de un sólido de color blanco.

10

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,65-6,55 (s a, 1H), 5,65 - 5,55 (s a, 1H), 3,18 (s, 1H), 1,65 - 1,55 (s a, 2H), 1,05 (s, 9H).

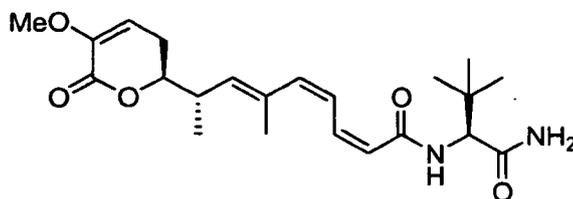
15

Síntesis del intermedio 41

5 A una solución de amina **40** (100 mg, 0,77 mmol) en DCM/DMF (10:1, 7,7 ml), se le añadió una solución de ácido (Z)-3-tributylestanil-propenoico (306 mg, 0,85 mmol) en DCM seco, en una atmósfera de argón, y después se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (0,27 ml, 1,54 mmol), HOAt (115,6 mg, 0,85 mmol) y HATU (323 mg, 0,85 mmol) a la solución y después de 30 min se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 10:1 a 1:1) dando la amida **41** (228 mg, rendimiento: 63%) en forma de una espuma de color blanco.

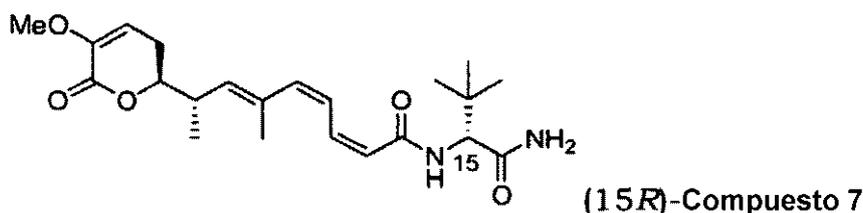
10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,99 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,38 (s a, 1H), 6,12 (s a, 1H), 4,46 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 1,48-1,40 (m, 6H), 1,31-1,19 (m, 12H), 1,00 (s, 9H), 0,89-0,83 (m, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 173,4, 166,6, 153,4, 136,6, 60,0, 35,0, 29,6, 27,6, 26,8, 14,0, 11,7.

Síntesis del compuesto 7

15 A una solución de alqueniilestannano **41** (227,6 mg, 0,48 mmol) y **17a** (200,9 mg, 0,58 mmol) en NMP (5 ml) a 0 °C, se le añadió tioenocarboxilato de cobre (19,1 mg, 0,10 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y 20 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de un lecho de alúmina neutra, se lavó con EtOAc/Éter 50:50 y los filtrados combinados se lavaron con HCl al 0,1%. La solución orgánica se secó y se evaporó dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/MeOH 100:1 a 10:1) dando el Compuesto **7** (65,7 mg, rendimiento: 34%) en forma de una espuma de color blanco. Este producto sintético mostró las características físicas y espectroscópicas (RMN de ¹H y de ¹³C y EM) equivalentes a las presentadas en el Ejemplo 3.

20 El isómero (**15R**)- del **Compuesto 7** se obtuvo cuando una mezcla racémica del aminoácido (Boc-*tert*-LeuCONH₂) se usó para realizar estas reacciones. La mezcla final de isómeros (15 mg) se separó por HPLC semipreparativa de fase inversa (SymmetryPrep C 18 7 μm, 7,8 x 150 mm, gradiente H₂O:MeOH de 50 a 70% MeOH en 75 min, detección UV, flujo 2,5 ml/min, [tr ((15R)-7): 18,15 min, tr ((15S)-7): 19,62 min] y se obtuvo 3,1 mg de isómero puro (**15R**)-**Compuesto 7** y 2,9 mg de isómero puro (**15S**)-**Compuesto 7**:

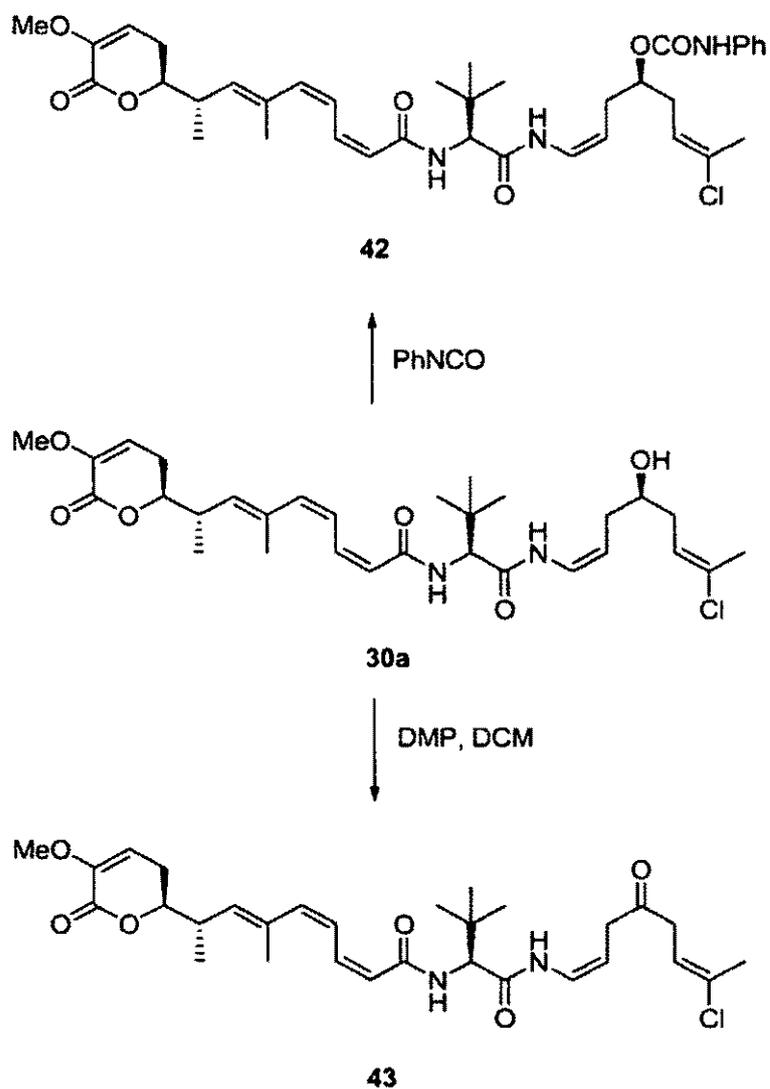


30 RMN ¹H (MeOD, 500 MHz) δ: 7,23 (dd, 1H, J = 12,5, 11,5 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 12,5, 11,5 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,91 - 5,88 (m, 1H), 5,86 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 5,34 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,33 - 4,28 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,92 - 2,88 (m, 1H), 2,47 - 2,44 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).

RMN ^{13}C (MeOD, 125 MHz) δ : 175,3, 168,6, 164,0, 146,0, 140,8, 138,2, 135,4, 135,4, 125,5, 121,9, 111,1, 83,5, 61,8, 55,9, 38,4, 35,0, 27,2, 27,1, 17,3, 16,8.

Ejemplo 11

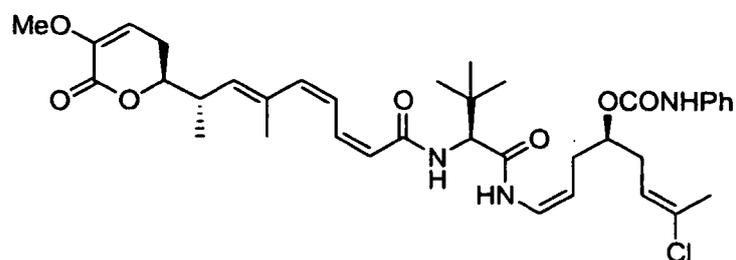
El Esquema 8 representa los procedimientos para la obtención de los compuestos 42 y 43.



Esquema 8

5

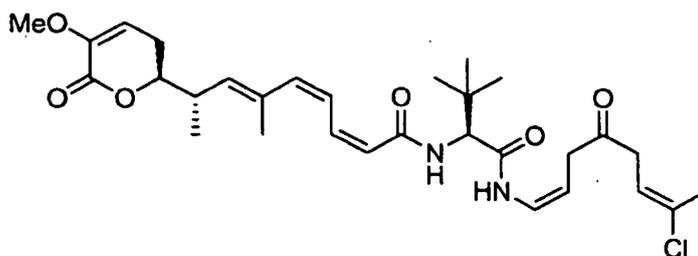
Síntesis del compuesto 42



5 A una solución del alcohol **30a** (5 mg, 8,8 μ mol) en piridina (0,45 ml), se le añadió isocianato de fenilo (29 ml, 0,27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 20:1 a 1:1) dando el compuesto **42** (2,7 mg, rendimiento: 44%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,81 - 8,77 (m, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 6,88 - 6,77 (m, 2H), 6,39 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,67 - 5,57 (m, 3H), 5,27 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,85 - 4,78 (m, 1H), 4,62 - 4,56 (m, 1H), 4,54 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,41 - 2,38 (m, 5H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,16 (d, 3H J = 6,6 Hz), 1,07 (s, 9H).

10 Síntesis del compuesto 43



15 El alcohol **30a** (5 mg, 8,88 μ mol) se agitó a temperatura ambiente en DCM (0,1 ml) en una atmósfera inerte y se añadió en una porción peryodinato (7,5 mg, 0,018 mmol). La reacción se agitó hasta que se completó (TLC, aproximadamente 1 hora) y después se interrumpió con NaHCO_3 (solución saturada), se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/Hexano 1:1 produciendo aproximadamente 4,5 mg (rendimiento: 90%) de la cetona **43** en forma de un aceite incoloro.

20 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,32 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 6,91 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,84 (dd, 1H, J = 9,9, 8,7 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,78 - 5,73 (m, 1H), 5,68 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,64-5,61 (m, 1H), 5,30 - 5,27 (m, 1H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,18 (dd, 4H, J = 18,3, 7,2 Hz), 2,89 - 2,75 (m, 1H), 2,44 - 2,38 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,16 (d, 3H J = 6,9 Hz), 1,05 (s, 9H).

Ejemplo 12: BIOENSAYOS PARA LA DETECCIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL

25 El objetivo de este ensayo es evaluar la actividad citoestática (capacidad para retrasar o detener el crecimiento celular del tumor) o citotóxica (capacidad para destruir las células tumorales) *in vitro* de las muestras a ensayar.

LÍNEAS CELULARES

Nombre	Nº ATCC	Especie	Tejido	Características
A549	CCL-185	ser humano	pulmón	carcinoma de pulmón (NSLC)
HT29	HTB-38	ser humano	colon	adenocarcinoma colorrectal
MDA-MB-231	HTB-26	ser humano	mama	adenocarcinoma de mama

Evaluación de la actividad citotóxica usando el ensayo colorimétrico SBR

30 Se adaptó un tipo de ensayo colorimétrico, usando una reacción de sulforhodamina B (SRB), para una medición cuantitativa del crecimiento y viabilidad celular (siguiendo la técnica descrita por Skehan P y col. J. Natl. Cancer Inst. 1990, 82, 1107-1112).

35 Esta forma de ensayo emplea microplacas de cultivo celular de 96 pocillos convencional con SBS (Faircloth y col. Methods in cell science, 1988, 11(4), 201-205; Mosmann y col, Journal of. Immunological. Methods, 1983, 65(1-2), 55-63). Todas las líneas celulares usadas en este estudio, derivadas de diferentes tipos de cáncer humano, se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC).

Las células se conservaron en Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con Suero Bovino Fetal (SBF) al 10%, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 U/ml a 37 °C, CO₂ al 5% y humedad al 98%. Para los experimentos, las células se recogieron de cultivos subconfluentes usando tripsinización y antes de realizar el recuento y la siembra en placas se resuspendieron en medio reciente.

- 5 Las células se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos a 5×10^3 células por pocillo en partes alícuotas de 150 μ l y se dejaron unirse a la superficie de la placa durante 18 horas en medio sin fármaco. Se fijó una placa de control (no tratada) de cada línea celular (como se describe a continuación) y se usó para un valor de referencia de tiempo cero. Después de esto, se añadieron las muestras del ensayo a los cultivos en 10 diluciones en serie, en partes alícuotas de 50 μ l, que variaban de 10 a 0,00262 μ g/ml. Después de 48 horas de exposición, se calculó el efecto antitumoral mediante el procedimiento SRB: Brevemente, las células se lavaron dos veces con PBS, se fijaron durante 15 min en solución de glutaraldehído al 1%, se aclararon dos veces en PBS y se tificaron en solución con SRB al 0,4% durante 30 min a temperatura ambiente. Después las células se aclararon varias veces con solución de ácido acético al 1% y se secaron al aire. Después se extrajo el SRB en una solución básica trizma 10 mM y se midió la absorbancia en un lector de placa espectrofotométrico automático a 490 nm. La supervivencia celular se expresó como porcentaje del crecimiento celular control. El efecto final de la muestra a ensayar se calculó aplicando el algoritmo NCI (Boyd MR y Paull KD. Drug Dev. Res. 1995, 34, 91-104).

Usando la media \pm DT de cultivos por triplicado, se generó automáticamente una curva de respuesta a la dosis usando análisis de regresión no lineal. Se calcularon tres parámetros de referencia (algoritmo NCI) por interpolación automática: IC₅₀ = concentración que produce el 50% de inhibición de crecimiento; ICT = inhibición de crecimiento total (efecto citostático) y CL₅₀ = concentración que produce el 50% de destrucción celular neta (efecto citotóxico).

Protocolo de ensayo antimitótico

La proporción mitótica de los cultivos celulares (porcentaje de células detenidas en mitosis) se calculó usando un inmunoensayo de microplaca de 96 pocillos que detecta de manera cuantitativa un marcador mitótico específico. Se incubaron células HeLa (carcinoma de cuello de útero-h, ATCC N° CCL-2) durante 18 horas en presencia o en ausencia de las muestras a ensayar. Después de esto, las células se lavaron con PBS y se realizó la lisis en hielo en 75 μ l de tampón de lisis recién preparado (EGTA 1 mM (pH 7,5), PMSF 0,5 mM y NaVO₃ 1 mM) durante 30 min. Se transfirió una parte alícuota del extracto celular (60 μ l) a una placa ELISA de superficie de unión elevada y se secó en un acelerador de vacío durante 2 h a temperatura ambiente. Después las placas se bloquearon en PBS 100 μ l-BSA al 1% durante 30 min a 30 °C y se incubaron secuencialmente con anticuerpo monoclonal primario de ratón anti-MPM2 (*Upstate Biotechnology*, cat. n° 05-368) durante 18 h a 4 °C y anticuerpo secundario apropiado conjugado con peroxidasa durante 1 h a 30 °C. Después de un intenso lavado en Tween-20 al 0,02%, se realizó la reacción peroxidasa usando 30 μ l de TMB (3,3', 5,5-tetrametil-bencidina) durante 30 min a 30 °C. La reacción se detuvo añadiendo 30 μ l de una solución de H₂SO₄ al 4%. El ensayo se cuantificó midiendo la D.O. a 450 nm en un espectrofotómetro de microplaca. Los resultados se expresaron como CI₅₀, concentración de muestra que produce el 50% de detención mitótica en cultivos celulares tratados, en comparación con cultivos de control, no tratados.

Las tablas 9 y 10 ilustran datos de la actividad biológica de los compuestos de la presente invención.

Tabla 9. Ensayo de citotoxicidad – Datos de Actividad (Molar)

		Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
MDA-MB-231	IC ₅₀	4,45E-10	9,85E-09	9,24E-10	6,13E-10
	ICT	9,90E-10	2,15E-08	2,47E-09	1,49E-09
	CL ₅₀	2,80E-09	7,20E-08	9,57E-09	8,23E-09
HT29	IC ₅₀	4,62E-10	8,31E-09	4,45E-10	< 4,31E-10
	ICT	6,10E-10	1,09E-08	7,59E-10	9,28E-10
	CL ₅₀	9,90E-10	1,72E-08	> 1,65E-07	1,12E-09
A549	IC ₅₀	3,79E-10	8,63E-09	1,02E-09	5,95E-10
	ICT	1,09E-09	2,37E-08	4,29E-09	2,45E-09
	CL ₅₀	> 1,65E-07	1,65E-05	> 1,65E-07	> 1,64E-06

Tabla 9 (cont.)

		Compuesto 5	Compuesto 6	Compuesto 7	Compuesto 8
MDA- MB-231	IC ₅₀	1,03E-10	4,90E-10	4,20E-07	3,46E-09
	ICT	4,56E-10	3,21E-10	8,41E-07	1,01E-08
	CL ₅₀	4,90E-09	1,55E-08	2,45E-06	4,12E-08
HT29	IC ₅₀	4,39E-11	5,91E-10	4,20E-07	2,14E-09
	ICT	1,28E-10	1,01E-09	5,44E-07	3,13E-09
	CL ₅₀	> 1,69E-07	4,90E-09	8,16E-07	6,27E-09
A549	IC ₅₀	6,08E-11	7,60E-10	6,18E-07	3,63E-09
	ICT	3,21E-10	> 1,64E-06	1,19E-06	1,30E-08
	CL ₅₀	> 1,69E-07	> 1,64E-06	> 2,47E-06	> 1,65E-05

Tabla 9 (cont.)

		Compuesto 29a	Compuesto 29d	Compuesto 29e	Compuesto 30a
MDA- MB-231	IC ₅₀	1,18E-06	1,10E-06	1,14E-06	1,95E-09
	ICT	2,80E-06	1,39E-06	1,48E-06	9,41E-09
	CL ₅₀	6,20E-06	1,83E-06	2,07E-06	8,52E-08
HT29	IC ₅₀	6,05E-07	8,29E-07	2,07E-06	1,35E-09
	ICT	1,42E-06	8,72E-07	2,21E-06	2,13E-09
	CL ₅₀	4,43E-06	9,28E-07	2,35E-06	1,01E-08
A549	IC ₅₀	8,86E-07	4,64E-07	1,15E-06	2,31E-09
	ICT	3,40E-06	8,01E-07	1,77E-06	1,37E-07
	CL ₅₀	8,56E-06	1,38E-06	2,66E-06	> 1,78E-06

5 Tabla 9 (cont.)

		Compuesto 30b	Compuesto 30c	Compuesto 30d	Compuesto 30f
MDA- MB-231	IC ₅₀	2,08E-08	9,83E-10	3,10E-10	6,94E-07
	ICT	5,11E-07	5,83E-09	7,03E-10	1,07E-06
	CL ₅₀	5,11E-06	5,28E-08	> 1,67E-08	1,61E-06
HT29	IC ₅₀	9,84E-09	4,74E-10	1,32E-10	4,88E-07
	ICT	92,7E-08	8,38E-10	2,51E-10	7,13E-07
	CL ₅₀	4,73E-06	> 1,82E-07	> 1,67E-10	1,05E-06
A549	IC ₅₀	2,27E-08	7,10E-10	3,18E-10	4,88E-07
	ICT	3,22E-07	3,10E-09	1,06E-09	6,57E-07
	CL ₅₀	> 1,89E-05	> 1,82E-07	> 1,67E-08	9,19E-07

Tabla 9 (cont.)

		Compuesto 30e	Compuesto 31	Compuesto 37	Compuesto 38
MDA- MB-231	IC ₅₀	2,31E-08	7,50E-11	3,10E-06	6,04E-08
	ICT	6,57E-08	1,50E-10	5,61E-06	> 1,78E-07
	CL ₅₀	2,66E-07	3,59E-10	> 1,48E-05	> 1,78E-07
HT29	IC ₅₀	1,35E-08	4,06E-11	1,92E-06	6,39E-08
	ICT	2,13E-08	1,02E-10	2,95E-06	6,30E-08
	CL ₅₀	4,44E-08	> 1,56E-08	1,00E-05	> 1,78E-07
A549	IC ₅₀	3,55E-08	9,22E-11	3,54E-06	4,62E-08
	ICT	3,02E07	2,19E-10	6,64E-06	6,75E-08
	CL ₅₀	3,55E-06	> 1,56E-08	1,39E-05	> 1,78E-07

Tabla 9 (cont.)

		Compuesto (21S)-1	Compuesto (21-S)-5	Compuesto (15R)-7	Compuesto (21-S)-30a
MDA- MB-231	IC ₅₀	1,65E-09	4,56E-09	7,66E-07	2,49E-09
	ICT	5,77E-09	1,86E-08	2,47E-06	2,13E-08
	CL ₅₀	3,46E-08	1,03E-07	> 2,47E-05	2,84E-07
HT29	IC ₅₀	8,91E-10	2,53E-09	3,46E-07	2,66E-09
	ICT	1,63E-09	2,87E-09	5,93E-07	3,02E-09
	CL ₅₀	2,31E-08	3,88E-09	1,31E-06	> 1,63E-06
A549	IC ₅₀	2,14E-09	6,29E-09	1,04E-06	3,73E-09
	ICT	4,29E-08	2,87E-08	3,46E-06	1,95E-07
	CL ₅₀	> 1,65E-06	> 1,69E-06	> 2,47E-05	> 1,63E-06

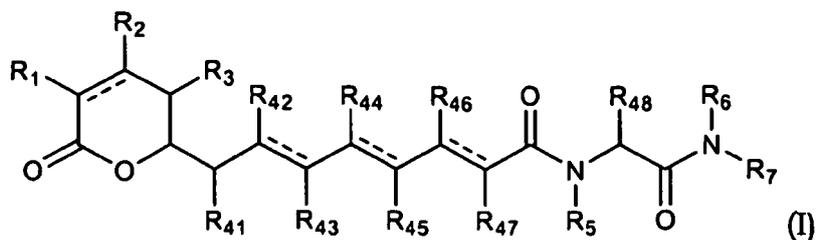
5

Tabla 10. Ensayo antimitótico – Datos de Actividad (Molar) de los Compuestos 1 y 2

	Cl ₅₀
Compuesto 1	2,64E-8
Compuesto 2	2,64E-8

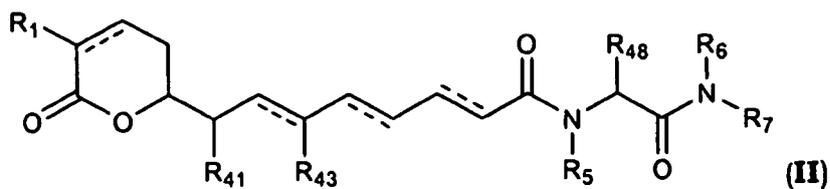
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I



5 en la que R_1 se selecciona entre hidrógeno, OR_a , $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b , NR_aCOR_b y $NR_aC(NR_a)NR_aR_b$;
 cada R_2 y R_3 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir,
 alqueno C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir y alquino C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir;
 cada R_{41} , R_{42} , R_{43} , R_{44} , R_{45} , R_{46} , R_{47} y R_{48} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_{12}
 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir y alquino C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir;
 cada R_5 , R_6 y R_7 se selecciona independientemente entre hidrógeno, COR_a , $COOR_a$, alquilo C_1-C_{12} sustituido o
 10 sin sustituir, alqueno C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir y alquino C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir, o R_5 y R_{48} junto
 con el átomo de N y átomo de C correspondientes a los que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico
 sustituido o sin sustituir;
 cada R_a y R_b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir,
 alqueno C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir, alquino C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y
 15 grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; y
 cada línea de puntos representa un enlace adicional opcional;
 o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula II



20 en la que R_1 , R_{41} , R_{43} y R_{48} , R_5 , R_6 y R_7 son como se han definido en la reivindicación 1, o una sal, tautómero o
 estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de R_2 y R_3 se selecciona
 independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir o una sal, tautómero o estereoisómero
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R_2 y R_3 son hidrógeno, o una sal, tautómero o
 estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

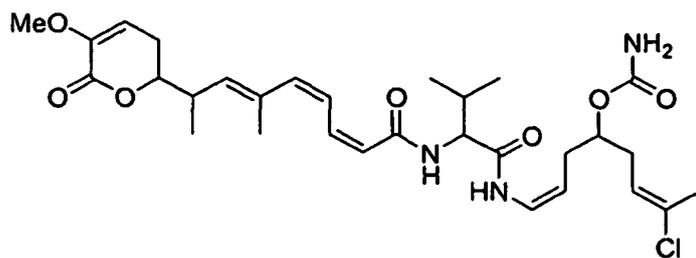
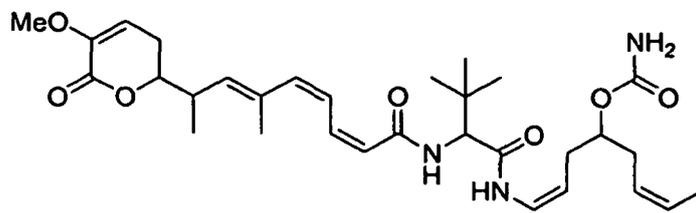
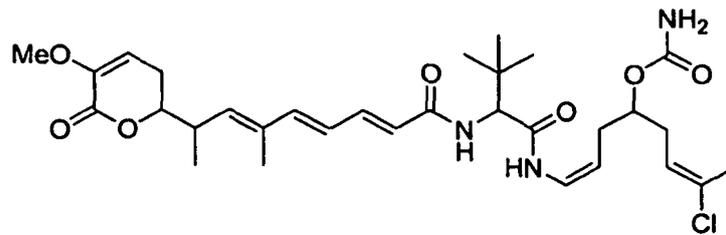
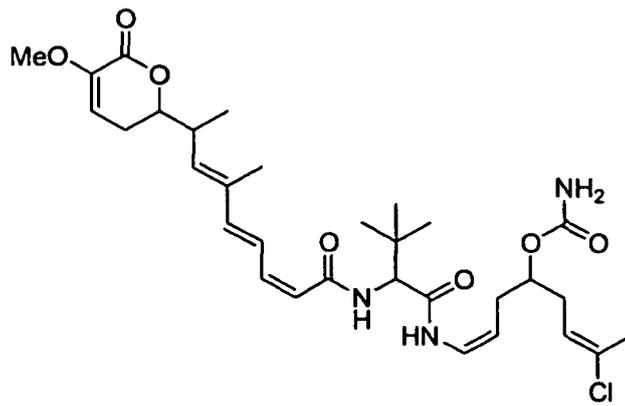
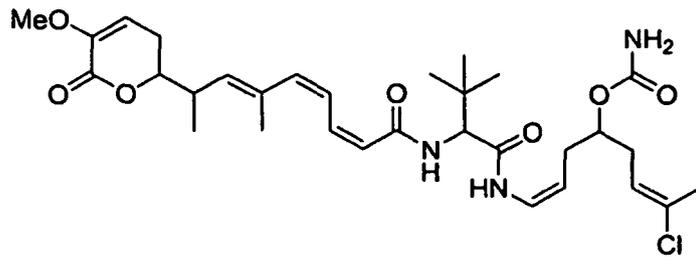
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_1 se selecciona entre
 hidrógeno, OR_a y $OCOR_a$, en los que R_a se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, o una
 sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

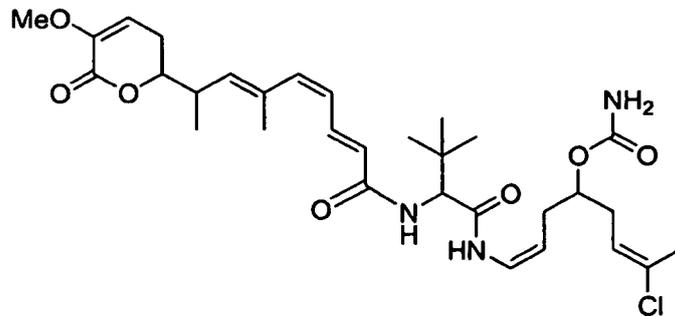
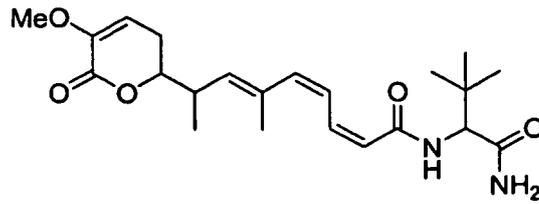
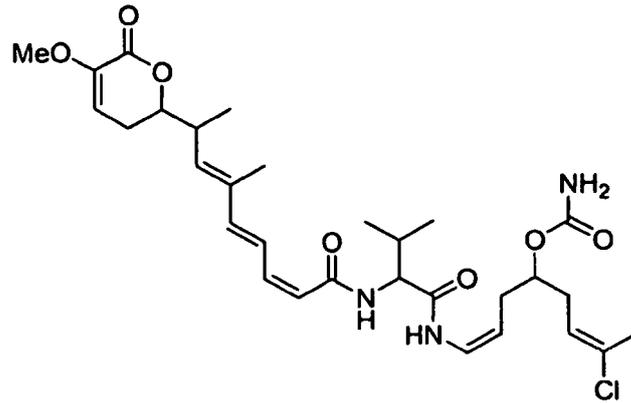
30 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R_1 es hidrógeno o metoxi, o una sal, tautómero o
 estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, en el los grupos R_{42} , R_{44} , R_{45} , R_{46} y R_{47}
 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, o una sal, tautómero o
 estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que los grupos R_{42} , R_{44} , R_{45} , R_{46} y R_{47} se seleccionan
 independientemente entre hidrógeno, metilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir y *tert*-butilo
 sustituido o sin sustituir, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

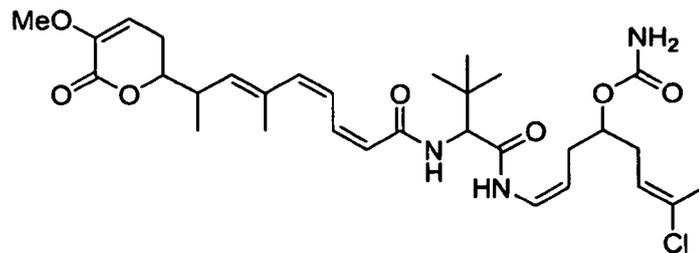
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R₄₂, R₄₄, R₄₅, R₄₆ y R₄₇ son hidrógeno, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los grupos R₄₁, R₄₃ y R₄₈ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que los grupos R₄₁, R₄₃ y R₄₈ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que R₄₁ y R₄₃ son metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en el que R₄₈ se selecciona entre isopropilo, *terc*-butilo, y bencilo, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que R₅ y R₆ son hidrógeno, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que R₇ se selecciona entre hidrógeno y alqueno C₂-C₁₂ sustituido, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que R₇ es un grupo alqueno que está sustituido en una o más posiciones con halógeno, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCON(R')₂ y OH protegido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y arilo sustituido o sin sustituir, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que está presente un enlace adicional en todos los lugares indicados con una línea de puntos, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula





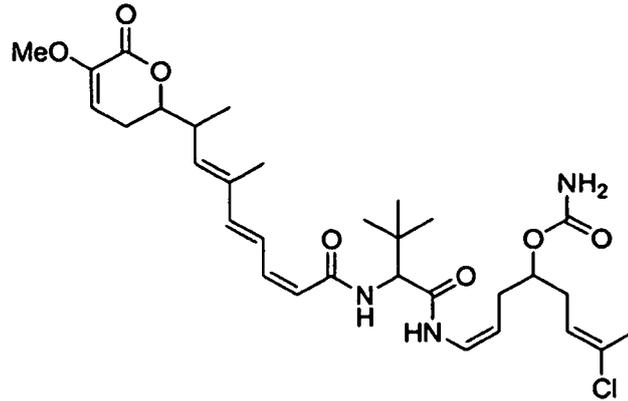
o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



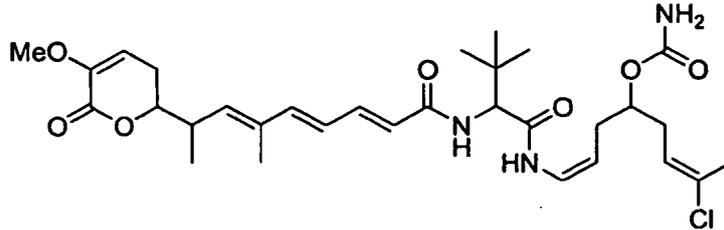
5 o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



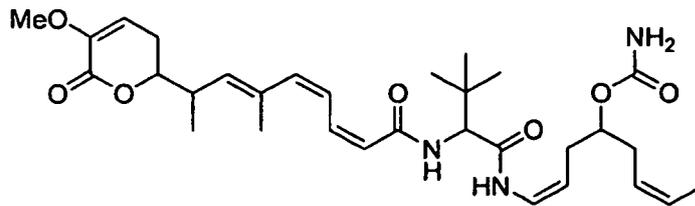
o una, tautómero o estereoisómero sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



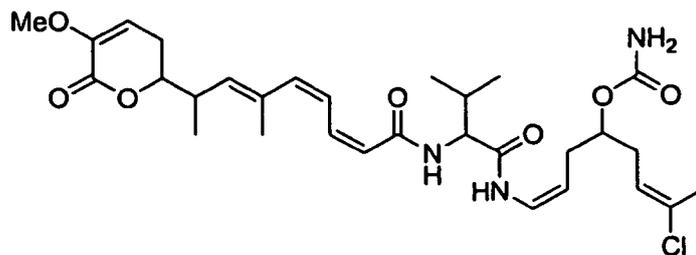
5 o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

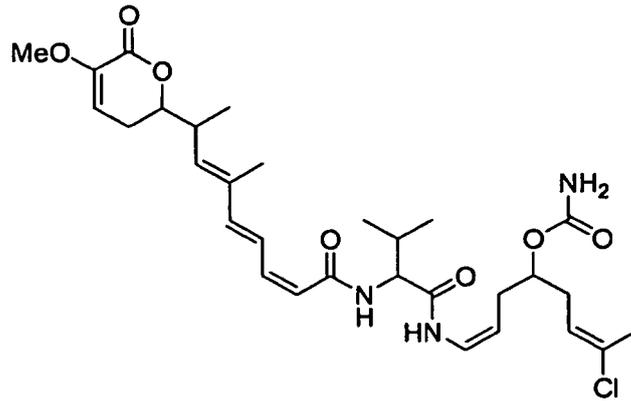
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



10

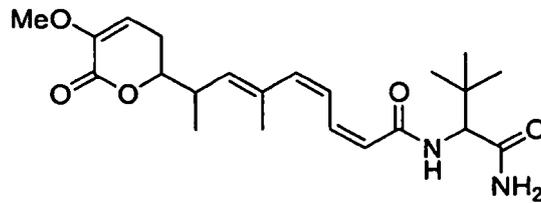
o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



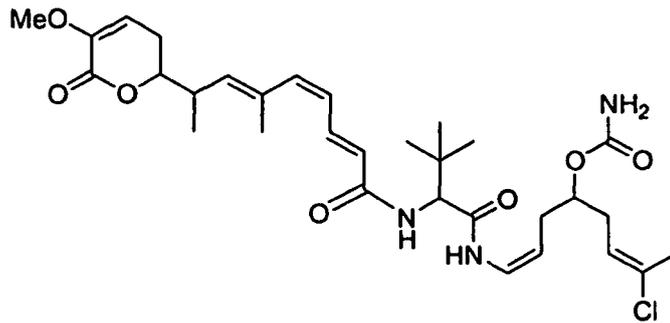
o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



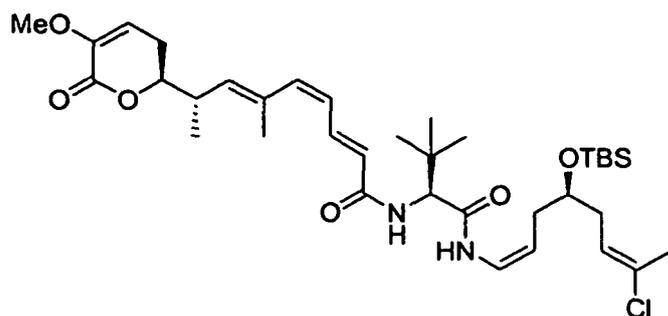
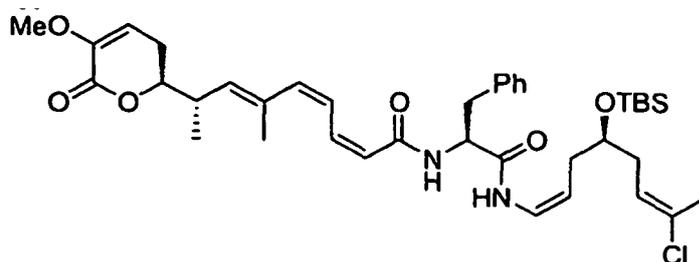
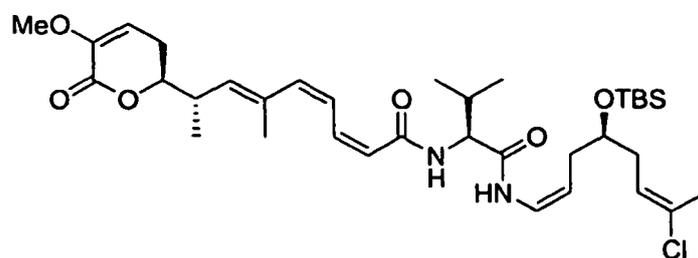
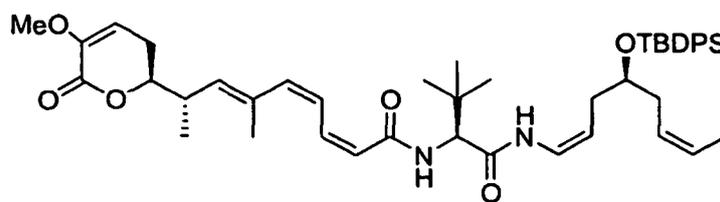
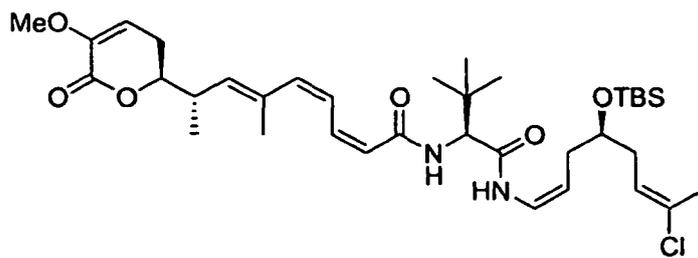
5 o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

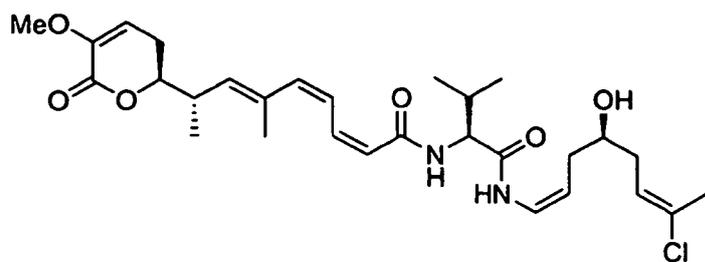
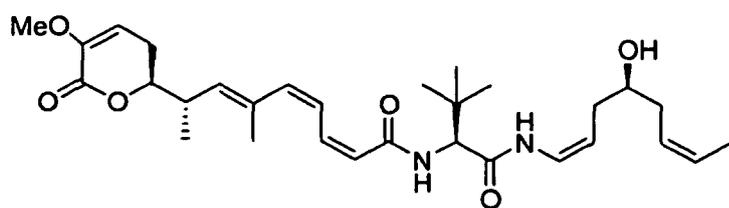
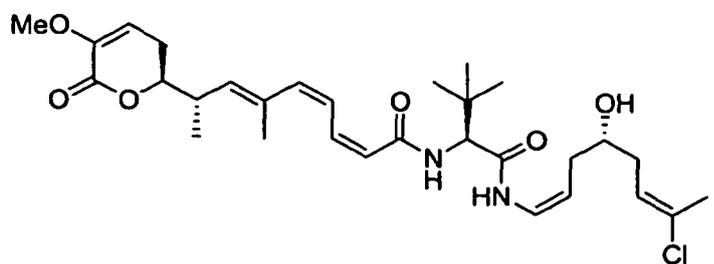
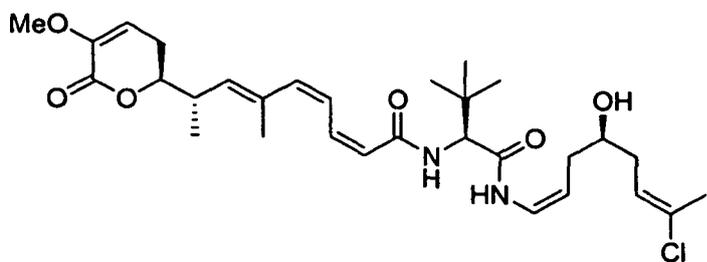
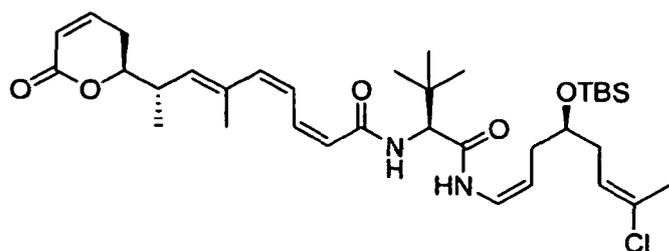
28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula

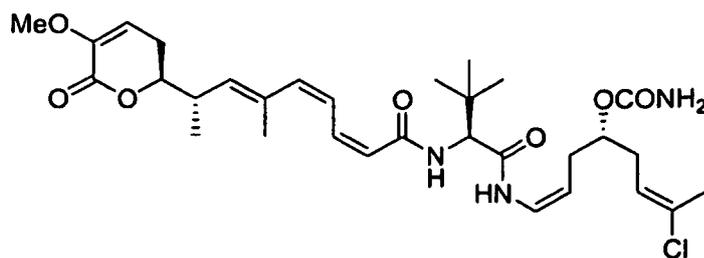
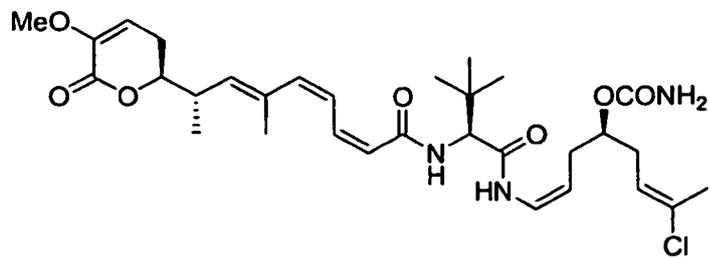
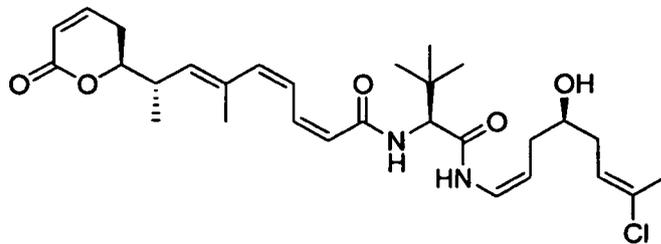
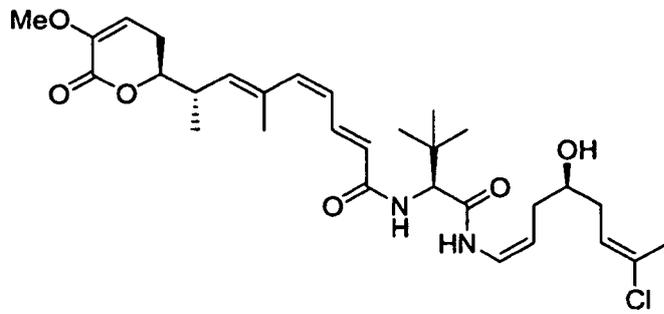
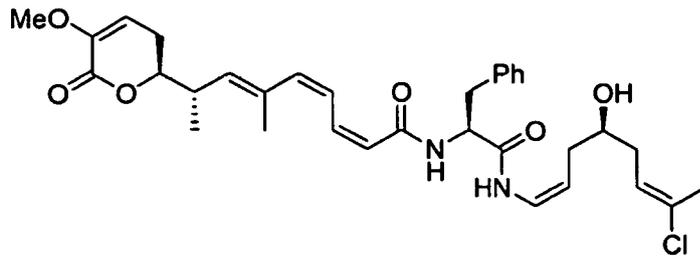


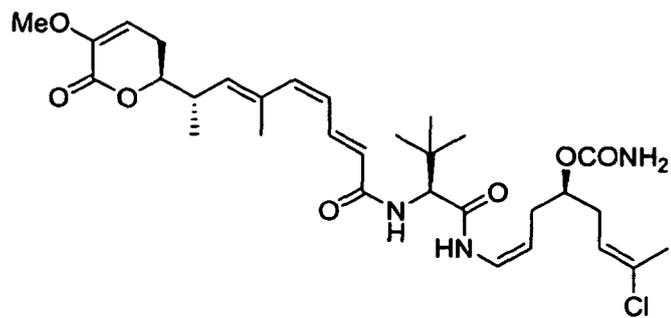
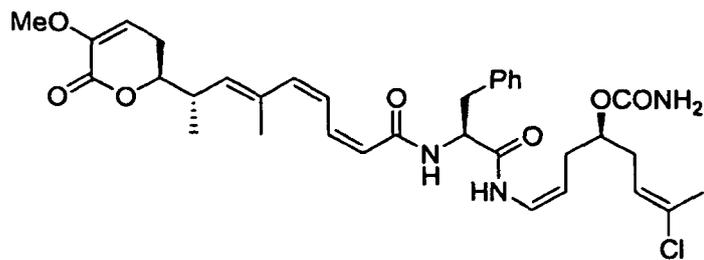
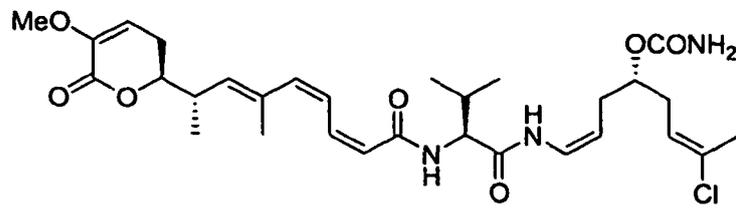
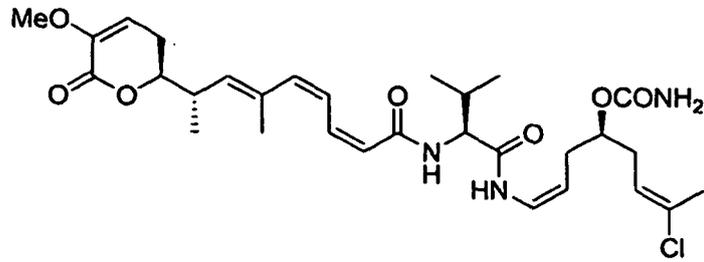
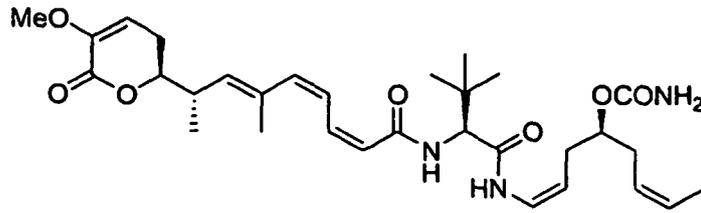
o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

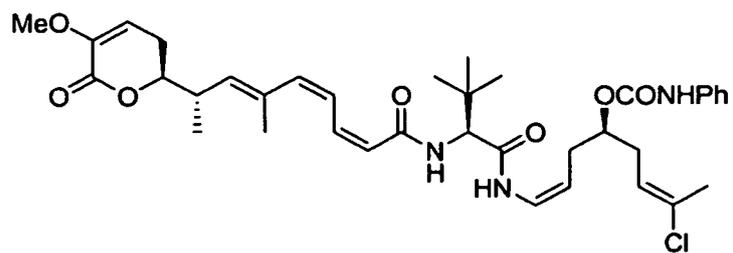
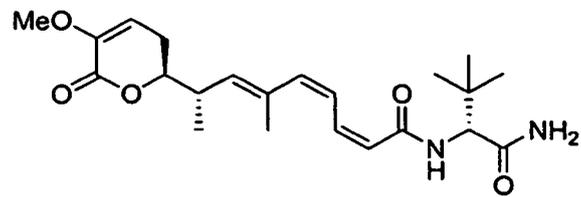
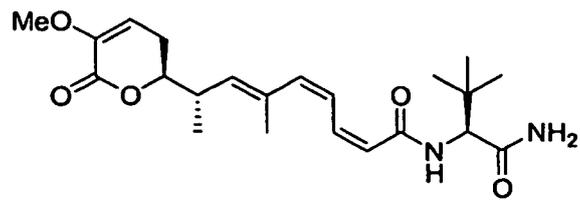
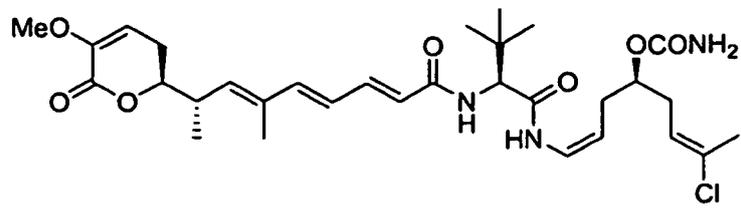
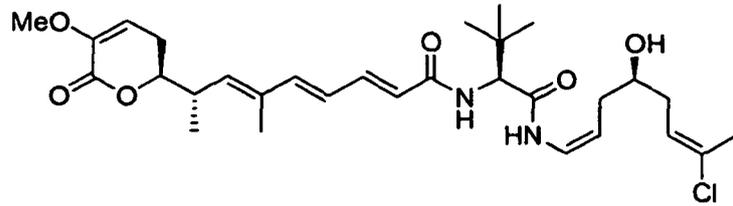
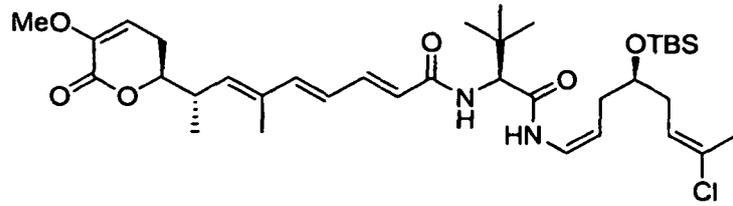
29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula

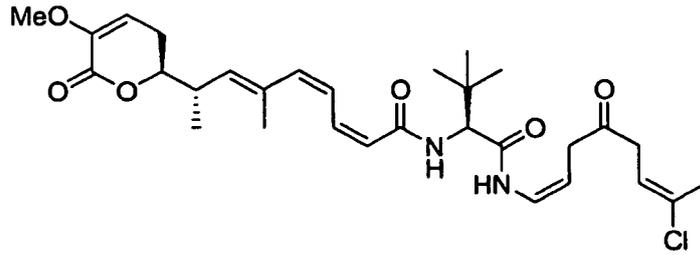






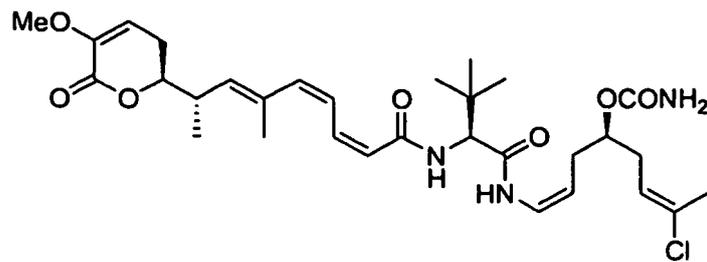






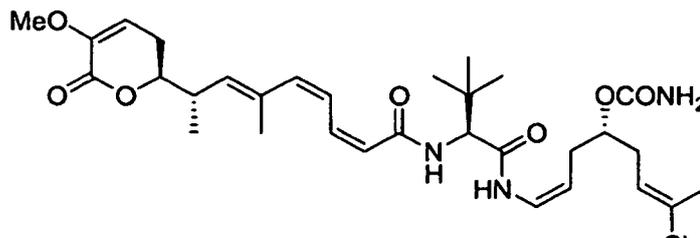
o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



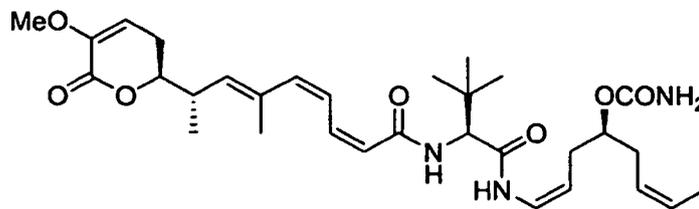
5 o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

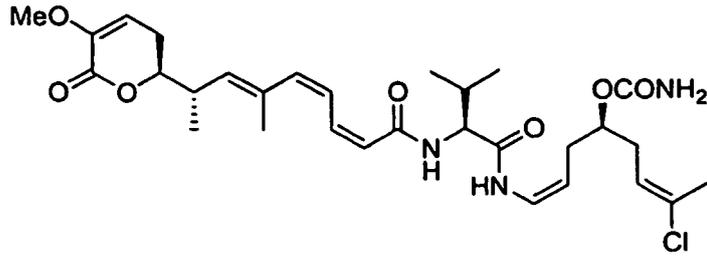
32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



10

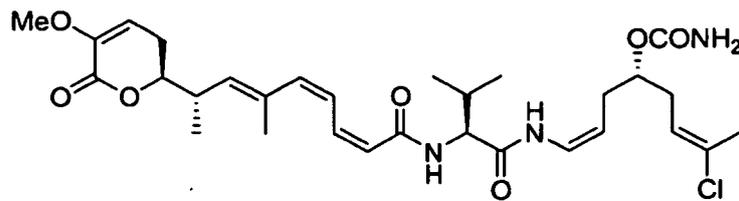
o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



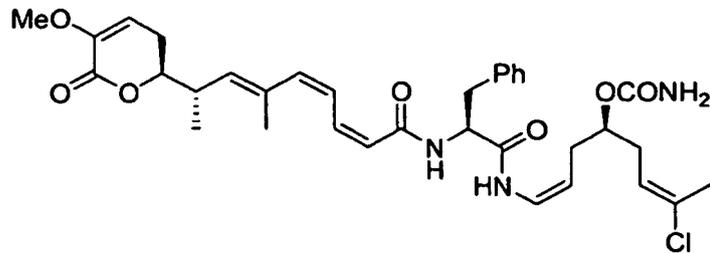
o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



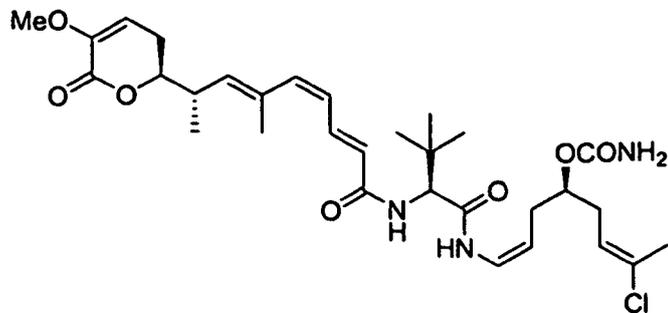
5 o una, tautómero o estereoisómero sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

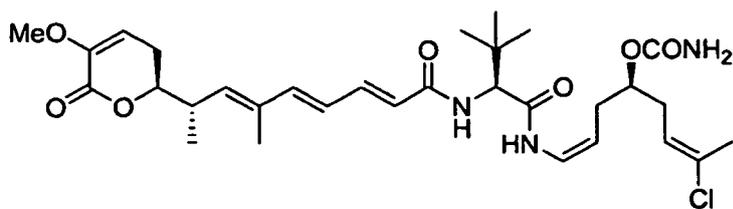
36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



10

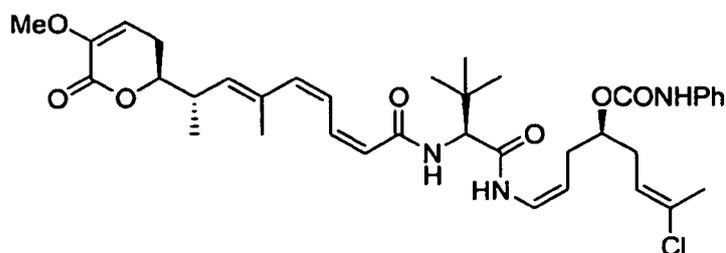
o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula



5 o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 40. Un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

41. Un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer.

15 42. Uso de un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.