

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 025**

51 Int. Cl.:

C07D 515/22 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2003** **E 10181699 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014** **EP 2305689**

54 Título: **La síntesis de ecteinascidinas de origen natural y compuestos relacionados**

30 Prioridad:

04.02.2002 GB 0202544

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

09.06.2014

73 Titular/es:

PHARMA MAR S.A.U. (100.0%)
Avenida de los Reyes nº. 1, Polígono Industrial
La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid), ES

72 Inventor/es:

MENCHACA, ROBERTO;
MARTÍNEZ, VALENTÍN;
RODRÍGUEZ, ALBERTO;
RODRÍGUEZ, NATIVIDAD;
GALLEGO, PILAR;
CUEVAS, CARMEN;
MUNT, SIMON y
MANZANARES, IGNACIO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 466 025 T3

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

DESCRIPCIÓN

La síntesis de ecteinascidinas de origen natural y compuestos relacionados

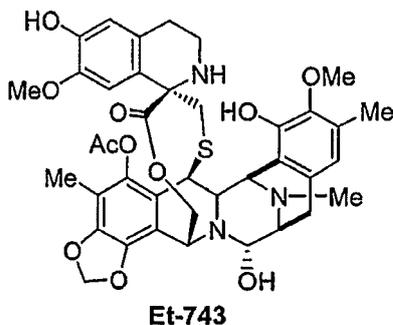
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procesos de síntesis, compuestos obtenidos con estos procesos y su uso como agentes antitumorales. En particular, se refiere a procesos de síntesis para producir compuestos de ecteinascidina de origen natural y análogos relacionados, incluyendo nuevos intermedios que forman parte de dichos procesos de síntesis.

Además, la presente invención se refiere a nuevas indicaciones previamente no descritas de los análogos de ecteinascidina. La invención se limita a la materia definida en las reivindicaciones; la siguiente descripción está sometida a esta limitación.

15 **Antecedentes de la invención**

La patente de Estados Unidos N° 5.089.273, describe nuevas composiciones de materia extraída del invertebrado marino tropical, *Ecteinascidia turbinata*, y designadas en el mismo como ecteinascidinas 729, 743, 745, 759A, 759B y 770. Estos compuestos son útiles como agentes antibacterianos y/o antitumorales en mamíferos. La ecteinascidina 743 está experimentando ensayos clínicos como agente antitumoral.



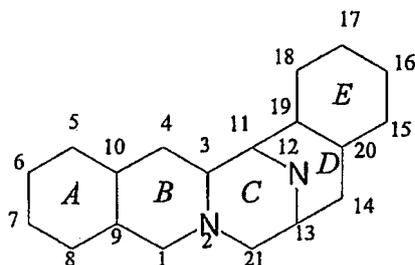
25 La disponibilidad limitada de material natural ha provocado la búsqueda de métodos de síntesis alternativos que buscan los compuestos naturales y análogos relacionados.

Un proceso sintético para producir compuestos de ecteinascidina se describe en la patente de Estados Unidos 5.721.362. El método reivindicado implica muchas etapas, habiendo 38 Ejemplos que describen cada uno una o más etapas en la secuencia sintética para llegar a ecteinascidina 743.

Se describen procesos de síntesis más cortos para producir ecteinascidina 743 en el documento WO 0069862 el documento WO 0187895 e implican el uso de cianosafricina B como material de partida.

35 Sin embargo, aún existe la necesidad de proporcionar vías sintéticas a otras ecteinascidinas, en particular para proporcionar vías más económicas hasta los agentes tumorales conocidos tales como ET-729, así como para permitir la preparación de nuevos compuestos.

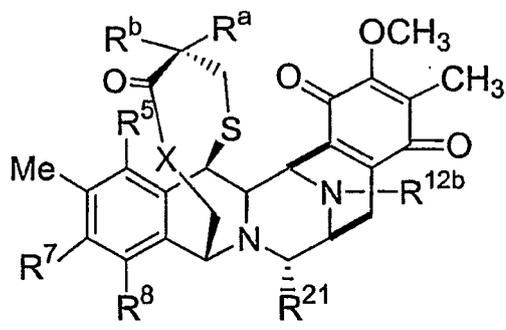
Los compuestos de síntesis de ecteinascidina se conocen a partir de diversas presentaciones PCT anteriores, incluyendo por ejemplo el documento WO 0018233, el documento WO 0177115, el documento WO 0187894, el documento WO 0187895, el documento WO 99 51238, y el documento WO 9846080. Todas estas memorias de patente se incorporan específicamente por referencia, especialmente por las directrices que dan en el diseño y síntesis de compuestos de ecteinascidina. En particular, revelan relaciones estructura-actividad que pueden aplicarse a los compuestos de la presente invención. Véase también J.Am.Chem.Soc., 1996, vol. 118, n° 38, paginas 9017-9023 para compuestos de ecteinascidina. Los compuestos de síntesis y las ecteinascidinas naturales tienen un sistema de anillos fusionados:



En muchas ecteinascidinas, existe un puente 1,4 a través del sistema de anillos fusionados. Con las ecteinascidinas naturales, el puente 1,4 a veces es un puente 1,4-espiroamina, como por ejemplo en ecteinascidina 729, 736 o 743.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de quinona ecteinascidina que tienen un grupo quinona en el anillo E. Dichos compuestos son normalmente de la fórmula (Ab):



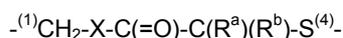
en la que R^a , R^b , R^5 , R^7 , R^8 , R^{21} , X y el anillo E son como se definen, el azufre en el puente 1,4 puede oxidarse, y R^{12b} es como se define para R^{12} o R^{12a} .

Estos compuestos de quinona son de especial interés para su actividad, particularmente la actividad de la quinona ecteinascidina 637. Pueden prepararse por oxidación de un compuesto de ecteinascidina que tiene un anillo E que es fenólico, como por ejemplo en ecteinascidina 743 con un anillo fenilo 16-metilo, 17-metoxi, 18-hidroxi para el anillo E. Pueden emplearse otros sustituyentes. Los agentes de oxidación adecuados sal de Fremy.

En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar ecteinascidina 729 y compuestos relacionados que tienen un hidrógeno en la posición N-12. Para este fin, la presente invención proporciona un procedimiento que comprende proporcionar una ecteinascidina con un sustituyente en la posición N-12, y eliminar ese sustituyente. Después de esto, el grupo N-H en la posición 12 puede derivarse, por ejemplo con un grupo R^{12a} .

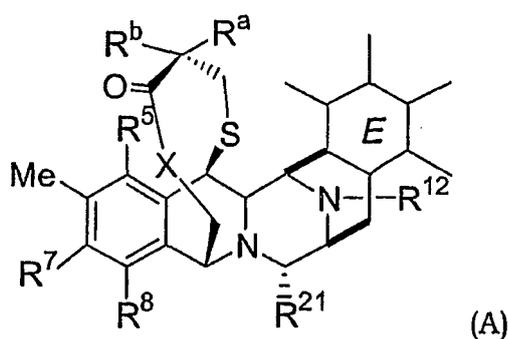
La invención también proporciona un procedimiento que es una modificación del procedimiento para preparar un producto de ecteinascidina como se describe en el documento WO 0187895. Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de ecteinascidina en el que se forma un puente 1,4 usando un compuesto precursor del anillo condensado 1-inestable, 10-hidroxi, 12-protégido, 18-hidroxi protegido, di-6,8-enona.

El puente 1,4 puede ser una espiroamina, por ejemplo como en la ecteinascidina 729, pero no ha de ser un grupo de este tipo. Normalmente, el puente 1,4 es de la fórmula:



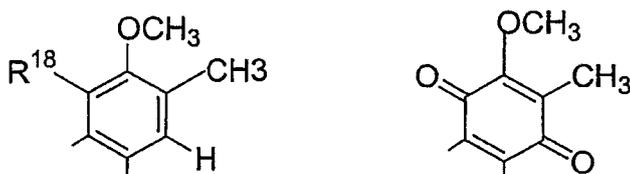
en la que el $-\text{CH}_2-$ está en la posición 1 y el $-\text{S}-$ está en la posición 4, del compuesto de ecteinascidina, siendo los grupos X , R^a y R^b como se define en este documento.

Como una parte relacionada de esta invención, la invención proporciona un compuesto de ecteinascidina que es de la fórmula (A):



en la que:

- 5 R^a y R^b junto con el carbono al que están unidos forman un grupo $-C(=O)-$; un grupo $-CH(R^c)-$, en el que R^c es OX_1 o $N(X^1X^2)$, en el que el o cada X^1 , X^2 es independientemente H, $-C(=O)R^1$, hidrocarbilo sustituido o sin sustituir; o un anillo espiro;
- R^5 es $-OH$ o una versión protegida o derivada de un grupo de este tipo;
- 10 R^7 es $-OCH_3$ y R^8 es $-OH$ o R^7 y R^8 juntos forman un grupo $-O-CH_2-O-$;
- R^{12} es un grupo protector;
- R^{21} es $-H$, $-OH$ o $-CN$;
- X es $-NH-$ o $-O-$;
- el anillo E es de la fórmula:

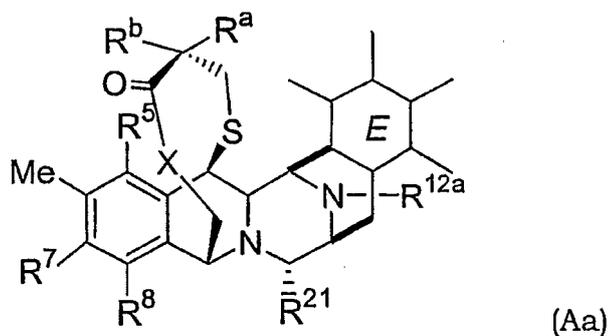


- 15 en la que R^{18} es $-OH$ o una versión protegida o derivada de un grupo de este tipo; y el azufre en el puente 1,4 puede oxidarse.

- 20 El puente 1,4 puede omitirse, especialmente para los nuevos compuestos de quinona. En este caso, el sustituyente en la posición 1, R^1 , puede ser como en el documento WO 0187894.

- El grupo protector en N-12 puede eliminarse para dar un hidrógeno, y se reemplaza opcionalmente con otro sustituyente para dar otros compuestos de esta invención. Los ejemplos de dichos compuestos derivados incluyen aquellos en los que el grupo en N-12 es alquilo, tal como metilo o etilo, especialmente metilo, o es acilo, especialmente acetilo.
- 25

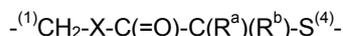
A este respecto, la presente invención también proporciona compuestos de fórmula (Aa):



- 30 en la que R^a , R^b , R^5 , R^7 , R^8 , R^{21} , X y el anillo E son como se definen, el azufre en el puente 1,4 puede oxidarse, y R^{12a} es hidrógeno, hidrocarbilo sustituido o sin sustituir, o acilo sustituido o sin sustituir, pero preferiblemente no es metilo.

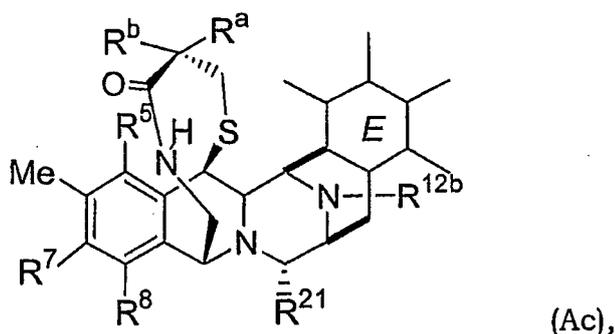
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de ecteinascidina que tienen un puente 1,4, en el que el oxígeno β en la posición 1 se reemplaza por un isótero. Los isóteros adecuados incluyen -NH-.

5 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de ecteinascidina 1,4-punteados en los que el puente 1,4 es de la fórmula:



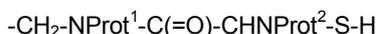
10 en la que el -CH₂- está en la posición 1, y el -S- está en la posición 4, del compuesto de ecteinascidina, siendo el grupo X NH, y siendo R^a y R^b como se define en este documento.

Dichos compuestos incluyen los de la fórmula (Ac):



15 en la que R^a, R^b, R⁵, R⁷, R⁸, R^{12b}, R²¹ y el anillo E son como se definen y el azufre en el puente 1,4 puede oxidarse.

Estos compuestos pueden prepararse por un procedimiento de esta invención que es una modificación del procedimiento del documento WO 0187895, con un sustituyente 1-inestable que es adecuadamente un grupo de fórmula:



25 en la que Prot¹ y Prot² son grupos protectores amina.

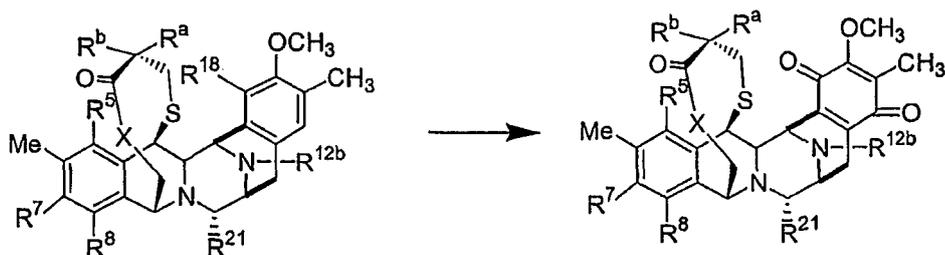
Después, los grupos protectores pueden eliminarse por separados o juntos, y los átomos de nitrógeno respectivos se derivan según sea apropiado.

30 Pueden contemplarse procedimientos adecuados a la luz de la divulgación en los documentos WO 0187894, WO 0187895, WO 0177115, que se incorporan en este documento por referencia específica.

Realizaciones preferidas

35 Los compuestos de quinona de esta invención están preparados preferiblemente por un procedimiento que implica la oxidación de una ecteinascidina que tiene un fenol para el anillo E, donde la función hidroxilo del fenol está en la posición 18 y puede sustituirse.

Dicha reacción es de acuerdo con el siguiente esquema:



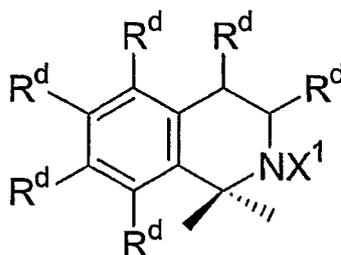
40 Como alternativa, los compuestos de quinona de esta invención pueden prepararse por la modificación de los procedimientos de síntesis conocidos a partir de nuestras solicitudes de patente anteriores y que parten de safracina B o un compuesto relacionado. En particular, la presente invención proporciona un procedimiento basado en el

desvelado en el documento WO 0069862, en el que el anillo E es un anillo de quinona en el material de partida, y el anillo E no se convierte en el sistema fenol, como se menciona en la parte inferior de la página impresa 24 del documento WO 00699862.

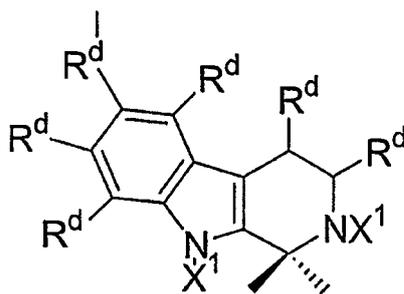
5 El puente 1,4 no ha de estar presente en los compuestos de quinona.

En los compuestos de esta invención con un puente 1,4, los ejemplos preferidos del grupo formado por Ra y Rb junto con el carbono al que están unidos incluyen:

- 10 -C(=O)-;
 -CHNH₂ o una versión protegida o derivada de un grupo de este tipo;
 -CHOH o una versión protegida o derivada de un grupo de este tipo;
 un grupo de fórmula:



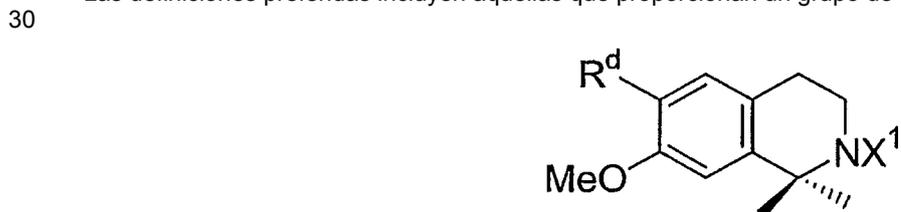
15 en la que R^d y X¹ son como se definen;
 un grupo de fórmula:



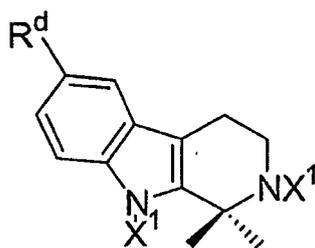
20 en la que R^d y X¹ son como se definen.

R^d y X¹ en estos grupos se seleccionan preferiblemente entre hidrógeno o R' sustituido o sin sustituir, OR', -(C=O)R',
 25 hidrocarbilo, hidrocarbiloxi o hidrocarbilo, especialmente hidrógeno, alquilo o alcoxi sin sustituir o sustituido,
 alqueno sin sustituir o sustituido, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sin sustituir o sustituido, aralquilo sin
 sustituir o sustituido; preferiblemente hidrógeno, alquilo o alcoxi, más preferiblemente hidrógeno, metilo o metoxi,
 mucho más preferiblemente ambos hidrógeno.

Las definiciones preferidas incluyen aquellas que proporcionan un grupo de fórmula:



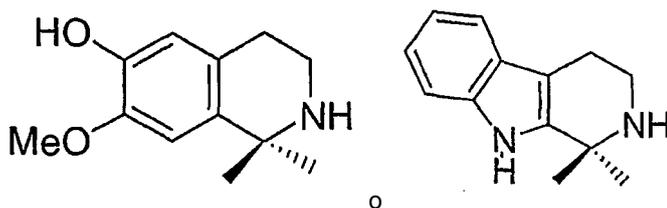
35 en la que R^d y X¹ son como se definen; o
 un grupo de fórmula:



en la que R^d y X^1 son como se definen.

En particular, R^a y R^b pueden seleccionarse para dar un grupo de fórmula:

5



Quando R^a y R^b junto con el carbono al que están unidos forman un grupo $-CHNH_2$ o una versión protegida o derivada de un grupo de este tipo, el grupo puede ser de la fórmula $-CHNHX_1$ o $-CHN(X_1X_2)$, en las que X_1 , X_2 es H, $C(=O)R'$, alquilo C1-C18 sustituido o sin sustituir, alqueno C2-C18 sustituido o sin sustituir, alquino C2-C18 sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o un grupo protector. Las definiciones preferidas incluyen hidrógeno, acilo, tal como acetilo o un grupo protector.

10

Uno de R^a o R^b es a menudo hidrógeno y el otro es preferiblemente H; $-NHCO$ alquilo, particularmente cuando el alquilo tiene hasta 16 átomos de carbono, tal como 1,4, 7, 15 átomos de carbono y puede ser halo sustituido opcionalmente perhalosustituido; $-NH$ alquilCOOH particularmente cuando el alquilo tiene hasta 4 átomos de carbono; $-NHCOCH(NH_2)CH_2SH$ protegido, donde el NH_2 y/o el SH están protegidos; $-NH$ biotina; $-NH$ arilo; $-NH(aa)y$, donde aa es un aminoácido acilo e y es adecuadamente 1, 2 o 3, y donde cualquier NH_2 se deriva o se protege opcionalmente, como con un grupo terminal amida o un grupo Doc; $-NX_2$ - ftalimido por ftalimido; alquilo que tiene preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono; arilalqueno, especialmente cinnamoilo que puede estar sustituido como con 3-trifluorometilo;

15

20

Los ejemplos preferidos del grupo R^a o R^b incluyen NHAc, $NHCO(CH_2)_2COOH$, $NHCOCH(NHAlloc)CH_2SFm$, $NHCO(CH_2)_{14}CH_3$, NHTFA, $NHCO(CH_2)_2CH_3$, $NHCOCH_2CH(CH_3)_2$, $NHCO(CH_2)_6CH_3$, NHBiotina, NHBz, $NHCOCinn$, $NHCO(p-F_3C)-Cinn$, $NHCOVal-NH_2$, $NHCOVal-N-Ac$, $NHCOVal-N-COCinn$, $NHCOVal-Ala-NH_2$, $NHCOVal-Ala-N-Ac$, $NHCOAla-NH_2$, OH, OAc, NHAc, $NHCO(CH_2)_2COOH$, $NHCOCH(NHAlloc)CH_2SFm$, $NHCOCH(NH_2)CH_2SFm$, NPhth, $NH(m-CO_2Me)-Dz$, $NHCO(CH_2)_{14}CH_3$, NMe_2 , NHTFA, $NHCO(CH_2)_2CH_3$, $NHCOCH_2CH(CH_3)_2$, $NHCO(CH_2)_6CH_3$, $NHAlloc$, $NHTroc$, $NHBiotina$, $NHBz$, $NHCOCinn$, $NHCO(p-F_3C)-Cinn$, $NHCOVal-NH_2$, $NHCOVal-N-Ac$, $NHCOVal-N-COCinn$, $NHCOVal-Ala-NH_2$, $NHCOVal-Ala-N-Ac$, $NHCOVal-Ala-N-COCinn$, $NHCOAla-NH_2$, $NHCOAla-N-Ac$, $NHCOAla-N-COCinn$, OH, OAc, NHAc, $NHCO(CH_2)_2COOH$, $NHCOCH(NHAlloc)CH_2SFm$, Nphth, junto con grupos similares en los que el número de átomos de carbono varía o el aminoácido se cambia o se hace otro cambio de este tipo para dar un grupo similar.

25

30

Quando R^a y R^b junto con el carbono al que están unidos forman un grupo $-CHOH$ o una versión protegida o derivada de un grupo de este tipo, el grupo puede ser de la fórmula $-CHOX_1$, en la que X_1 es como se define.

35

Otros ejemplos preferidos incluyen OH, OAc, $OCOCF_3$, $OCOCH_2CH_2CH_3$, $OCO(CH_2)_6CH_3$, $OCO(CH_2)_{14}CH_3$, $OCOCH=CHPh$, OSO_2CH_3 junto con grupos similares en los que el número de átomos de carbono varía o se introducen grupos de sustituyentes diferentes, o se hace otro cambio de este tipo para dar un grupo similar.

40

El azufre en el puente 1,4 puede oxidarse para dar, por ejemplo, un grupo $-S(=O)-$.

Quando el puente 1,4 no está presente, el grupo en la posición 1, R^1 , es adecuadamente un grupo aminometileno opcionalmente protegido o derivado, o un grupo hidroximetileno opcionalmente protegido o derivado; y el grupo en la posición 4, R^4 , es normalmente hidrógeno.

45

R^1 es adecuadamente un grupo hidrófobo y que por lo tanto carece de una función hidrófila de amino libre, hidroxilo u otra función. Normalmente, R^1 es un grupo $-CH_2-NH_2-CO-R'$, en el que R' es como se define pero tiene preferiblemente una longitud de cadena lineal de menos de 20 átomos, más preferiblemente menos de 15 o 10 átomos, donde un 1,4-fenilo se cuenta como una longitud de cadena de cuatro átomos y se aplican consideraciones

50

similares a otros grupos cíclicos (por ejemplo, 1,2-ciclohexilo tiene una longitud de cadena de dos), y la cadena lineal de menos de 10, 15 o 20 átomos puede sustituirse. En particular, los datos sugieren que se conseguirá un equilibrio entre no tener dicho grupo Ra-CO- y tener un gran grupo voluminoso.

5 En compuestos particularmente preferidos, el grupo R¹ se acila en un grupo -NH₂, y, por ejemplo, pueden formarse derivados N-acilo a partir de los grupos -CH₂NH₂ y -CH₂NH-aa, donde aa es aminoácido. Los derivados acilo pueden ser derivados N-acilo o N-tioacilo de los mismos. Los grupos acilo pueden ser de fórmula -CO-R', en la que R' es como se define y se selecciona para cumplir los criterios indicados. Los grupos acilo adecuados incluyen alanilo, arginilo, aspartilo, asparagilo, cistilo, glutamilo, glutaminilo, glicilo, histidilo, hidroxiprolilo, isoleucilo, leucilo, lisilo, metionilo, fenilalanilo, prolilo, serilo, treonilo, tironilo, triptofilo, tirosilo, valilo, así como otros grupos aminoácido acilo, que pueden ser L- o D-. Dichos grupos aminoácido acilo se prefieren derivados en el grupo amino para dar hidrofobicidad.

15 En una variación, el grupo R¹ es un grupo hidroximetileno derivado. Dichas consideraciones similares se aplican como con el grupo aminometileno derivado.

20 En un aspecto preferido, al menos uno de R⁵, R¹⁸ y R' en el grupo R^d se selecciona entre hidrógeno, R', C=OR' o COOR', donde R' está opcionalmente sustituido alquilo o alqueno, seleccionándose los sustituyentes opcionales entre halo, amino, incluyendo amino derivado de aminoácido, arilo o heterocíclico.

R⁵ es preferiblemente -OH o una versión protegida o derivada de un grupo de este tipo. En particular, puede ser un grupo -OX₁. Se prefiere particularmente para R⁵ un grupo aciloxi, especialmente un grupo acetiloxi. Otros ejemplos incluyen cinnamoiloxi y heptanoiloxi.

25 R⁷ es -OCH₃ y R⁸ es -OH, o más preferiblemente R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo -O-CH₂-O-.

30 R¹² es un grupo protector para el átomo de nitrógeno de la función amina. Los grupos protectores adecuados para dichas aminas incluyen carbamatos, amidas, y otros grupos protectores, tales como alquilo, arilalquilo, sulfo- o halo-arilalquilo, haloalquilo, alquilsililalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, alquilarilalquilo, heterociclilalquilo, nitroarilalquilo, acilaminoalquilo, nitroarilditioarilalquilo, dicicloalquilcarboxamidoalquilo, cicloalquilo, alqueno, arilalqueno, nitroarilalqueno, heterociclilalqueno, heterociclilo, hidroxiheterociclilo, alquilditio, alcoxi- o halo- o alquilsulfinil arilalquilo, heterociclilacilo, y otros carbamatos, y alcanóilo, haloalcanóilo, arilalcanóilo, alquenoílo, heterociclilacilo, aroílo, arilaroílo, haloaroílo, nitroaroílo, y otras amidas, así como alquilo, alqueno, alquilsililalcoxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, heterociclilo, alcoxiarilalquilo, cicloalquilo, nitroarilo, arilalquilo, alcoxi- o hidroxiarilalquilo, y muchos otros grupos. Dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos. Se proporcionan ejemplos adicionales en nuestras memorias descriptivas de patente anteriores.

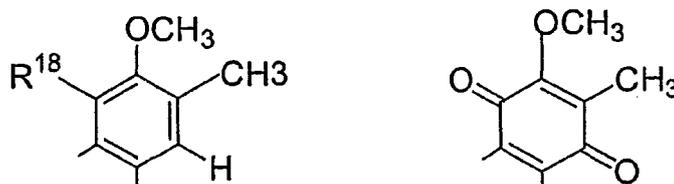
40 Una clase preferida de compuestos comprenden un compuesto de ecteinascidina en el que el grupo protector N-12 R¹² se elige entre haloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalqueno, haloalquilarilalqueno, acilo, haloacilo, opcionalmente halo alcoxialquilo, opcionalmente halo o alquilo arilalquenoilacilo, alquenoilacilo, carbonato, carbamato, arilalquilo, alqueno, anhídrido ácido y aminoácido.

45 Se prefiere especialmente un compuesto de ecteinascidina en el que el grupo protector N-12 R¹² se elige entre alilo, acetilo, trifluoroacetilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, isovalerilcarbonilo, trans-3-(trifluorometil)cinnamoilcarbonilo, heptafluorobutirilcarbonilo, decanoilcarbonilo, trans-cinnamoilcarbonilo, butirilcarbonilo, 3-cloropropionilcarbonilo, cinnamoilcarbonilo, 4-metilcinnamoilcarbonilo, hidrocinnamoilcarbonilo, o trans-hexenoilcarbonilo, o alanilo, arginilo, aspartilo, asparagilo, cistilo, glutamilo, glutaminilo, glicilo, histidilo, hidroxiprolilo, isoleucilo, leucilo, lisilo, metionilo, fenilalanilo, prolilo, serilo, treonilo, tironilo, triptofilo, tirosilo, valilo, u otro grupo aminoácido acilo, ftalimido u otro grupo amido cíclico.

50 R¹⁸ es adecuadamente como se define para R⁵, aunque la definición más preferida es hidroxilo.

R²¹ es -H, o más preferiblemente -OH o -CN.

55 El anillo E es de la fórmula:



en la que R¹⁸ es -OH o una versión protegida o derivada de un grupo de este tipo y es adecuadamente de la fórmula -OX₁. Los ejemplos aparte de -OH incluyen cinnamoiloxi.

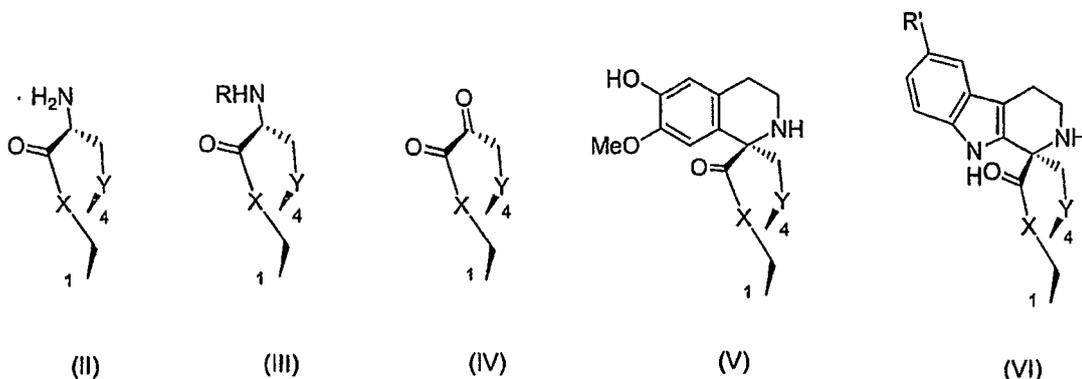
5 X₁ o X₂ cuando una amina grupo protector, y Prot¹ y Prot² puede ser como se define para R¹², y se hace referencia al documento WO 0187895 para obtener más información.

10 X₁ cuando un grupo protector hidroxilo, y Prot³ pueden ser grupos protectores conocidos para una función hidroxilo. Los grupos protectores adecuados para los grupos hidroxilo incluyen éteres y ésteres, tales como alquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alquilsililalcoxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, azidoalquilo, cianoalquilo, cloroalquilo, heterocíclico, arilacilo, haloarilacilo, cicloalquilalquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilarilalquilo, alcoxiarilalquilo, nitroarilalquilo, haloarilalquilo, alquilaminocarbonilarilalquilo, alquilsulfonilarilalquilo, alquilsililo y otros éteres, y arilacilo, carbonato de aril alquilo, carbonato alifático, carbonato de alquilsulfonilarilalquilo, carbonato de alquilo, carbonato de aril haloalquilo, carbonato de aril alqueno, carbonato de arilo, alquil fosfinilo, alquilfosfinitioilo, aril fosfinitioilo, sulfonato de aril alquilo y otros ésteres. Dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos. Se proporcionan ejemplos adicionales en nuestras memorias descriptivas de patente anteriores.

20 Cada grupo R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, =O, C(=O)H, C(=O)CH₃, CO₂H, CO₂CH₃, alquilo C1-C6, alquino, alqueno, arilo, aralquilo y heterocíclico. Las definiciones preferidas incluyen H, acilo, alquilo, especialmente H y alcanilo o cinnamoilo.

Los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos que cumplen con una o más de las siguientes definiciones:

25 R¹ es -CH₂NH₂ o -CH₂OH, o una versión protegida o derivada de un grupo de este tipo (para lo cual véase especialmente el documento WO 0187894, incorporado por una referencia específica en este punto para su enseñanza de R¹ y por lo tanto, todas las enseñanzas en el documento WO 0187894 sobre R¹ forman parte del presente texto) y R⁴ es -H; o R¹ y R⁴ juntos forman un grupo de fórmula (II), (III), (IV), (V) o (VI), en la que X es O, NH o NR e Y es O, S o S=O y R es un grupo protector de nitrógeno y R' es H o OH u OMe o Me.



30

R⁵ es -OH, -OAc o -OAlilo o -OCinnamoilo o -OOctanoilo;

35

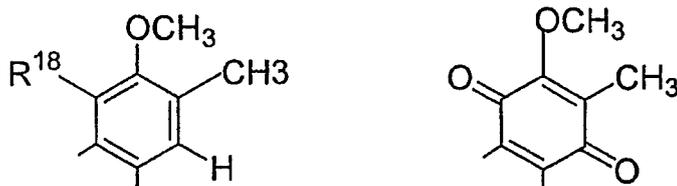
R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo -O-CH₂-O-;

40

R^{12b} es H, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquilo, haloalquilarilalquilo, acilo, haloacilo, carbonato, carbamato, arilalquilo, alqueno y aminoácido. Preferiblemente, R^{12b} es H, metilo, alilo, acetilo, trifluoroacetilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, isovalerilcarbonilo, trans-3-(trifluorometil)cinnamoilcarbonilo, heptafluorobutirilcarbonilo, decanoilcarbonilo, trans-cinnamoilcarbonilo, butirilcarbonilo, 3-cloropropionilcarbonilo, cinnamoilcarbonilo, 4-metilcinnamoilcarbonilo, hidrocinnamoilcarbonilo, o trans-hexenoilcarbonilo, o alanilo, arginilo, aspartilo, asparagilo, cistilo, glutamilo, glutaminilo, glicilo, histidilo, hidroxiprolilo, isoleucilo, leucilo, lisilo, metionilo, fenilalanilo, prolilo, serilo, treonilo, tironilo, triptofilo, tirosilo, valilo, así como otros grupos aminoácido acilo menos comunes, así como ftalimido y otras amidas cíclicas.

45

El anillo E es de la fórmula:



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

5 Los grupos alquilo tienen preferiblemente de 1 a 24 átomos de carbono. Una clase más preferida de grupos alquilo tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, todavía más preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, y mucho más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Otra clase más preferida de grupos alquilo tiene de 12 a aproximadamente 24 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 12 a aproximadamente 18 átomos de carbono, y mucho más preferiblemente 13, 15 o 17 átomos de carbono. Metilo, etilo y propilo, incluyendo isopropilo, son grupos alquilo particularmente preferidos en los compuestos de la presente invención. Como se usa en este documento, el término alquilo, a menos que se indique otra cosa, se refiere tanto a grupos cíclicos como no cíclicos, aunque los grupos cíclicos comprenderán al menos tres miembros carbono en el anillo.

15 Los grupos alqueno y alquino preferidos en los compuestos de la presente invención tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono, incluso más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Las expresiones alqueno y alquino, como se usan en este documento, se refieren tanto a grupos cíclicos como no cíclicos, aunque generalmente son más preferidos grupos no cíclicos lineales o ramificados.

20 Los grupos alcoxi preferidos en los compuestos de la presente invención incluyen grupos que tienen uno o más enlaces oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, y aún más preferiblemente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, y mucho más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

30 Los grupos alquiltio preferidos en los compuestos de la presente invención tienen uno o más enlaces tioéter y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, y aún más preferiblemente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los grupos alquiltio que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono son particularmente preferidos.

35 Los grupos alquilsulfínico preferidos en los compuestos de la presente invención incluyen aquellos grupos que tienen uno o más grupos sulfóxido (SO) y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, y aún más preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Se prefieren particularmente grupos alquilsulfonilo que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

40 Los grupos alquilsulfonilo preferidos en los compuestos de la presente invención incluyen aquellos grupos que tienen uno o más grupos sulfonilo (SO₂) y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, y aún más preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Se prefieren particularmente grupos alquilsulfonilo que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

45 Los grupos aminoalquilo preferidos incluyen aquellos grupos que tienen uno o más grupos amina primaria, secundaria y/o terciaria, y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, aún más preferiblemente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, incluso más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Generalmente, son más preferidos grupos amina secundaria y terciaria que los restos amina primaria.

50 Los grupos heterocíclicos incluyen grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos. Los grupos heteroaromáticos 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, quinolinilo, incluyendo 8-quinolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo y benzotiazol. Los grupos heteroalíclicos 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, grupos tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino y pirrolidinilo.

55 Los grupos arilo carbocíclico adecuados en los compuestos de la presente invención incluyen compuestos del anillo individuales y múltiples, incluyendo compuestos del anillo múltiples que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo carbocíclicos típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a

aproximadamente 18 átomos de carbono en el anillo. Los grupos aril carbocíclicos específicamente preferidos incluyen fenilo, incluyendo fenilo sustituido, tal como fenilo 2-sustituido, fenilo 3-sustituido, fenilo 2,3-sustituido, fenilo 2,5-sustituido, fenilo 2,3,5-sustituido y fenilo 2,4,5-sustituido, incluyendo cuando uno o más de los sustituyentes fenilo es un grupo eliminador de electrones, tal como halógeno, ciano, nitro, alcanoilo, sulfinilo, sulfonilo y similares; naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo; bifenilo; fenantrilo; y antracilo.

Los grupos acilo preferidos son R'-CO-, incluyendo alquil-CO, alquenil-CO, alquinil-CO, aril-CO, heterocíclico-CO, entre otros.

Las referencias en este documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede sustituirse en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados como se ha mencionado anteriormente, por ejemplo, halógeno, tal como flúor, cloro, bromo y yoduro; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanoilo, tal como un grupo alcanoilo C1-6, tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo, incluyendo aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 2 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono; grupos alquenilo y alquinilo, incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 carbonos o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxi que tienen aquellos que tienen uno o más enlaces oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxi, tal como fenoxi; grupos alquiltio, incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces tioéter y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo, incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfinilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo, incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo, tales como grupos que tienen uno o más átomos N y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo (por ejemplo, siendo R un resto bifenilo sustituido o sin sustituir); y aralquilo, tal como bencilo.

Los grupos R' preferidos están presentes en grupos de fórmula R', COR' u OCOR' e incluyen alquilo o alquenilo, que pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno, tal como flúor, cloro, bromo y yodo, especialmente ω -cloro o perfluoro; grupos aminoalquilo, tales como grupos que tienen uno o más átomos N y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, e incluyendo especialmente un aminoácido, particularmente glicina, alanina, arginina, asparagina, ácido asparagínico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina, especialmente formas protegidas de dichos aminoácidos; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo; y aralquilo tal como bencilo; grupos heterocíclicos, incluyendo grupos heteroalíclicos y heteroaromáticos, especialmente con 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales de 1 a 4 son heteroátomos, más preferiblemente grupos heterocíclicos con 5 o 6 átomos en el anillo y 1 o 2 heteroátomos o con 10 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, estando los grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes permitidos para R' y especialmente amino, tal como dimetilamino o con ceto.

Los derivados acilo, tales como -CO-R' pueden ser derivados N-acilo o N-tioacilo de los mismos, así como amidas cíclicas. Los grupos acilo pueden ser de forma ilustrativa alcanoilo, haloalcanoilo, arilalcanoilo, alquenilo, heterocicililacilo, aroilo, arilaroilo, haloaroilo, nitroaroilo, u otros grupos acilo. R' o un grupo similar de un acilo puede ser diversos grupos, tales como alquilo, alcoxi, alquilenilo, arilalquilo, arilalquilenilo, aminoácido acilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con halo, ciano, nitro, carboxialquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, heterociclilo, heterociciloxi, alquilo, amino o amino sustituido. Otros agentes de acilación incluyen isotiocianatos, tales como isotiocianatos de arilo, particularmente isocianato de fenilo. Los grupos alquilo, alcoxi o alquilenilo tienen adecuadamente de 1 a 6 o 12 átomos de carbono, y pueden ser lineales, ramificados o cíclicos. Grupos arilo son normalmente fenilo, bifenilo o naftilo. Los grupos heterociclilo pueden ser aromáticos o parcial o completamente insaturados y tienen adecuadamente de 4 a 8 átomos en el anillo, más preferiblemente 5 o 6 átomos en el anillo, con uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno.

Sin ser exhaustivo, los grupos R' típicos en los grupos acilo incluyen alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquilenilo, haloalquilarilalquilenilo, acilo, haloacilo, arilalquilo, alquenilo y aminoácido. Por ejemplo, R'-CO- puede ser acetilo, trifluoroacetilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, isovalerilcarbonilo, trans-3-(trifluorometil)cinnamoilcarbonilo, heptafluorobutirilcarbonilo, decanoilcarbonilo, trans-cinnamoilcarbonilo, butirilcarbonilo, 3-cloropropionilcarbonilo, cinnamoilcarbonilo, 4-metilcinnamoilcarbonilo, hidrocinnamoilcarbonilo, o trans-hexenoilcarbonilo, o alanilo, arginilo, aspartilo, asparagilo, cistilo, glutamilo, glutaminilo, glicilo, histidilo, hidroxiprolilo, isoleucilo, leucilo, lisilo, metionilo, fenilalanilo, prolilo, serilo, treonilo, tironilo, triptofilo, tirosilo, valilo, así como otros grupos aminoácido acilo menos comunes, así como ftalimido y otras amidas cíclicas.

Una clase de compuestos preferidos de esta invención incluye compuestos de esta invención que tienen uno o más de los siguientes sustituyentes:

R¹ y R⁴ forman un puente como se define, o R¹ es como se define y R⁴ es hidrógeno.

- R⁵ es hidrógeno;
alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
C(=O)R', en la que R' es alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, especialmente de 1 a 8 o de 12 a 18 átomos de carbono; haloalquilo, más preferiblemente ω-cloro- o perfluoro- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente ω-cloroetilo o perfluorometilo, etilo o propilo;
- 5 alquilo heterocíclico, más preferiblemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono con un sustituyente ω-heterocíclico adecuadamente que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos, incluyendo heteroalíclico con 3 heteroátomos, tal como biotina; aminoalquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 2 átomos de carbono, con un grupo ω-amino opcionalmente protegido, por ejemplo, con alcoxicarbonilo, tal como (CH₃)₃C-O-C=O- u otro grupo protector;
- 10 arilalquileo, especialmente cinnamoilo; alquileo, especialmente vinilo o alilo; aralquilo, tal como bencilo; o C(=O)OR', en la que R' es alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente alquilo ramificado; alqueno, más preferiblemente alilo;
- 15 R¹² es hidrógeno, metilo, o un grupo protector que incluye alcoxicarbonilo, tal como (CH₃)₃C-O-C=O-. R¹⁸ cuando está presente es hidrógeno; alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (C=O)R', en la que R' es alcoxi, especialmente con un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 o de 12 a 18 átomos de carbono; haloalquilo, más preferiblemente perfluoroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente perfluorometilo, etilo o propilo; arilalquileo, especialmente cinnamoilo; alquilo heterocíclico, más preferiblemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono con un sustituyente ω-heterocíclico que tiene adecuadamente de 5 a 12 átomos en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos, incluyendo heterocíclico condensado con 3 átomos en el anillo, tal como biotina; heterocíclicalquilo, con preferiblemente 1 átomo de carbono en el grupo alquilo, y más preferiblemente metilo heteroalíclico con 5 a 10 átomos en el anillo y de 1 a 4 átomos en el anillo, especialmente heterocíclico condensado con 1 a 4 heteroátomos, tal como dimetilaminocoumarina o coumarina; alquileo, especialmente alilo; aralquilo, tal como bencilo; (C=O)OR', donde R' es alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquileo, especialmente vinilo o alilo; aralquilo, tal como bencilo.
- 20 R^d es OC(=O)R', en la que R' es alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 o de 12 a 18 átomos de carbono; haloalquilo, más preferiblemente ω-cloro- o perfluoro- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente ω-cloroetilo o perfluorometilo, etilo o propilo; aralquilo, tal como bencilo o fenetilo; arilalquileo, especialmente cinnamoilo; aminoalquilo, especialmente aminoácido, más especialmente aminoácido protegido, incluyendo cisteinina protegida, particularmente Fm-SCH₂CH(NHBOC)-cys o alanina protegida, particularmente (CH₃)₃C-O-C=O-ala; heterocíclicalquilo, más preferiblemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono con un sustituyente ω-heterocíclico que tiene adecuadamente de 5 a 12 átomos en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos, incluyendo heterocíclico condensado con 3 átomos en el anillo, tal como biotina; heterocíclicalquilo, con preferiblemente 1 átomo de carbono en el grupo alquilo, y más preferiblemente metilo heteroalíclico con 5 a 10 átomos en el anillo y de 1 a 4 átomos en el anillo, especialmente heterocíclico condensado con 1 a 4 heteroátomos, tal como coumarina o dimetilaminocoumarina;
- 25 O(C=O)OR', en la que R' es alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquileo, especialmente vinilo o alilo; aralquilo, tal como bencilo; OP=O(OR')₂, en la que R' es bencilo.
- 30 X¹ es hidrógeno; alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (C=O)OR', en la que R' es alquileo, especialmente vinilo.
- 35 R²¹ es hidrógeno, hidroxilo o ciano.

Los compuestos con cambios en R⁵ son parte de esta invención, especialmente los grupos éster, R₁ = R'CO-, siendo R' un grupo alifático o aromático de cadena larga.

- 50 Hay compuestos que tienen buenas propiedades ADME (absorción-distribución-metabolismo-excreción) que son buenos indicadores de la farmacocinética.

En un aspecto relacionado de esta invención, los compuestos tienen una o más de las siguientes características:

- 55 R¹ es -CH₂-N(R')₂ o -CH₂-OR', donde cada R' es H; alquil-CO-; haloalquil-CO-; cicloalquilalquil-CO-; haloalquil-O-CO-; arilalquil-CO-; arilalquenoil-CO-; heteroaril-CO-; alquenoil-CO-; alquileo; aminoácido acilo; o un grupo protector;

- 60 R⁵ es acetilo u otro acilo. Preferiblemente, tiene al menos 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo hasta 18 o 24 átomos de carbono. Los sustituyentes adecuados incluyen ésteres COR', donde R' es alquilo, alquenoil, alquenoil y arilalquenoil, incluyendo los sustituyentes adecuados arilo, heterocíclico. Otras definiciones para R⁵ incluyen ésteres de fórmula COR' obtenidos a partir de un aminoácido, opcionalmente un aminoácido protegido.

65

R¹⁸ es hidroxilo o es OR', OCOR' u OCOOR', donde R' es un sustituyente con algo de volumen. Dichos sustituyentes voluminosos incluyen aquellos con grupos de cadena ramificada, grupos insaturados o grupos cíclicos, incluyendo grupos aromáticos. Por lo tanto, se prefieren grupos ramificados alquilo, cicloalquilo, alqueno ramificado, arilo, heteroaromático y relacionados para su inclusión en la estructura del sustituyente R¹⁸.
 5 Preferiblemente, el número total de átomos de carbono es 2 a 24, más preferiblemente de 6 a 18 átomos de carbono. Normalmente, R¹⁸ es un éster, éter o carbonato, siendo de fórmula OCOR', OR' u OCOOR'.

R^d es hidroxilo o metoxi. Como alternativa, es OR', OCOR' u OCOOR', donde R' es un sustituyente con algo de volumen. Dichos sustituyentes voluminosos incluyen aquellos con grupos de cadena ramificada, grupos insaturados o grupos cíclicos incluyendo grupos aromáticos. Por lo tanto, se prefieren alquilo ramificado, cicloalquilo, alqueno ramificado, arilo, heteroaromático y grupos relacionados para su inclusión en la estructura del sustituyente. Preferiblemente, el número total de átomos de carbono es de 2 a 24, más preferiblemente de 6 a 18 átomos de carbono.

15 Sin ser exhaustivos, otra clase de compuestos preferidos de esta invención tienen una o más de las siguientes definiciones:

R²¹ es H, -CN o -OH, mucho más especialmente -OH o -CN.

20 R⁵ es preferiblemente H o acetilo; arilalquilo, especialmente bencilo; alquil-CO- (teniendo el alquilo hasta 25 átomos de carbono, tal como hasta 17, 19 o 21 átomos de carbono y preferiblemente un número impar de átomos de carbono que corresponde a un ácido carboxílico de ácidos grasos de número par de átomos de carbono o cualquier de un número bajo de átomos de carbono tal como de 1 a 6) especialmente CH₃-(CH₂)_n-CO- donde n es, por ejemplo, 1, 2, 4, 6, 12, 14 o 16; haloalquil-CO-, especialmente trifluorometilcarbonilo; arilalquil-CO-, especialmente bencil-CO-; arilalquenoil-CO-, especialmente cinnamoil-CO-; mucho más especialmente R¹ es H, acetilo o cinnamoilo.

R¹² es H; alquilo, especialmente metilo; alquil-O-CO-, especialmente t-butil-O-CO- o alquenoil-O-CO-, especialmente alil-O-CO-.

30 R¹⁸ es preferiblemente H o acetilo; alquilo (teniendo el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), especialmente alquilo C₁ a C₃; alquenoil, especialmente alilo; arilalquilo, especialmente bencilo; alquil-CO- (teniendo el alquilo hasta 25 átomos de carbono, tal como hasta 17, 19 o 21 átomos de carbono y preferiblemente un número impar de átomos de carbono que corresponde a un ácido carboxílico de ácidos grasos de número par de átomos de carbono o cualquiera de un número bajo de átomos de carbono tal como de 1 a 6) especialmente CH₃-(CH₂)_n-CO- donde n es por ejemplo 1, 2, 4, 6, 12, 14 o 16 y derivados de los mismos, como en Biotina-(CH₂)₄-CO-; arilalquenoil-CO-, especialmente cinnamoil-CO-; alquil-O-CO-, especialmente t-butil-O-CO-; arilalquil-O-CO-, especialmente bencil-O-CO-; alquenoil-O-CO-, especialmente alil-O-CO-.

40 R^d es preferiblemente OH, O-acetilo, O-alquilo (teniendo el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) especialmente alquilo C₁ a C₃; O-alquenoil, especialmente alilo; arilalquil-O-, especialmente bencilo; alquil-CO-O- (teniendo el alquilo hasta 25 átomos de carbono, tal como hasta 17, 19 o 21 átomos de carbono y preferiblemente un número impar de átomos de carbono que corresponde a un ácido carboxílico de ácidos grasos de número par de átomos de carbono o cualquiera de un número bajo de átomos de carbono tal como de 1 a 6) especialmente CH₃-(CH₂)_n-CO-O- donde n es, por ejemplo, 1, 2, 4, 6, 12, 14 o 16 y derivados de los mismos, como en Biotina-(CH₂)₄-COO-; haloalquil-CO-O-, especialmente trifluorometilcarbonilo; aminoácido acilo o un derivado de los mismos, como en FmSCH₂CH(NHBOC)CO-O-; arilalquenoil-COO-, especialmente cinnamoil-CO-O-; alquil-O-CO-O-, especialmente terc-butil-O-CO-O-; alquenoil-O-CO-O-, especialmente alil-O-CO-O-; arilalquil-O-CO-O-, especialmente bencil-O-CO-O-; grupo protector como en PO(OBn)₂; mucho más especialmente R₄ es OH, aciloxi como cinnamoiloxi.

50 X¹ es H o alquilo (teniendo el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) y R₅ es mucho más especialmente H o alquilo C₁ a C₃.

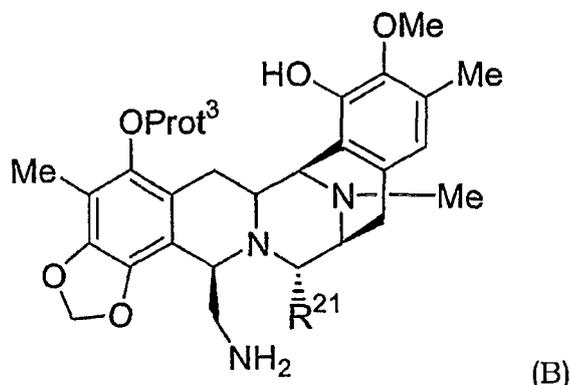
55 El procedimiento que comprende proporcionar una ecteinascidina con un sustituyente en la posición N-12, y eliminar ese sustituyente, se realiza normalmente usando un compuesto de ecteinascidina con un grupo metilo N-12. Los ejemplos de dichos compuestos se encontrarán en nuestras solicitudes de patente PCT publicadas y relacionadas que se refieren a compuestos de ecteinascidina. Estas solicitudes se incorporan en este documento en totalidad por referencia específica. La eliminación del grupo metilo N-12 puede conseguirse usando procedimientos de desmetilación conocidos.

60 Dentro de la generalidad de esta reacción también se incluye el procedimiento en el que el sustituyente es un grupo protector, y el grupo protector se retira.

65 El grupo N-H en la posición 12 puede derivarse con un grupo R^{12a}. Los ejemplos adecuados son como se definen para R^d con la excepción de hidrógeno. Los ejemplos preferidos incluyen acilo, especialmente alquil-CO-; alquenoil, especialmente alilo; o alquil-O-CO-, especialmente tBOC.

El procedimiento para preparar la ecteinascidina 729 y compuestos relacionados puede modelarse en los procedimientos de síntesis proporcionados en el documento WO 0187895. Normalmente, el procedimiento puede emplear un compuesto de partida con un grupo metilo en N-12, que se reemplaza por un grupo protector.

5 Por ejemplo, de acuerdo con un procedimiento de esta invención, un compuesto de fórmula (B):



10 en la que R²¹ es como se define, y Prot³ es un grupo protector, se somete a conversión de -CH₂NH₂ en la posición 1 en -CH₂OH, protección de -CH₂OH en la posición 1, protección de -OH en la posición 18, eliminación del grupo metilo en la posición 12, desprotección de la posición 5, formación de una 10-hidroxi-di-6,8-enona, protección de la posición 12, eliminación del grupo protector en la posición 1, formación de un grupo inestable en la posición 1 configurado para proporcionar un puente 1,4, formación del puente 1,4, desprotección de la posición 18, modificación opcionalmente del puente 1,4, eliminación del grupo protector en la posición 12, y modificación adicional opcionalmente de la estructura.

-CH₂OH en la posición 1 se protege por ejemplo con un grupo terc-butildifenilsililoxi. -OH en la posición 18 se protege, por ejemplo, con un grupo metoxietoximetilo. La posición 12 se protege, por ejemplo, con un grupo alilo. Un grupo inestable en la posición 1 se forma normalmente usando un reactivo de la fórmula:



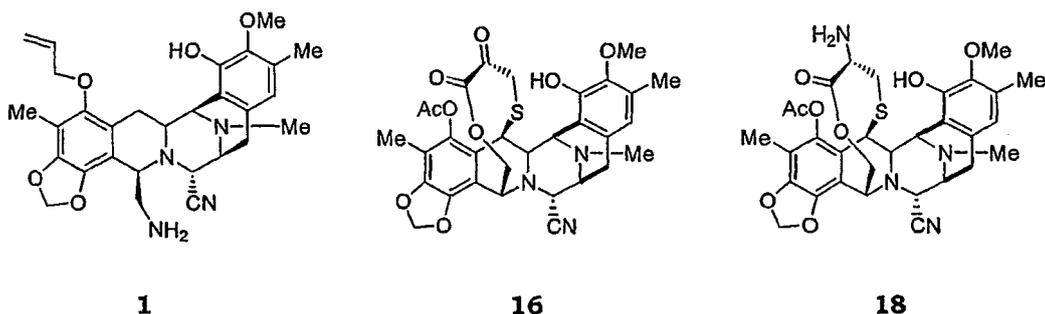
25 en la que X' es -O- o -NProt¹-, y Prot¹ y Prot² son como se definen. El puente 1,4 puede modificarse, como por ejemplo eliminando la protección de -NProt¹- para dar -NH- que después puede derivarse adicionalmente, desprotegiendo -NProt²- de -NH- y convirtiéndolo opcionalmente en -C(=O)- que después puede derivarse adicionalmente, dando así el intervalo de posibilidades para el puente 1,4 definido por la fórmula proporcionada -⁽¹⁾CH₂-X-C(=O)-C(R^a)(R^b)-S⁽⁴⁾-.

30 Los ejemplos de modificaciones adicionales que pueden realizarse en la estructura incluyen uno o más de alterar el sustituyente 1 tal como convertir un grupo 21-nitrilo en un grupo 21-hidroxi, alterando el sustituyente 5, alterando el sustituyente 18, oxidando el azufre en el puente 1,4, añadiendo un sustituyente en la posición 12, y convirtiendo el anillo E en una quinona.

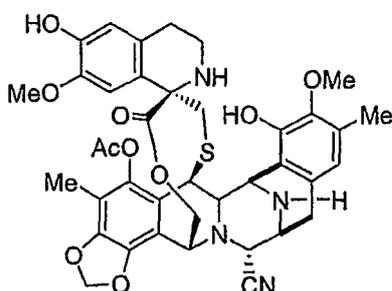
35 DETALLES ADICIONALES DE LA INVENCION

Los intermedios **1** y **16** (representados como los intermedios **21** y **36** respectivamente en las solicitudes de patente WO 0069862 y WO 0187895) son útiles para la preparación de otros compuestos de ecteinascidina como se detalla en este documento. Además, se describen en este documento otros análogos relacionados con quinona a partir del intermedio **16** y **18** (representado como el intermedio **35** en las solicitudes de patente WO 0069862 y WO 0187895).

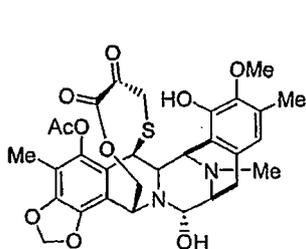
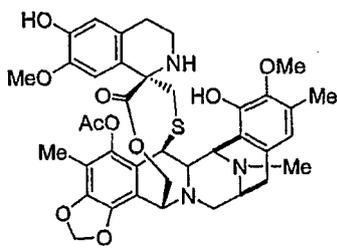
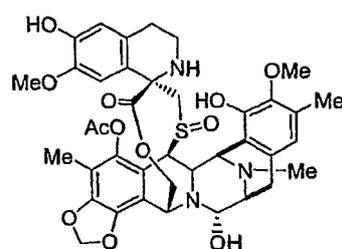
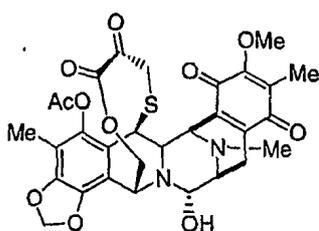
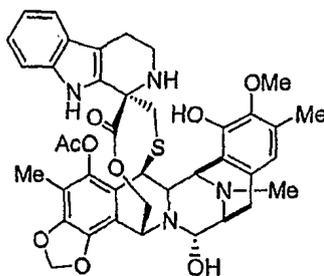
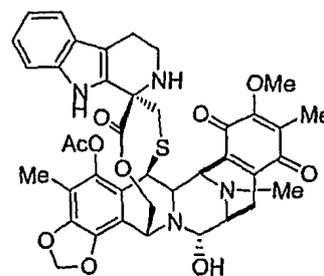
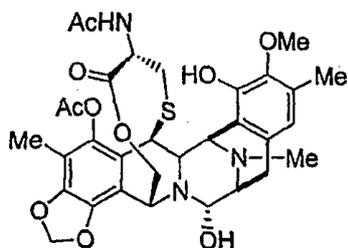
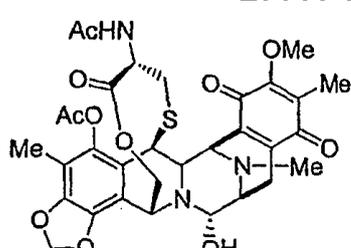
40



En particular, a partir del intermedio **1** es posible sintetizar el compuesto de ecteinascidina de origen natural ET729.

**ET-729**

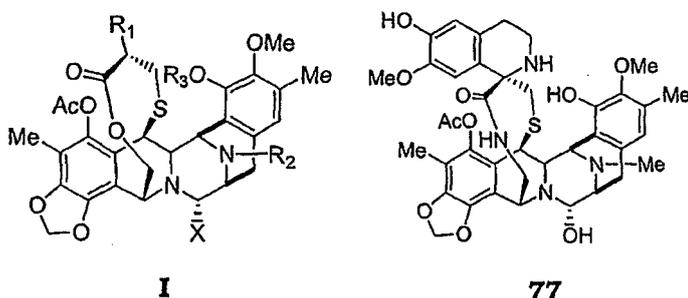
- 5 De forma análoga, a partir del intermedio **16** es posible sintetizar los compuestos de origen natural ET594, ET745 y ET759B (a través de ET770 y ET743 como intermedios) y las quinonas relacionadas con ET594 y ET736, respectivamente. La quinona relacionada con ET637 se obtiene a partir del intermedio **18**.

**Et-594****Et-745****Et-759B****Et-594-quinona****Et-736****Et-736-quinona****Et-637****Et-637-quinona**

En este documento se describe la síntesis de ET729; la presente invención también se refiere a la preparación de nuevos análogos de ET729' del intermedio **12** siguiendo una secuencia sintética similar.

15 En un aspecto adicional de la presente invención, el intermedio **1** se usa en la síntesis de una nueva familia de análogos de ecteinascidina (tal como **77**) en la que el puente 1,4 incluye un enlace amida en lugar del enlace lactona

que se encuentra en ET-743.



5 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan derivados de ecteinascidina que tienen un enlace amida en lugar del enlace lactona que se encuentra en ET-743, o que carecen del puente. La definición de los nuevos compuestos excluye los compuestos de ecteinascidina conocidos. Los nuevos compuestos incluyen aquellos en la tabla al final de esta memoria descriptiva, y análogos de los mismos. Los análogos pueden diferir en uno o más sustituyentes de aquellos ilustrados en los documentos WO0187894, WO0187895 o WO0069862, y generalmente están dentro de las fórmulas pertinentes dadas en los documentos WO0187894, WO0187895 o WO0069862.

10 Por lo tanto, se llega a una fórmula general para los compuestos de esta invención al identificar un nuevo compuesto en la presente memoria descriptiva, especialmente la tabla, y generalizándose de acuerdo con las definiciones del resto de la molécula basándose en una fórmula general de las solicitudes anteriores. Las definiciones preferidas dadas en nuestras presentaciones WO anteriores también se aplicarán entonces.

15 Los procedimientos de síntesis de la presente invención proporcionan los primeros procedimientos para la preparación de ET729, ET594, ET745 y ET759B; y las quinonas relacionadas con ET594, ET637, ET736 y el análogo de lactama puentado de ET743 e intermedios relacionados. Además, la presente invención proporciona los primeros procedimientos de síntesis para la preparación de diferentes análogos de ET729.

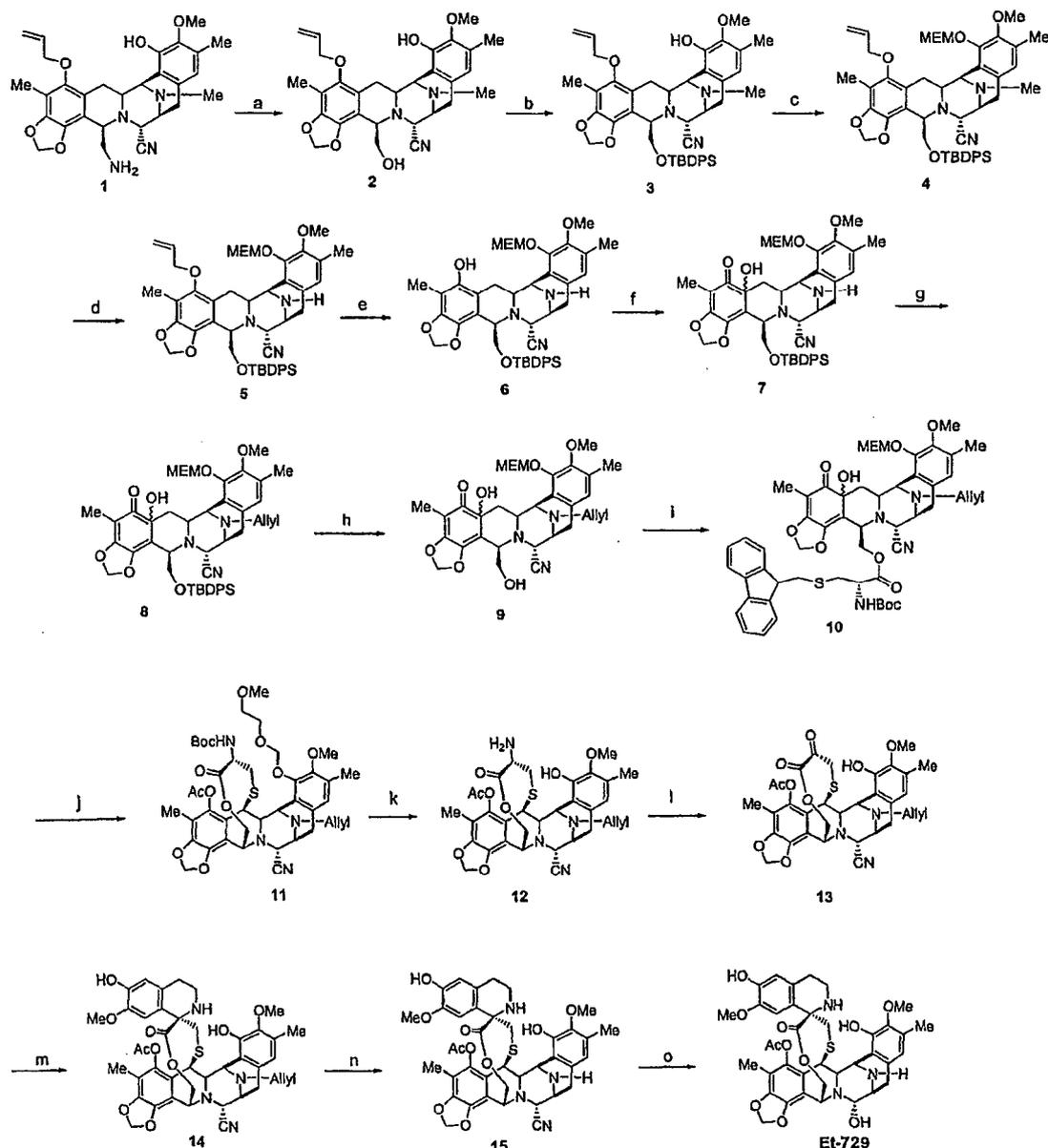
20 Dichas rutas sintéticas pueden proporcionar rutas más económicas a los agentes antitumorales conocidos, así como permitir la preparación de nuevos compuestos activos.

25 Los materiales de partida adecuados para los nuevos procesos de síntesis incluyen compuestos relacionados con los alcaloides naturales de bis(tetrahidroisoquinolina). Dichos materiales de partida pueden prepararse a partir de diferentes clases de antibióticos de saframicina y safracina disponibles de diferentes caldos de cultivo como se detalla en las solicitudes de patente WO 0187894 y WO 0187895 o mediante otros procedimientos de síntesis o bioquímicos.

30 En un aspecto particular, la presente invención se refiere al uso del Intermedio 1 (intermedio 21 en las solicitudes de patente WO 0187894 y WO 0187895) en un nuevo proceso sintético para la preparación de ecteinascidina 729 como se detalla en el Esquema I.

35

Esquema I



Reactivos: a) NaNO_2 , AcOH, THF b) TBDPSCI, Im, DMAP, DMF; c) MEMCl, NaH, THF/ H_2O ; d) *m*-CPBA, TEA, TFFA, DCM; e) HSnBu_3 , AcOH, $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, DCM; f) $(\text{PhSeO})_2\text{O}$, DCM; g) Cs_2CO_3 , AllylBr, DMF; h) TBAF, THF; i) Derivado de cisteína, EDC.HCl, DMAP, DIPEA, DCM; j) DMSO; Tf_2O , DIPEA, *t*-BuOH, *t*-Butil-tetrametil guanidina, Ac_2O , DCM; k) *p*-TsOH, CHCl_3 ; l) Yoduro de *N*-metil piridin-4-carboxaldehído, DBU, ácido oxálico; m) 3-hidroxi-4-metoxi-fenetil amina, gel de sílice, EtOH; n) HSnBu_3 , $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, AcOH, DCM; o) AgNO_3 , CH_3CN , H_2O

5 En general, la conversión del Intermedio 1, o un compuesto relacionado, en un producto de ecteinascidina, tal como ET729 implica las siguientes transformaciones:

(a) Conversión del NH_2 en OH por reacción, por ejemplo con nitrito sódico en ácido acético.

15 (b) Protección de OH primario y el anillo E fenólico.

(c) Desmetilación de la amina secundaria puenteada seguido de desprotección y oxidación del anillo A fenólico y la posterior alilación de la amina puenteada.

20 (d) Desprotección y esterificación del alcohol primario con una cadena lateral de cisteína protegida para dar el intermedio 10.

(e) Creación del anillo puenteado por reacción de ciclación (para dar **11**) y reacciones de desprotección N y O posteriores para dar el intermedio **12**.

5 (f) Introducción del residuo de dopamina por transaminación y reacciones de Pictet-Spengler para dar el intermedio **14**.

(g) Retirada del grupo protector N alilo y conversión del CN en OH.

10 Por lo tanto, en resumen, ahora es posible transformar el intermedio **1** (que puede obtenerse a partir de cianosafracina B) en ET-729, dando como resultado el primer procedimiento sintético para dar esta ecteinascidina de origen natural.

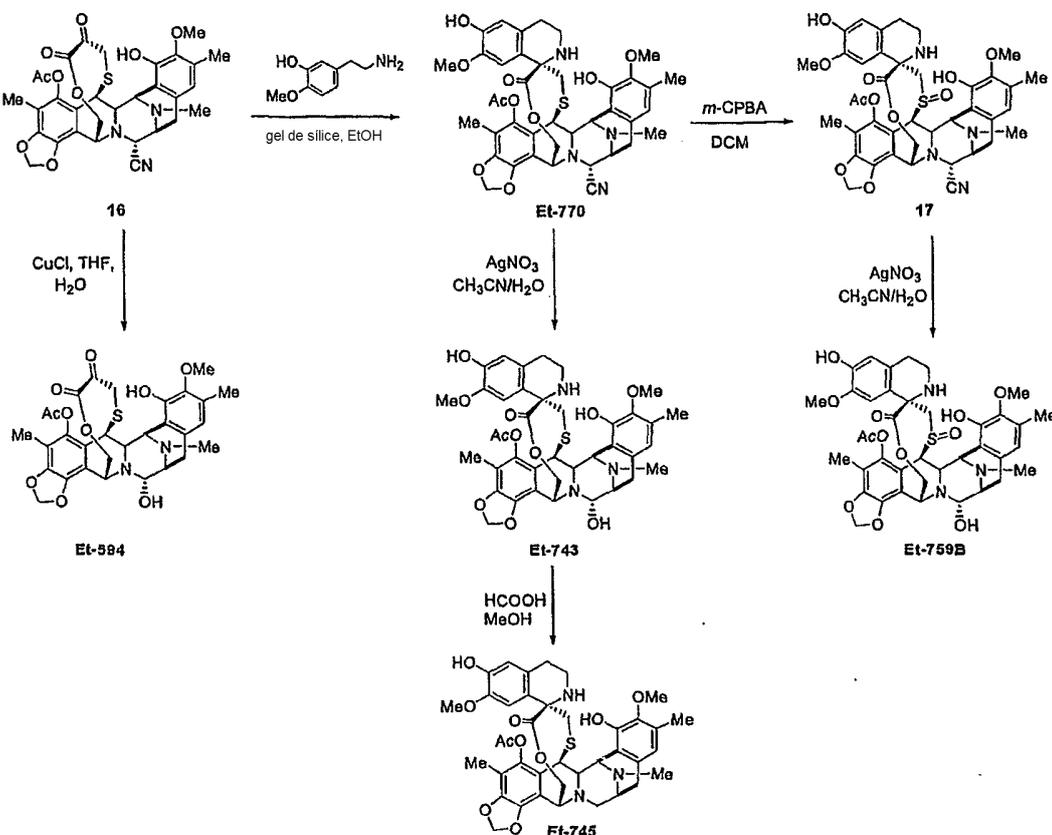
15 La alta funcionalidad de los compuestos de intermedios necesita el uso de grupos protectores para el anillo E fenólico, la cadena lateral de cisteína, el nitrógeno puenteado y el alcohol primario con el fin de prevenir reacciones secundarias no deseadas.

Como tal, pueden generarse varios intermedios alternativos dependiendo de la selección particular de grupos protectores. El uso de otras estrategias de grupos protectores no detalladas también es parte de esta invención.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona nuevos procedimientos para la conversión del intermedio **16** (representado como el intermedio 36 en las solicitudes de patente WO 0069862 y WO 0187895) en los compuestos de ecteinascidina de origen natural ET594, ET745 y ET759B como se detalla en el Esquema 2.

25 El intermedio **16** se obtiene a partir del intermedio **1** como se ha descrito en las solicitudes de patente que se han mencionado anteriormente, y tiene la misma estructura del intermedio **13** del esquema 1 con -Me unido a N en lugar de -Alilo.

Esquema 2



30 En más detalle, dichos procedimientos implican las siguientes conversiones.

(a) Generación de ET594 del intermedio **16** en una única etapa mediante la conversión del grupo CN en un grupo OH.

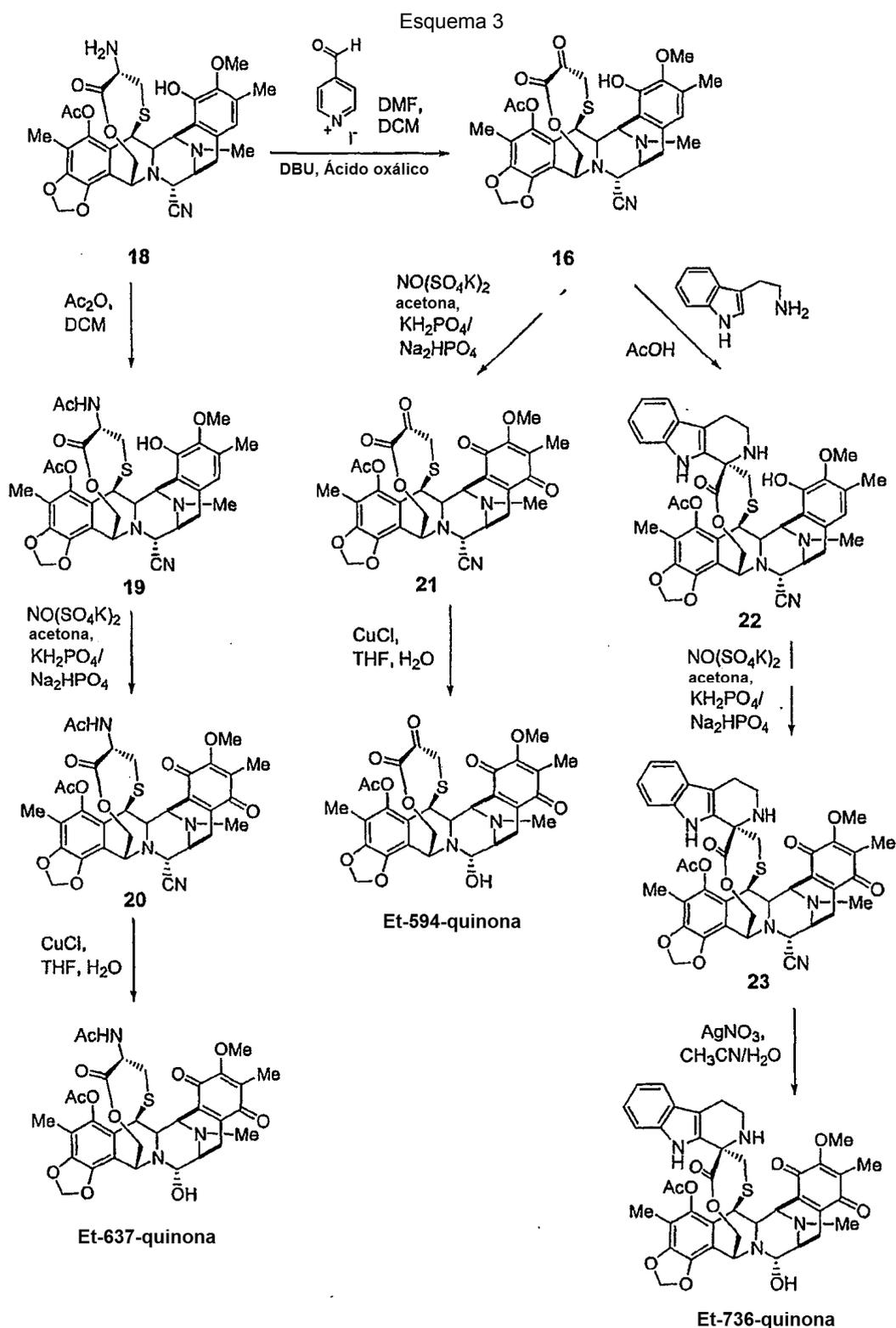
35

(b) Síntesis de ET745 a partir de ET743 (obtenido en dos etapas del intermedio **16**) mediante escisión reductora de la funcionalidad de alcohol secundario.

5 (c) Generación de ET759B a partir del intermedio **16** en tres etapas que implica la formación de ET770 seguido de oxidación y conversión del grupo nitrilo en un grupo hidroxilo.

10 Por lo tanto, la presente invención también proporciona nuevos procedimientos sencillos para producir los compuestos de ecteinascidina de origen natural ET594, ET745 y ET759B a partir del intermedio **16** (que puede obtenerse a partir de cianosafracina B).

15 Además, la presente invención proporciona un procedimiento para la síntesis de los derivados de quinona de ET594, ET637 y ET736 a partir del intermedio **16** (representado como el intermedio 36 en las solicitudes de patente WO 0187894 y WO 0187895) y el intermedio **18** (representado como el intermedio 35 en las solicitudes de patente WO 0069862 y WO 0187895). (Esquema 3).



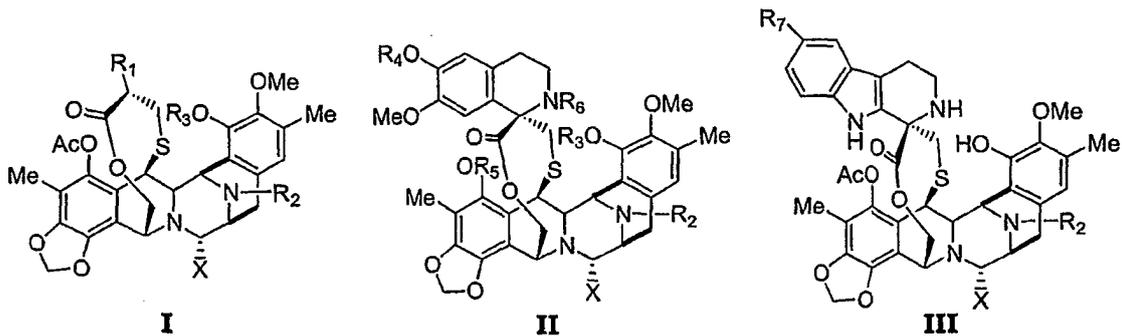
En más detalle, dichos procedimientos implican las siguientes conversiones.

- 5 (a) Generación de ET637-quinona a partir del intermedio **18** en tres etapas que implica la formación del intermedio **19** por acetilación del grupo amina seguido de oxidación del anillo fenólico y conversión del grupo nitrilo en un grupo hidroxilo.
- 10 (b) Síntesis de ET594-quinona en dos etapas del intermedio **16** a través de una reacción de oxidación del anillo fenólico y la conversión del grupo nitrilo en un grupo hidroxilo.

(c) Síntesis de ET736-quinona en tres etapas del intermedio **16** que implica la introducción del resto de triptamina para generar el intermedio **22**, la reacción de oxidación y la conversión del grupo nitrilo en un grupo hidroxilo.

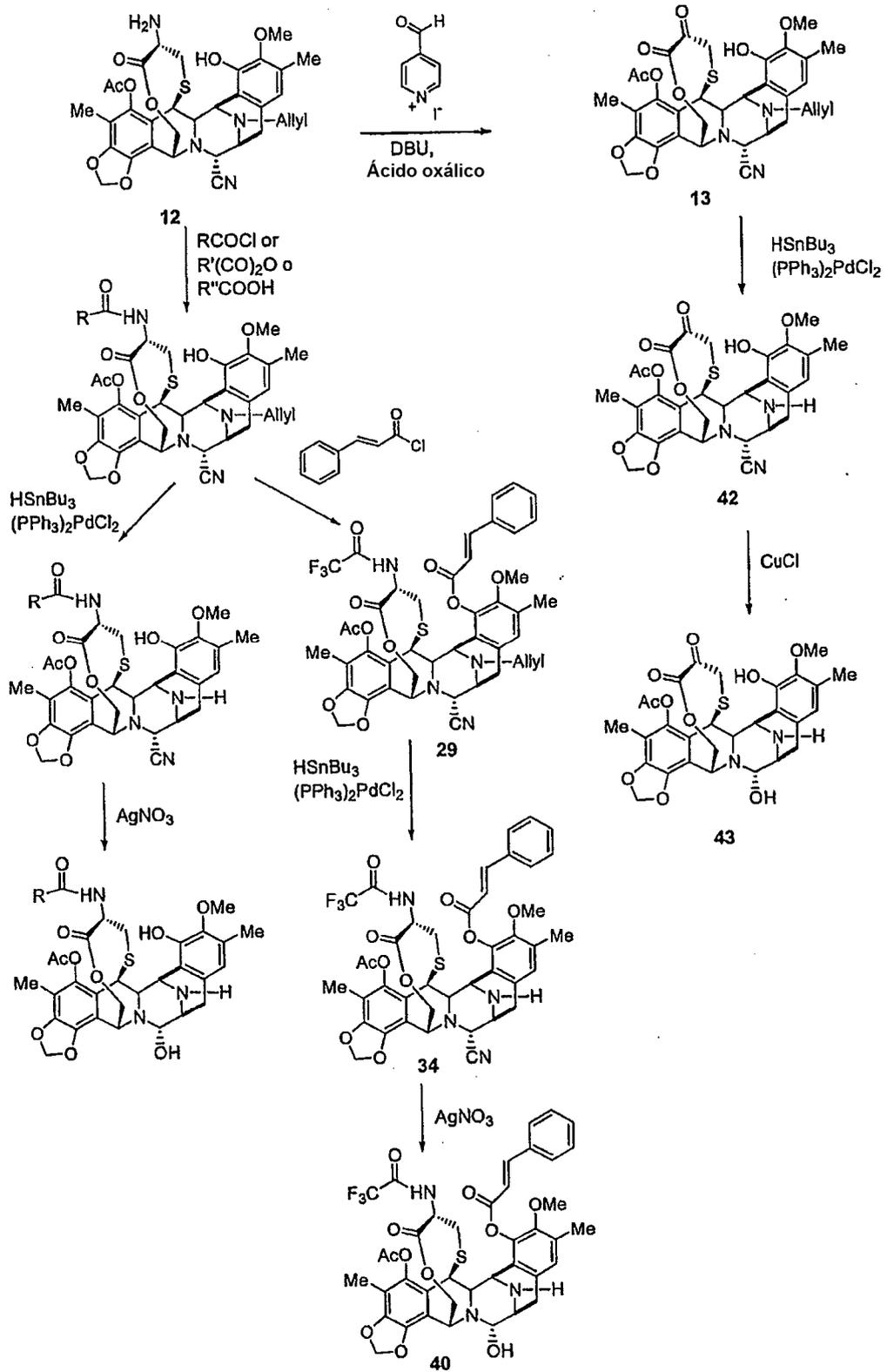
5 Por lo tanto, la presente invención proporciona procedimientos resumidos y nuevos para producir los derivados oxidados de los compuestos de ecteinascidina de origen natural Et594, ET637 y ET736 a partir de los intermedios **16** y **18** (ambos obtenidos a partir de cianosafracina B).

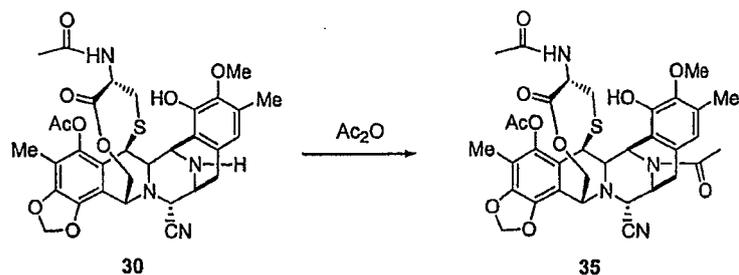
10 En una realización más y siguiendo la secuencia sintética de ET729, la presente invención proporciona procedimientos para producir nuevos y diferentes análogos de ET729 a partir del intermedio **12**. Los procedimientos preferidos de producción de los compuestos de fórmula I, II y III se describen a continuación en los siguientes esquemas de reacción con ejemplos de grupos de sustituyentes típicos.



15

Esquema 4

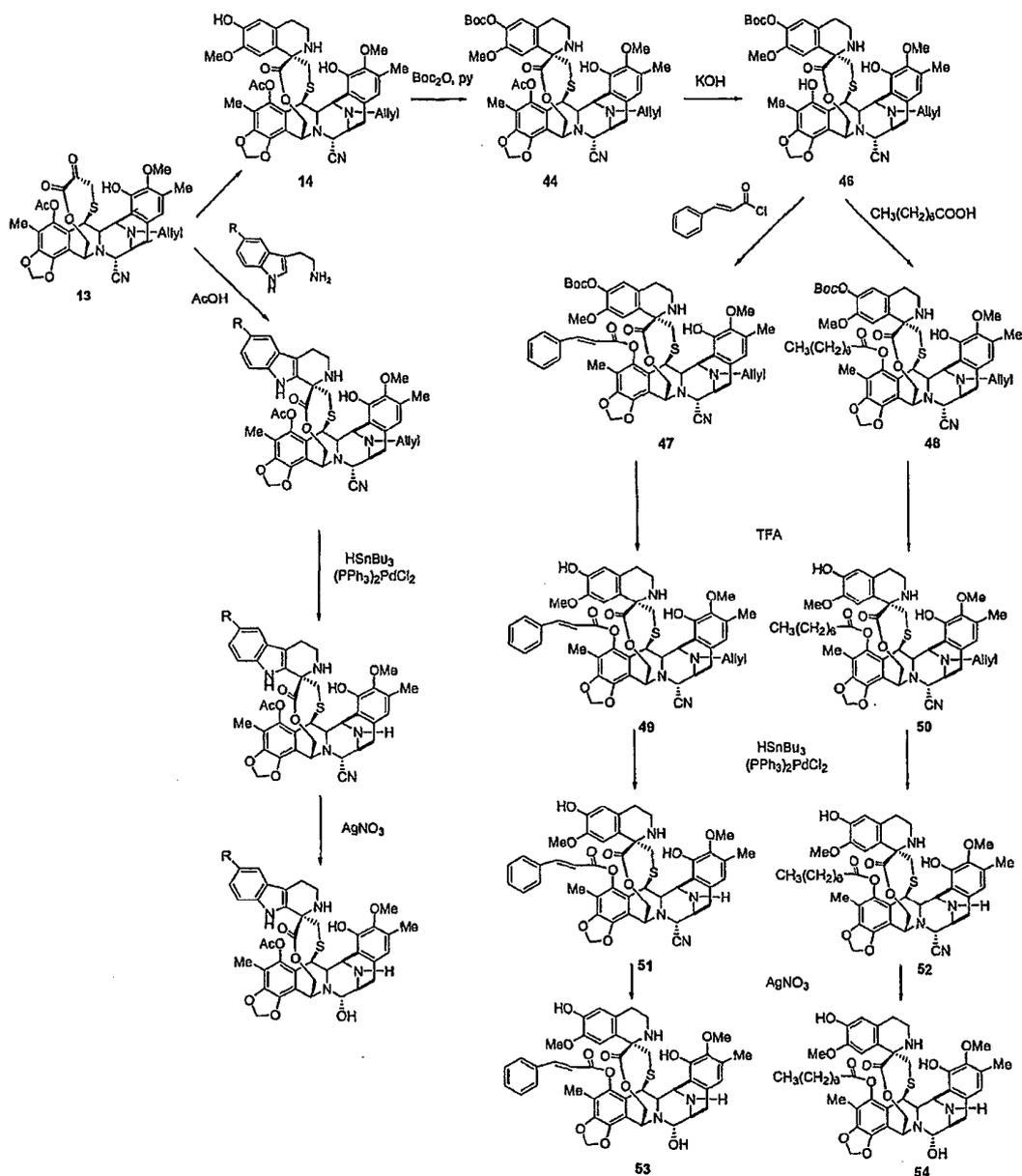




En general, la conversión del Intermedio **12** o **13**, en diferentes análogos de ET729 implica las siguientes transformaciones:

- 5
- (a) Reacciones de acilación a través de los diferentes procedimientos descritos en la parte experimental, las reacciones de desalilación en N-12 y la interconversión del grupo nitrilo y el grupo hidroxilo. El compuesto **40** es un ejemplo de intermedio con grupos de sustituyentes típicos donde tienen lugar dos reacciones de acilación consecutivas seguido de las dos últimas etapas que se han descrito anteriormente.
- 10
- (b) Generación del compuesto **35** del intermedio **30** en una única etapa mediante una reacción de acetilación en N-12.
- 15
- (c) Síntesis del compuesto **43** a partir del compuesto **13** mediante una reacción de desalilación y una conversión del grupo nitrilo y el grupo hidroxilo con CuCl.

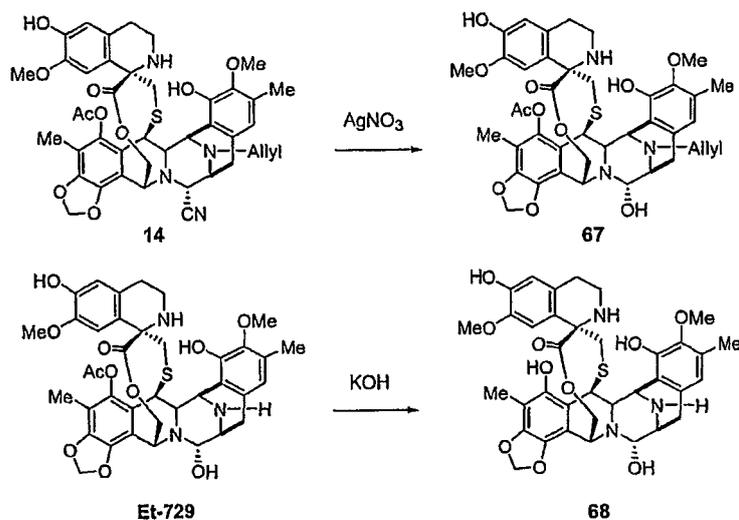
Esquema 5



En más detalle, dichos procedimientos implican las siguientes transformaciones del intermedio **13**.

- 5
- (a) Generación de intermedio **46** en dos etapas a partir del compuesto **14** por la protección del grupo hidroxilo como carbonato Boc y desacetilación en C-5 con KOH.
- 10
- (b) Síntesis de los compuestos **53** y **54** a partir del intermedio **46** siguiendo la misma secuencia sintética: Reacción de acilación en C-5 con cloruro de cinnamoilo o ácido octanoico, desprotección del grupo carbonato, reacción de desalilación en N-12 y finalmente conversión del grupo nitrilo y el grupo hidroxilo.
- 15
- (c) Síntesis de diferentes análogos de ET729 a partir del intermedio **13** que implica tres etapas: introducción del resto de triptamina, reacción de desalilación y conversión del grupo nitrilo y el grupo hidroxilo.

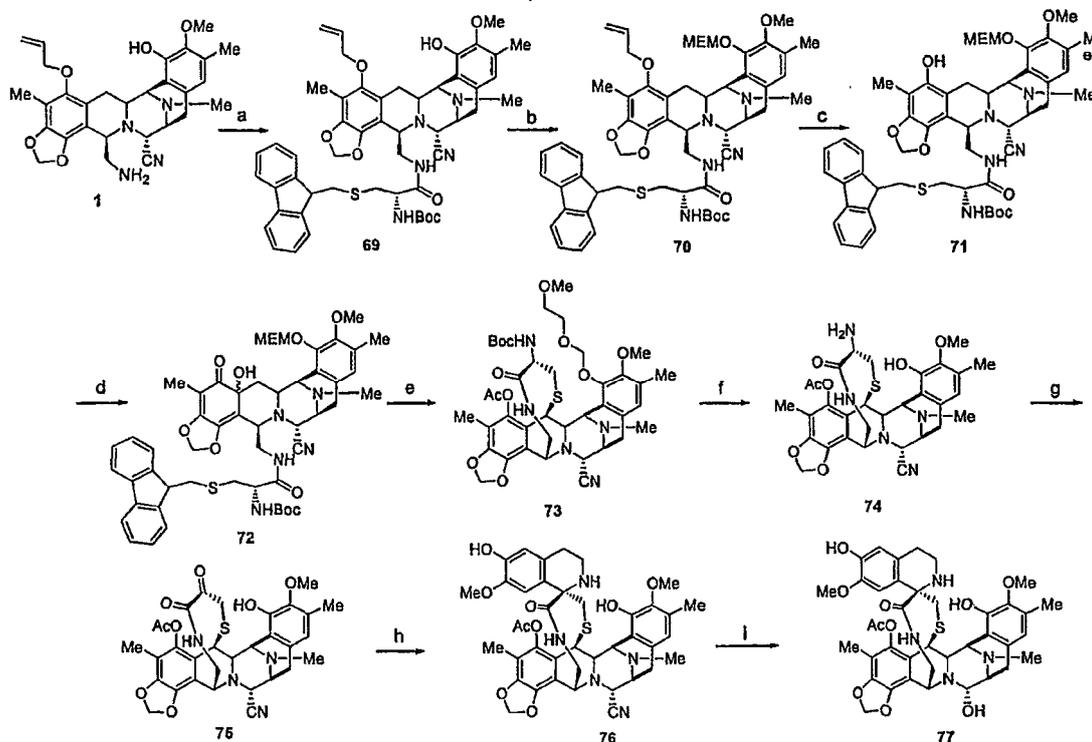
Esquema 6



En más detalle, el esquema 6 describe la síntesis del compuesto 67 y 68 a partir del intermedio 14 y ET729 respectivamente.

En una realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para la síntesis de una nueva familia de compuestos de ecteinascidina donde el enlace de lactona del puente 1,4 de ET743 y los intermedios relacionados se reemplaza por un enlace amida, como se detalla en el Esquema 7.

Esquema 7



En más detalle, el intermedio 1 (intermedio 21 en las solicitudes de patente WO 0069862 y WO 0187895) puede convertirse en dichos compuestos a través de la siguiente secuencia de etapas:

(a) Introducción de un fragmento de cisteína protegida en una única etapa mediante acoplamiento con la funcionalidad de amina primaria del intermedio 1.

(b) Manipulaciones del grupo protector y una reacción de oxidación para generar el intermedio 72.

(c) Ciclación para generar la estructura de puente de lactama deseada seguida de desprotección de la amina primaria.

5 (d) Finalización de la síntesis a través de transaminación, reacción de Pictet-Spengler y conversión del nitrilo en un grupo hidroxilo.

Por lo tanto, esta invención proporciona un procedimiento para la síntesis de una gran familia de compuestos relacionados con **ET743** en la que el enlace de lactona de la estructura de puente se ha reemplazado por un enlace de lactama.

10 Como apreciará fácilmente el experto en la técnica, los esquemas de reacción descritos en este documento pueden modificarse y/o combinarse de diversos modos, y las secuencias alternativas de etapas y los compuestos generados a partir de las mismas son parte de esta invención.

15 Por lo tanto, por estas y otras rutas, es posible transformar la cianosafracina B en varios intermedios y derivados con actividad terapéutica antitumoral potencial. Estos intermedios pueden prepararse partiendo de compuestos ya descritos, o usando rutas alternativas.

20 NUEVOS COMPUESTOS ACTIVOS

Adicionalmente se ha descubierto que ciertos compuestos de la invención que se prepararon inicialmente como intermedios tienen actividad excepcional en el tratamiento de cánceres, tales como leucemias, cáncer pulmonar, cáncer de colon, cáncer renal y melanoma.

25 Por tanto, la presente invención proporciona un método para tratar cualquier mamífero, de forma notable un ser humano, afectado por cáncer que comprende administrar al individuo afectado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica del mismo.

30 La presente invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas, que contienen como ingrediente activo un compuesto o compuestos de la invención, así como los procesos para su preparación.

35 Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier sólido (comprimidos, píldoras, capsulas, gránulos, etc.) o líquido (soluciones, suspensiones o emulsiones) con composición adecuada para administración oral, tópica o parenteral, y pueden contener el compuesto puro o en combinación con cualquier vehículo u otros compuestos farmacológicamente activos. Estas composiciones pueden necesitar ser estériles cuando se administran por vía parenteral.

40 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención pueden ser mediante cualquier método adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales, administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere usar tiempos de infusión de hasta 24 horas, más preferiblemente 2-12 horas, siendo más preferido 2-6 horas. Son especialmente deseables tiempos cortos de infusión que permitan realizar el tratamiento sin una estancia durante una noche en el hospital. Sin embargo, la infusión puede ser de 12 a 24 horas o incluso más larga si fuera necesario. La infusión puede realizarse a intervalos adecuados de 2 a 4 semanas. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden suministrarse por encapsulación en liposoma o nano esfera, en formulaciones de liberación sostenida o mediante otros medios convencionales de suministro.

45 La dosificación correcta de los compuestos variará de acuerdo con la formulación particular, el modo de aplicación, y el sitio particular, hospedador y tumor que se esté tratando. Se tendrán en cuenta otros factores como la edad, peso corporal, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, estado del hospedador, combinaciones de fármacos, sensibilidades de reacción y gravedad de la enfermedad. La administración puede realizarse de forma continua o periódica dentro de la dosis máxima tolerada.

50 Los compuestos y composiciones de esta 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 diferente para administración en el mismo momento o un momento diferente. La identidad del otro fármaco no está particularmente limitada, y candidatos adecuados incluyen:

55 a) fármacos con efectos antimitóticos, especialmente aquellos que abordan elementos del citoesqueleto, incluyendo moduladores de microtúbulos tales como fármacos de taxano (tales como taxol, paclitaxel, taxotere, docetaxel), podofilotoxinas o alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina);

60 b) fármacos antimetabolito tales como 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina, análogos de purina tales como pentostatina, metotrexato);

c) agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno (tales como ciclofosfamida o ifosfamida);

65 d) fármacos que abordan el ADN tales como los fármacos de antraciclina adriamicina, doxorubicina, farmorubicina o epirubicina;

e) fármacos que abordan topoisomerasas tales como etopósido;

- f) hormonas y agonistas o antagonistas de hormonas tales como estrógenos, antiestrógenos (tamoxifeno y compuestos relacionados) y andrógenos, flutamida, leuprorelina, goserelina, ciprotrona u octreotida;
 g) fármacos que abordan la transducción de señales en células tumorales incluyendo derivados de anticuerpos tales como herceptin;
 5 h) fármacos alquilantes tales como fármacos de platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, paraplatino) o nitrosoureas;
 i) fármacos que afectan de forma potencial a la metástasis de tumores tales como inhibidores de la metaloproteínasa de matriz;
 j) terapia génica y agentes antisentido;
 10 k) anticuerpos terapéuticos;
 l) otros compuestos bioactivos de origen marino, notablemente las didemninas tales como apidina;
 m) análogos de esteroides, en particular dexametasona;
 n) fármacos antiinflamatorios, en particular dexametasona; y
 o) fármacos antieméticos, en particular dexametasona.

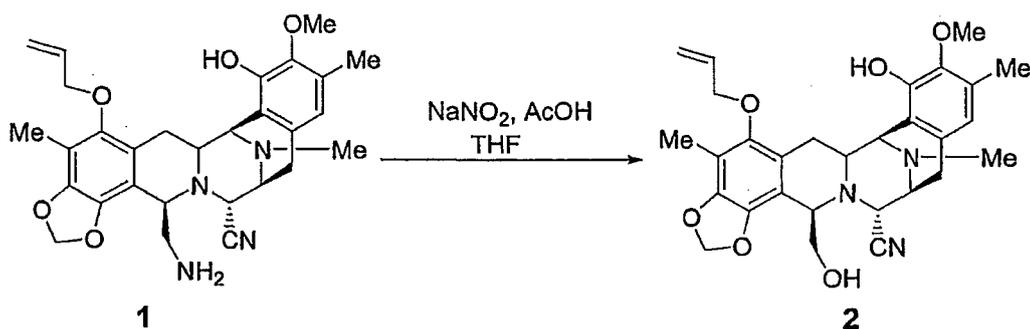
La presente invención también se extiende a los compuestos de la invención para su uso en un método de tratamiento, y al uso de los compuestos en la preparación de una composición para el tratamiento del cáncer.

Ejemplos

La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

PARTE EXPERIMENTAL

Ejemplo 1



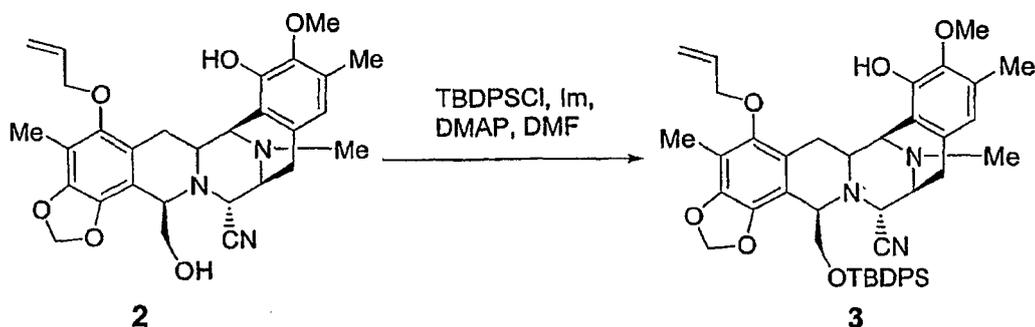
Una solución de **1** (9,84 g, 18,97 mmol) en THF (569 ml) y H₂O (285 ml) se enfrió a 0 °C con un baño de hielo.
 30 Después, se añadieron NaNO₂ (1,96 g, 28,45 mmol) y AcOH ac. al 90 % (18,97 ml, 0,33 mol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 23 °C durante 18 h. Después de enfriar la reacción a 0 °C, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (300 ml, pH básico) y diclorometano (500 ml). Después de la extracción, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad a presión reducida. Después, el sólido en bruto se disolvió en MeOH
 35 (379 ml) y se añadió NaOH 1 M (38 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 23 °C durante 4 h. Después de la dilución con EtOAc (600 ml) a 0 °C, la capa orgánica se lavó con una mezcla de agua (400 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml, pH básico). Después de la extracción, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, gradiente de Hex:EtOAc de 3:1 a 2:1)
 40 para proporcionar **2** (4,55 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco.
 Fr: 0,33 (1:1 de Hex:EtOAc).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6,48 (s, 1H), 6,15-6,02 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,39 (dd, 1H), 5,26 (dd, 1H), 4,24-4,15 (m, 3H), 4,04 (d, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (dt, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,31 (t, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,49 (d, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,88 (dd, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) 148,6, 146,7, 144,4, 143,0, 138,9, 133,9, 130,2, 129,1, 121,1, 120,9, 117,7, 117,4, 116,8, 113,3, 112,3, 101,1, 74,3, 63,7, 60,6, 60,1, 58,1, 56,9, 56,7, 55,4, 41,7, 26,2, 25,7, 15,7, 9,3.

ESI-MS m/z: Calc. para C₂₉H₃₃N₃O₆: 519,59. Observado (M+1)⁺: 520,3.

Ejemplo 2



5 A una solución de **2** (9,33 g, 0,018 mol), en DMF anhidra (40 ml, 0,45 M) se le añadieron a 23 °C imidazol (3,05 g, 0,045 mol) y DMAP (219 mg, 0,0018 mol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TBDPSCI (7,0 ml, 0,027 mol) en una atmósfera de argón. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 23 °C y se dejó a esta temperatura durante 1 hora y 15 minutos. Después de este tiempo, se añadieron agua (350 ml) y una mezcla de acetato de etilo/hexano (3:2, 250 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de acetato de etilo/hexano en gradiente de 15:85 a 2:3) para proporcionar **3** (11,8 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo.

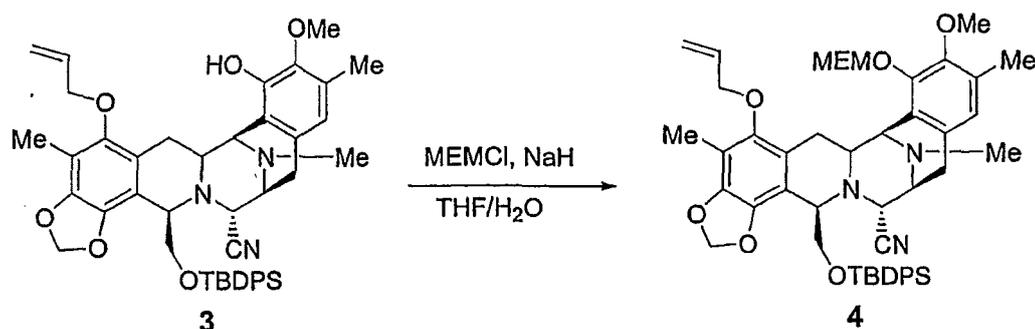
Fr: 0,36 (2:3 de acetato de etilo/hexano)

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (d, 2H), 7,41-7,22 (m, 8H), 6,45 (s, 1H), 6,18-6,02 (m, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (dd, 1H), 3,41-3,31 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H); 3,02 (dd, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (dd, 1H), 0,90 (s, 9H).

20 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 148,69, 146,94, 144,33, 142,90, 139,35, 135,98, 135,67, 134,27, 133,56, 132,94, 131,49, 129,84, 129,70, 128,59, 127,79, 127,73, 122,13, 121,24, 118,94, 117,61, 117,55, 113,22, 112,04, 101,12, 74,52, 68,24, 61,89, 60,93, 59,29, 57,68, 57,06, 55,73, 42,01, 26,93, 26,79, 25,84, 19,19, 16,07, 9,56.

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}$: 757,3. Observado ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 780,3.

Ejemplo 3



25 A una solución del intermedio **3** (11,75 g, 0,016 mol) en THF/ H_2O (113 ml/0,31 ml, 0,14 M) se le añadió cloruro de MEM (3,0 ml, 0,026 mol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones hidruro sódico (930 mg, 0,023 mol) (1 hora y 15 minutos para la adición). La mezcla de reacción se dejó a 0 °C en una atmósfera de argón durante 1 hora. Después de este tiempo, se añadió agua (150 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el intermedio **4** (13,4 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este compuesto se usa en la siguiente etapa sin purificación.

Fr: 0,32 (1:2 de acetato de etilo/hexano)

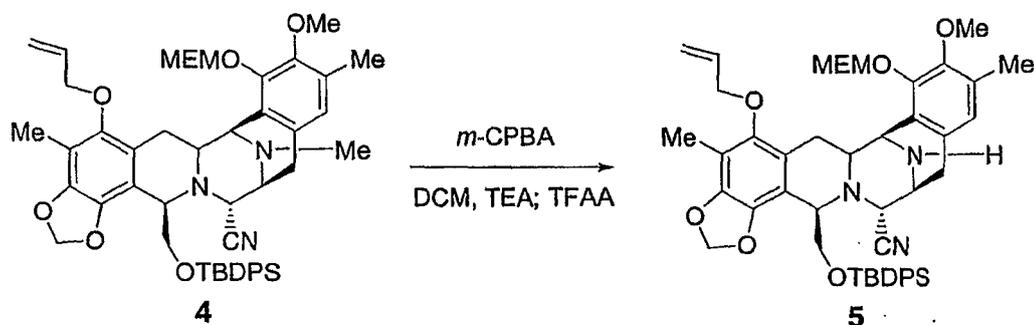
35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,58 (d, 2H), 7,38 (m, 6H), 7,27 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,18-6,02 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,50 (s ancho, 1H), 4,38 (s ancho, 1H), 4,20-3,97 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,02 (dd, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,93 (dd, 1H), 0,84 (s, 9H).

40 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 148,76, 148,60, 148,49, 139,29, 135,87, 135,63, 134,18, 133,23, 132,89, 130,85, 130,49, 129,89, 129,77, 127,82, 127,73, 125,45, 121,76, 118,45, 117,55, 113,23, 111,97, 101,13, 98,49, 95,79, 74,26, 71,98, 71,95, 69,57, 67,44, 67,37, 66,95, 61,32, 59,85, 59,18, 59,10, 57,50, 57,16, 55,58, 41,69, 29,87, 26,83,

26,83, 26,12, 19,05, 16,07, 9,46.

ESI-MS m/z: Calc. para $C_{49}H_{59}N_3O_8Si$: 845,4. Observado $(M+1)^+$: 846,3.**Ejemplo 4**

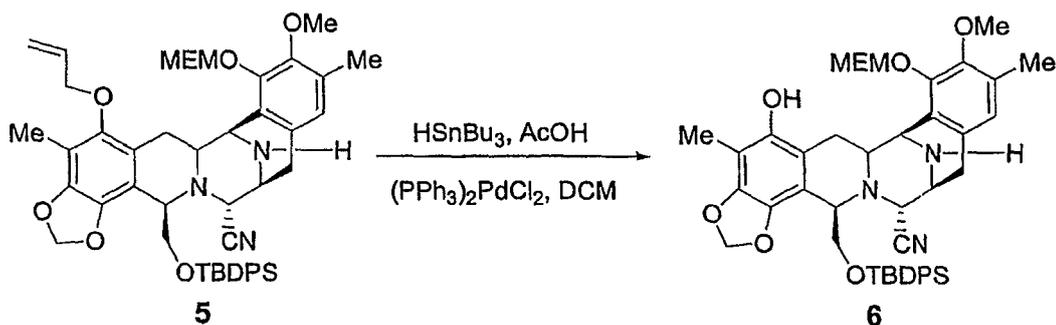
5



A una solución del intermedio **4** (2,51 g, 0,003 mol) en diclorometano anhidro (25 ml, 0,12 M) se le añadió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de argón *m*-CPBA (1,33 g, 0,006 mol). Se dejó que la solución alcanzara $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 25 minutos, se añadió TEA (4,14 ml, 0,03 mol) y la mezcla de reacción se dejó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, finalmente se añadió gota a gota TFAA (6,29 ml, 0,045 mol) y la solución se mantuvo a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Después de este tiempo, se añadió agua y la fase acuosa se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de acetato de etilo/hexano en gradiente de 1:4 a 6:1 y lavados finales con metanol) para proporcionar el intermedio **5** (2,1 g, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Fr: 0,19 (1:1 de acetato de etilo/hexano)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (d, 2H), 7,45-7,28 (m, 8H), 6,70 (s, 1H), 6,14-6,02 (m, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,43-5,35 (m, 2H), 5,26 (m, 2H), 5,03 (s ancho, 1H), 4,73 (s ancho, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 3H), 3,81 (s ancho, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (dd, 1H), 3,53 (s ancho, 4H), 3,46-3,28 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,97 (d, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,95 (dd, 1H), 0,94 (s, 9H).

ESI-MS m/z: Calc. para $C_{48}H_{57}N_3O_8Si$: 831,4. Observado $(M+Na)^+$: 832,3.**Ejemplo 5**

25

A una solución del intermedio **5** (5,9 g, 7,09 mmol), $(PPh_3)_2PdCl_2$ (399 mg, 0,57 mmol), ácido acético (2,03 ml, 35,47 mmol) en diclorometano anhidro (45 ml, 0,16 M) a $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió gota a gota hidruro de tributilestaño (6,7 ml, 24,83 mmol). La mezcla de reacción se dejó a $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en una atmósfera de argón durante 35 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una columna (mezclas de eluyente de acetato de etilo/hexano en gradiente de 1:4 a 8:1) para proporcionar el intermedio **6** (3,97 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo.

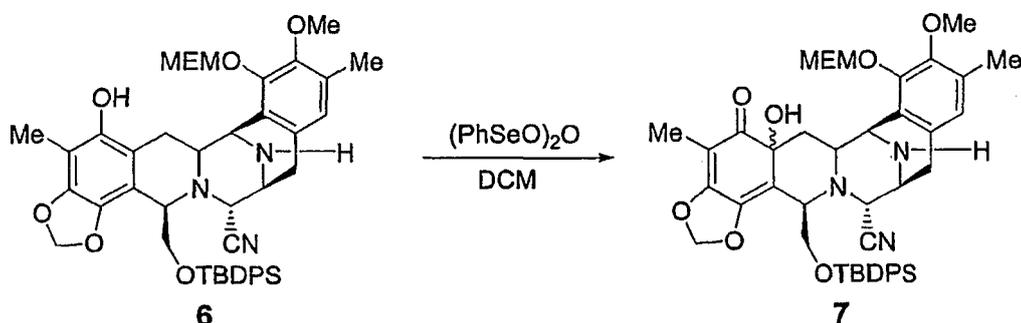
Fr: 0,17 (1:1 de acetato de etilo/hexano)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (d, 2H), 7,43-7,24 (m, 8H), 6,68 (s, 1H), 5,73 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H); 2,91 (d, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,84 (dd, 1H), 0,91 (s, 9H).

ESI-MS m/z: Calc. para $C_{45}H_{53}N_3O_8Si$: 791,4. Observado $(M+Na)^+$: 814,3.

35

Ejemplo 6



5 A una solución del intermedio **6** (1,87 g, 2,36 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml, 0,12 M) se le añadió gota a gota a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de argón una solución de anhídrido benceneselenínico (1,82 g, 3,53 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml). La solución se dejó a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ durante 25 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de acetato de etilo/hexano en gradiente de 1:6 a 6:1) para proporcionar el intermedio **7** (1,53 g, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla 3:1 de isómeros por ^1H RMN.

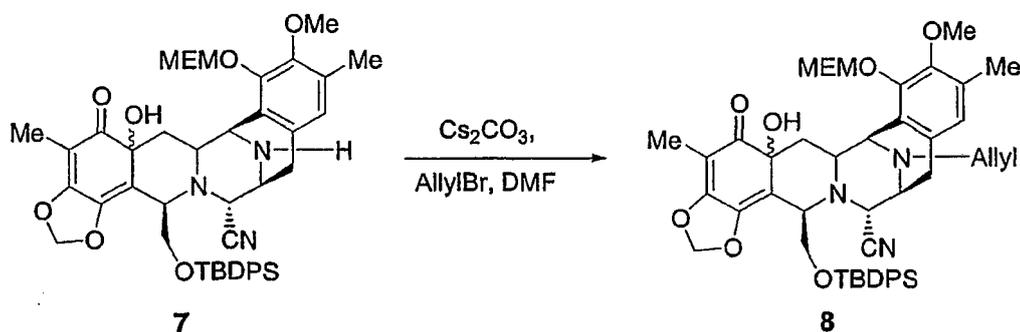
Fr: 0,24 (2:1 de acetato de etilo/hexano)

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (dd, 6H), 7,57 (d, 2H), 7,40-7,25 (m, 12H), 6,65 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,97 (dd, 1H); 3,89 (s, 3H), 3,86-3,77 (m, 4H), 3,74-3,60 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,55-3,48 (m, 4H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,18-3,03 (m, 2H), 2,96 (dd, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,17-1,86 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).

20 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 201,05, 197,78, 160,43, 158,64, 148,81, 147,84, 146,88, 146,70, 140,01, 137,97, 135,99, 135,97, 135,79, 133,64, 133,00, 132,80, 131,33, 131,25, 130,61, 130,41, 130,05, 129,98, 129,91, 129,04, 127,95, 127,91, 127,77, 127,60, 125,98, 125,82, 117,38, 117,26, 113,51, 111,22, 104,50, 104,37, 101,39, 100,55, 98,16, 95,84, 92,51, 73,09, 71,96, 71,94, 71,92, 70,48, 69,67, 69,60, 67,65, 66,99, 64,65, 60,68, 60,23, 60,12, 60,02, 59,35, 59,26, 59,24, 59,22, 59,19, 59,03, 56,81, 56,44, 50,30, 49,99, 49,73, 49,61, 43,24, 36,30, 31,30, 27,10, 19,57, 19,23, 16,03, 16,01, 7,55, 7,27.

25 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_9\text{Si}$: 807,4. Observado $(\text{M}+1)^+$: 808,3.

Ejemplo 7

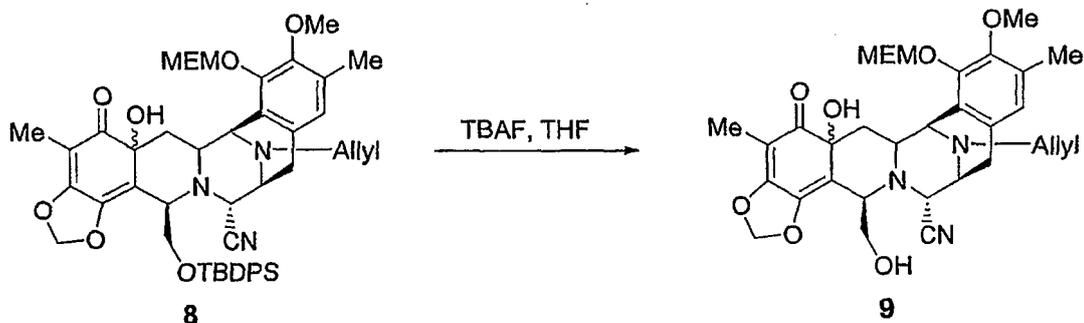


30 A una solución del intermedio **7** (3,78 g, 4,68 mmol) en DMF anhidra (30 ml, 0,16 M) se le añadieron a $23\text{ }^\circ\text{C}$ y en una atmósfera de argón carbonato de cesio (5,35 g, 16,39 mmol) y bromuro de alilo (2,03 ml, 23,42 mmol). La mezcla de reacción se dejó a $23\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas, se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió gota a gota ácido acético para destruir el exceso de base. La solución se diluyó con diclorometano y se añadió gota a gota una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de hexano/acetato de etilo en gradiente de 100/0 a 2:1) para proporcionar el intermedio **8** (3,62 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo.

40 Fr: 0,40 (1:1 de acetato de etilo/hexano)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (m, 3H), 7,43-7,28 (m, 7H), 6,54 (s, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,31-5,10 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,34 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,79 (ddd, 2H), 2,39 (d, 1H), 2,24-1,95 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,07 (s, 9H). ESI-MS m/z: Calc. para C₄₈H₅₇N₃O₉Si: 847,4. Observado (M+1)⁺: 848,2.

Ejemplo 8



A una solución del intermedio **8** (942 mg, 1,11 mmol) en THF anhidro (10 ml, 0,1 M) y en una atmósfera de argón se le añadió gota a gota TBAF (3,33 ml, 3,33 mmol) a 23 °C. La mezcla de reacción se dejó a 23 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas y 20 minutos. La solución se diluyó con acetato de etilo y se añadió una solución saturada de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de acetato de etilo/hexano en gradiente de 1:2 a 2:1) para proporcionar el intermedio **9** (461 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo.

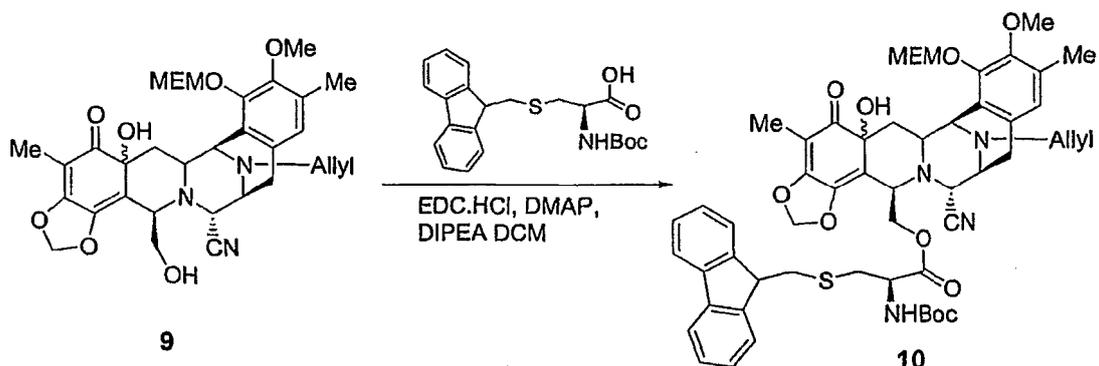
Fr: 0,26 (2:1 de acetato de etilo/hexano)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,66 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,88-5,80 (m, 1H), 5,81 (s, 3H), 5,80 (s, 3H), 5,20 (d, 2H), 5,12 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,91-3,67 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,59-3,49 (m, 4H), 3,41 (d ancho, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,24 (dt, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,86 (ddd, 2H), 2,53 (d, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (d, 2H), 1,75 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198,81, 159,04, 149,01, 148,23, 140,94, 135,34, 131,42, 130,99, 125,74, 123,58, 117,99, 117,21, 111,06, 104,41, 101,86, 98,52, 71,86, 70,57, 69,43, 62,25, 60,63, 59,22, 59,19, 58,46, 56,68, 56,22, 55,74, 51,89, 36,57, 25,79, 15,98, 7,52.

ESI-MS m/z: Calc. para C₃₂H₃₉N₃O₉: 609,3. Observado (M+Na)⁺: 632,3.

Ejemplo 9



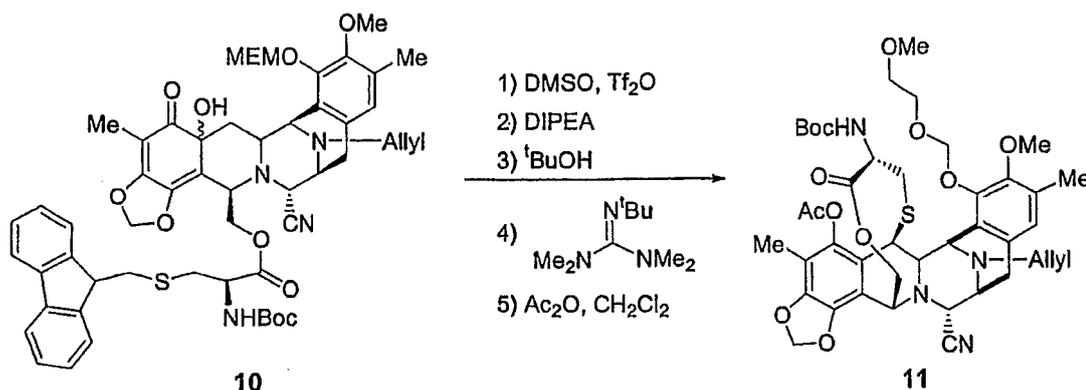
A una solución del intermedio **9** (1,43 g, 2,34 mmol) y un derivado de cisteína (1,40 g, 3,51 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml, 0,12 M) se le añadieron a 23 °C EDC.HCl (1,12 g, 5,85 mmol), DMAP (144 mg, 1,17 mmol) y DIPEA (0,24 ml, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se dejó en una atmósfera de argón durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de acetato de etilo/hexano en gradiente de 1:4 a 2:1) para proporcionar el intermedio **10** (1,42 g, 61 %, se recuperó algo de material de partida) en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla de 4 isómeros.

Fr: 0,26 (2:1 de acetato de etilo/hexano)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 8H), 7,66-7,58 (m, 8H), 7,37-7,23 (m, 16H), 6,59 (s ancho, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,87-5,79 (m, 4H), 5,69, 5,67, 5,65 (s ancho, 6H), 5,56 (s, 2H), 5,38-4,97 (m, 20H), 4,61-4,37 (m, 12H), 4,18-3,85 (m, 28H), 3,78 (s, 3H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,53 (m, 8H), 3,35 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,21-2,55 (m, 36H), 2,43-2,30 (m, 4H), 2,17 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,74, 1,74, 1,73 (s, 12H), 1,22 (s, 36H).

ESI-MS m/z : Calc. para $\text{C}_{54}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 990,4. Observado $(\text{M}+1)^+$: 991,2.

Ejemplo 10



El matraz de reacción se llameó dos veces, se purgó al vacío/con argón varias veces y se mantuvo en una atmósfera de argón durante la reacción. A una solución de DMSO (43,0 μl) en CH_2Cl_2 anhidro (4,0 ml) se le añadió gota a gota anhídrido triflico (20,3 μl) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos, después se añadió una solución de **10** (isómero principal) (60 mg, 0,06 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2,0 ml) a -78°C mediante una cánula. Durante la adición, la temperatura se mantuvo a -78°C en ambos matraces. La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 35 minutos. Después de este tiempo, se añadió gota a gota $i\text{Pr}_2\text{Net}$ (160 μl) y la mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 45 minutos. Después, se añadieron gota a gota $t\text{BuOH}$ (57 μl) y guanidina (96 μl) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 40 minutos. Después de este tiempo, se añadió gota a gota anhídrido acético (86 μl) y la mezcla de reacción se mantuvo a 23°C durante 1 hora more. Después, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con una solución saturada acuosa de NH_4Cl , NaHCO_3 y NaCl . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron.

El residuo se purificó por una cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de acetato de etilo/hexano en gradiente de 1:4 a 1:1) para proporcionar **11** (34 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

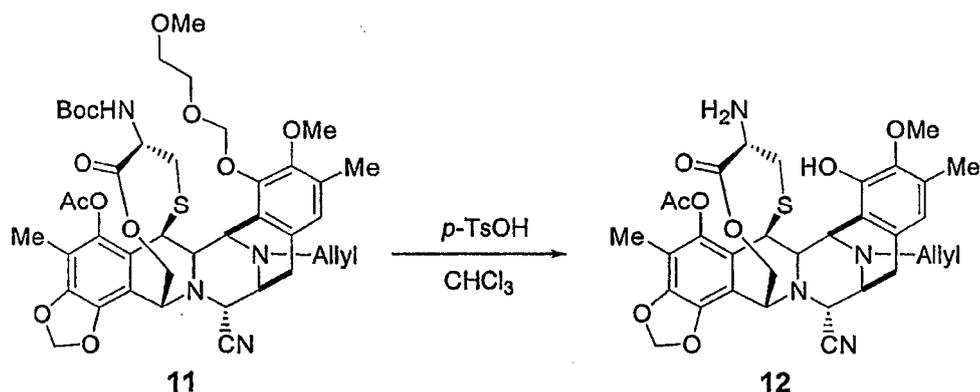
Fr: 0,43 (1:1 de acetato de etilo/hexano)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,79 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,92-5,82 (m, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,18 (m, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,52 (s ancho, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,20 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,91 (oct, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,44 (d, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,90-2,72 (m, 3H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170,89, 168,86, 155,36, 149,40, 148,60, 145,97, 141,19, 140,64, 135,47, 131,65, 131,15, 125,54, 125,24, 120,68, 118,18, 118,09, 113,78, 113,54, 102,21, 98,33, 79,95, 71,93, 69,35, 61,60, 60,60, 60,44, 59,93, 59,39, 59,30, 55,90, 54,14, 54,03, 51,18, 41,95, 33,06, 28,72, 28,45, 23,93, 20,59, 16,11, 14,42, 9,83.

ESI-MS m/z : Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 836,3. Observado $(\text{M}+1)^+$: 837,1

Ejemplo 11



A una solución del intermedio **11** (29 mg, 0,035 mmol) en CHCl_3 (1 ml, 0,03 M) se le añadió a 23 °C p-TsOH (40 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se dejó a 23 °C y en una atmósfera de argón durante 15 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de acetato de etilo/hexano en gradiente de 1:4 a 2:1 y lavados finales con metanol) para proporcionar el intermedio **12** (16 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo.

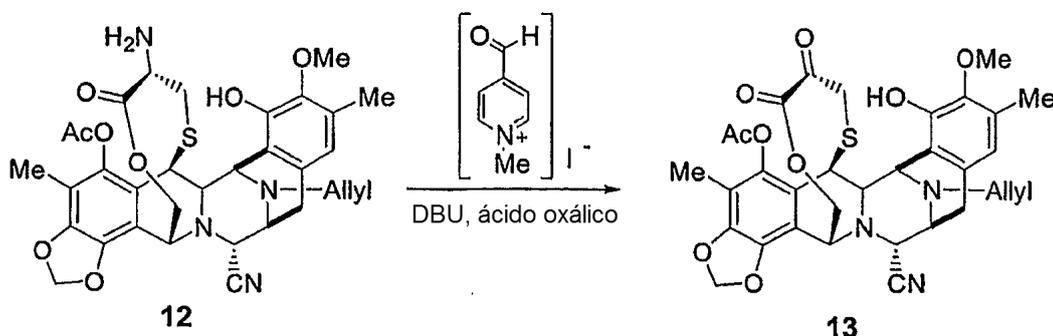
Fr: 0,07 (1:1 de acetato de etilo/hexano)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,52 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,13-5,06 (m, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,52 (s ancho, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53 (d ancho, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s ancho, 2H), 2,03 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174,59, 168,91, 147,85, 145,86, 143,10, 141,22, 140,56, 135,21, 131,27, 129,53, 121,11, 120,72, 118,93, 118,30, 114,01, 113,54, 102,15, 61,55, 60,44, 60,30, 59,73, 59,53, 56,09, 54,22, 53,31, 52,07, 41,95, 34,58, 24,23, 20,82, 15,89, 9,86.

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 648,2. Observado $(\text{M}+1)^+$: 649,1

Ejemplo 12



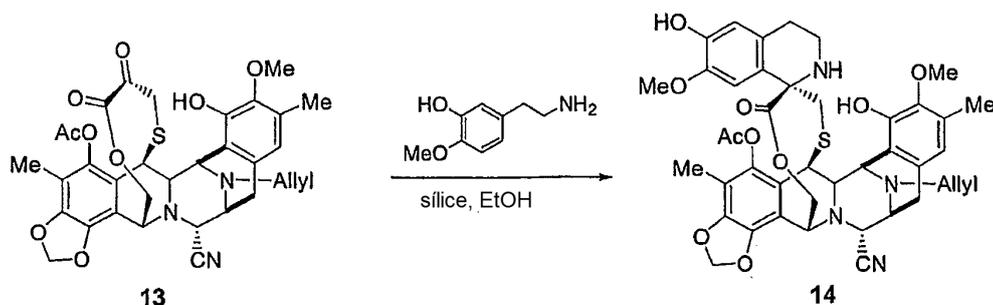
A una solución de la sal piridinio (211 mg, 0,85 mmol) en DMF (2,3 ml) se le añadió a 23 °C una solución del intermedio **12** (55 mg, 0,085 mmol) en diclorometano (2,9 ml, concentración final 0,016 M). La mezcla de reacción se dejó a 23 °C y en una atmósfera de argón durante 4 horas y 15 minutos, después se añadió DBU (13 μl , 0,085 mmol) y la solución se agitó a 23 °C y en una atmósfera de argón durante 15 minutos. Después de este tiempo, se añadió una solución saturada de ácido oxálico (2 ml), y la mezcla de reacción se dejó a 23 °C en una atmósfera de argón durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con Et_2O y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH = 5. La fase acuosa se extrajo con Et_2O (x 4), se basificó adicionalmente con más bicarbonato sódico y se extrajo con más Et_2O (x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyentes de acetato de etilo/hexano en gradiente de 1:2 a 2:1) para proporcionar el intermedio **13** (28 mg, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Fr: 0,66 (2:1 de acetato de etilo/hexano)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,49 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,88-5,77 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,09 (m, 3H), 4,66 (s ancho, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 2,88-2,67 (m, 5H), 2,56 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$: 647,1. Observado $(\text{M}+1)^+$: 648,1

Ejemplo 13



A una solución del intermedio **13** (26 mg, 0,04 mmol) y un derivado de dopamina (24 mg, 0,14 mmol) en EtOH (0,7 ml, 0,06 M) se le añadió a 23 °C gel de sílice (56 mg). La mezcla de reacción se dejó a 23 °C y en una atmósfera de argón durante 15 horas. El disolvente de la reacción se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de acetato de etilo/hexano en gradiente de 1:1 a

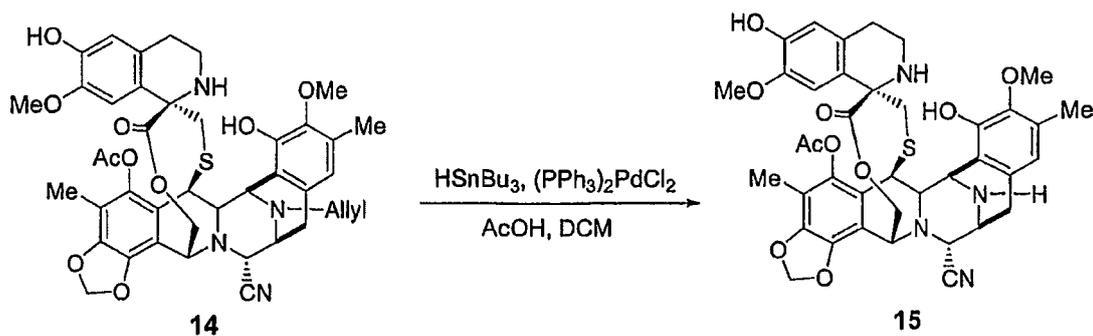
4:1) para proporcionar el intermedio **14** (30 mg, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Fr: 0,37 (2:1 de acetato de etilo/hexano)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,94-5,80 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,48 (s ancho, 1H), 5,11 (m, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,57 (s ancho, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,99-2,74 (m, 5H), 2,59 (m, 1H), 2,47 (dt, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 796,3. Observado $(\text{M}+1)^+$: 797,2

Ejemplo 14



A una solución del intermedio **14** (30 mg, 0,038 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (3 mg, 0,003 mmol), ácido acético (11 μl , 0,188 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml, 0,04 M) se le añadió gota a gota a 23 °C y en una atmósfera de argón HSnBu_3 (36 μl , 0,13 mmol). La mezcla de reacción se dejó a 23 °C en una atmósfera de argón durante 20 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en una columna (mezclas de eluyente de diclorometano/metanol en gradiente de 100/0 a 30:1) para proporcionar el intermedio **15** (12 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Parte del material de partida (17 mg) se aisló sin purificar con trazas de derivados de butilestano.

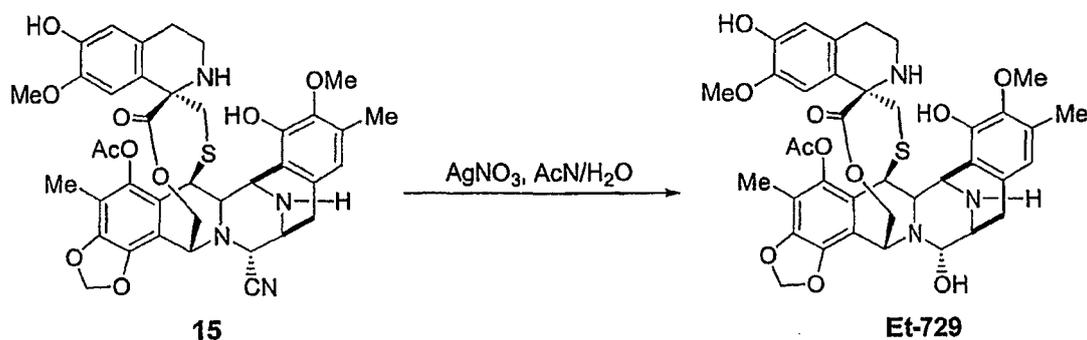
Fr: 0,22 (20:1 de diclorometano/metanol)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,57 (s ancho, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,52 (d, 1H), 3,15-2,95 (m, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,46 (dt, 1H), 2,35 (d, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (d, 1H), 2,04 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,84, 172,12, 145,98, 145,60, 144,77, 144,53, 142,98, 141,59, 140,36, 131,49, 129,81, 129,36, 125,84, 124,60, 121,57, 121,32, 118,34, 114,33, 114,17, 109,99, 102,10, 64,79, 61,46, 60,66, 60,17, 59,25, 59,01, 55,40, 48,84, 47,86, 42,13, 39,87, 29,00, 28,33, 20,67, 16,01, 9,97.

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 756,2. Observado $(\text{M}+1)^+$: 757,3.

Ejemplo 15



A una solución del intermedio **15** (12 mg, 0,016 mmol) en acetonitrilo (0,66 ml) se le añadió a 23 °C agua (0,44 ml, 0,015 M, concentración final) y AgNO_3 (81 mg, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se dejó en una atmósfera de argón a 23 °C durante 23 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y una solución saturada de bicarbonato sódico y se añadió una solución saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El **Et-729** en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente de diclorometano/metanol en gradiente de 100/0 a 3:1) para proporcionar el producto final (8,3 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

Fr: 0,07 (95:5 de diclorometano/metanol)

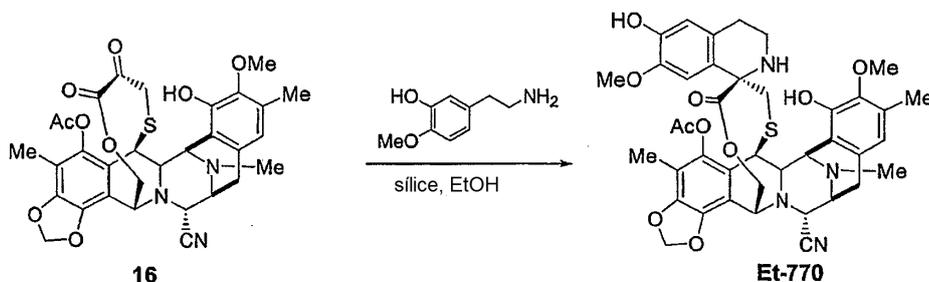
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 6,59 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,73 (s,

1H), 4,58 (d, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,80 (d ancho, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (d, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,22-3,02 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,04 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 173,52, 170,26, 148,13, 147,01, 146,92, 146,86, 145,04, 142,67, 141,95, 132,04, 129,28, 125,79, 122,77, 122,42, 121,40, 116,29, 115,89, 111,63, 103,54, 90,94, 65,53, 61,80, 60,38, 58,23, 57,23, 55,76, 47,35, 43,15, 40,70, 28,85, 27,79, 20,49, 16,07, 9,38.

ESI-MS m/z: Calc. para C₃₈H₄₁N₃O₁₁S: 747,2. Observado (M+1)⁺: 748,1

Ejemplo 16

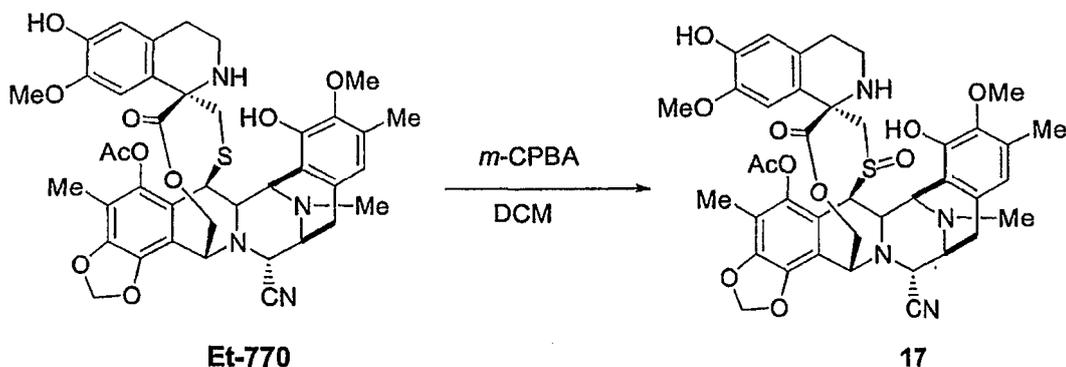


A una solución del compuesto **16** (0,5 g, 0,80 mmol), 3-hidroxi-4-metoxi-fenil amina (924 mg, 2,8 mmol) en alcohol etílico se le añadió a 23 °C gel de sílice (1 g). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C en una atmósfera de argón durante 16 horas. Después de este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de acetato de etilo/cloruro de metileno en gradiente de 1:2 al 100 % en acetato de etilo, lavados finales en 9:1 de cloruro de metileno/alcohol metílico) para proporcionar **Et-770** (564 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 6,60 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,32 (s a, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,10 (ddd, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,04 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para C₄₀H₄₂N₄O₁₀S: 770,7. Observado (M+H)⁺: 771,2

Ejemplo 17



A una solución de **Et-770** (45 mg, 0,058 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml, 0,03 M) se le añadió a 0 °C en una atmósfera de argón *m*-CPBA (15,1 mg, 0,087 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, después la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 3:1 de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto **17** (45,6 mg, 99 %).

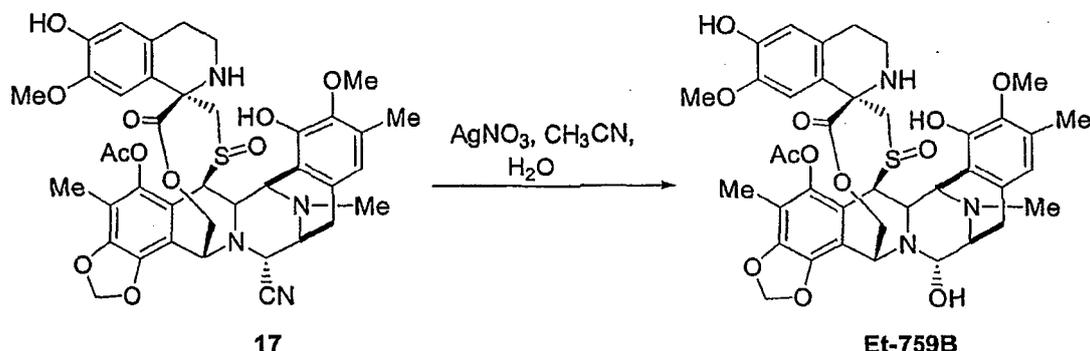
Fr: 0,18 (2:1 de acetato de etilo/hexano)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,63 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,19 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 4,66 (d, 1H); 4,61 (d, 1H); 4,30-4,28 (m, 1H); 4,19 (s, 1H); 4,07 (s, 1H); 3,82 (s, 1H); 3,73 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,43 (d, 1H); 3,04-2,95 (m, 2H); 2,88-2,81 (m, 1H); 2,72-2,55 (m, 3H); 2,48-2,41 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,0, 169,2, 148,2, 146,8, 146,3, 145,1, 144,8, 142,3, 140,8, 130,8, 129,6, 129,5, 124,5, 122,6, 120,2, 120,0, 117,8, 114,6, 111,8, 109,5, 102,4, 70,9, 67,8, 61,8, 61,7, 60,9, 60,6, 60,0, 55,3, 54,9, 54,7, 41,9, 40,0, 29,9, 29,1, 25,0, 21,0, 16,2, 10,3

ESI-MS m/z: Calc. para C₄₀H₄₂N₄O₁₁S: 786,2. Observado (M+Na)⁺: 809,3.

Ejemplo 18



5 A una solución del compuesto **17** (45 mg, 0,057 mmol) en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (6 ml/ 2 ml, 0,007 M) se le añadió a 23 °C AgNO_3 (287,1 mg, 1,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón y se protegió de la luz durante 24 horas. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se interrumpió con una 1:1 de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y una solución saturada acuosa de salmuera. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar **Et-759B** (23,2 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido y se recuperó algo de material de partida (18,7 mg, 42 %).

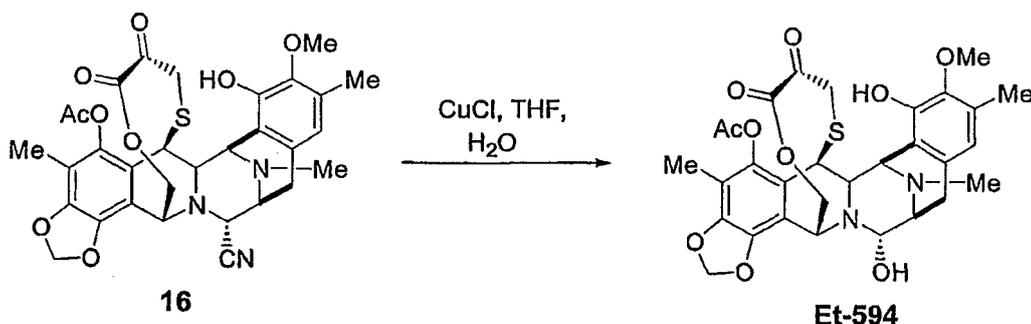
Fr: 0,36 (8:0,5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,65 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,20 (s, 1H); 6,04 (d, 1H); 5,97 (s, 1H); 4,78 (s, 1H); 4,70 (d, 1H); 4,55 (d, 1H); 4,36 (d, 1H); 4,07-3,98 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,77 (d, 1H); 3,69-3,63 (m, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,46 (d, 1H); 3,22 (d, 1H); 3,06-2,82 (m, 4H); 2,66-2,43 (m, 4H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,04 (s, 3H).

15 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,9, 169,3, 148,0, 146,9, 145,0, 144,7, 142,2, 141,0, 130,7, 130,1, 129,6, 124,9, 123,0, 120,9, 120,1, 114,6, 113,7, 109,5, 102,2, 82,9, 67,9, 63,1, 61,8, 60,5, 57,7, 57,6, 55,9, 55,3, 55,1, 41,7, 40,0, 29,9, 29,2, 24,7, 21,0, 16,1, 14,3, 10,2.

20 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 777,84. Observado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O} + \text{H}$) $^+$: 760,2

Ejemplo 19



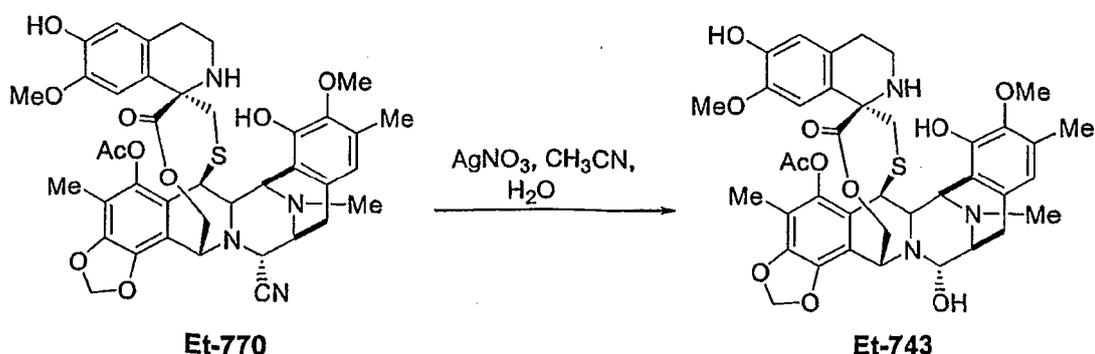
25 A una solución del compuesto **16** (100 mg, 0,16 mmol) en $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (4,26 ml/1,06 ml, 0,03 M) se le añadió a 23 °C en una atmósfera de argón CuCl (79,5 mg, 0,80 mmol). La reacción se agitó a 23 °C en una atmósfera de argón y se protegió de la luz durante 24 horas. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se interrumpió con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente 60:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para proporcionar **Et-594** (70 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Fr: 0,44 (60:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,53 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,07 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 5,71 (s, 2H); 5,18 (d, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,85 (s, 1H); 4,77 (s, 1H); 4,55-4,36 (m, 3H); 4,17-4,11 (m, 4H); 3,77 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,58 (d, 1H); 3,47 (s, 4H); 3,19 (s, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,87-2,54 (m, 6H); 2,31 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,18-2,05 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 1,98 (s, 3H).

40 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$: 612,1. Observado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O} + \text{H}$) $^+$: 595,5

Ejemplo 20



5 A una solución de **Et-770** (1,25 g, 1,62 mmol) en CH₃CN/H₂O (64,8 ml/ 43,2 ml, 0,015 M) se le añadió a 23 °C AgNO₃ (8,27 g, 1,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón y se protegió de la luz durante 24 horas. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se interrumpió con 1:1 de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y una solución saturada acuosa de salmuera. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CHCl₃/EtOAc/MeOH en gradiente de 49:49:2 a 48:40:12) para proporcionar **Et-743** (1,09 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo y se recuperó algo de material de partida (75 mg, 6 %).

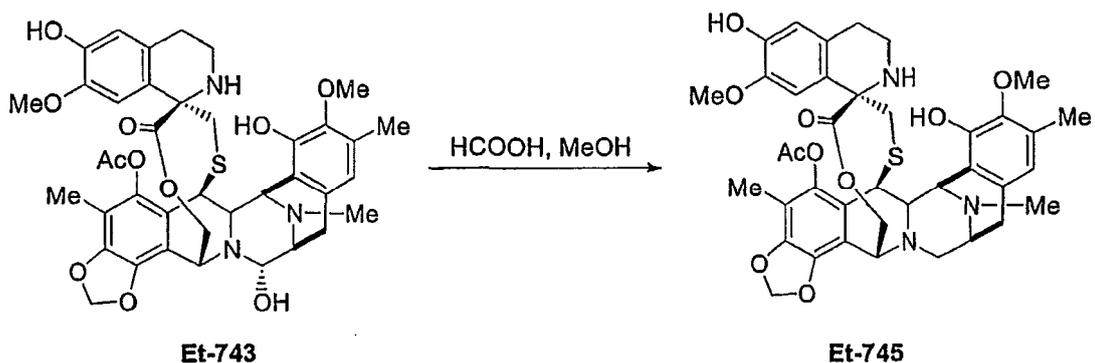
Fr: 0,2 (49:49:2 de CHCl₃/EtOAc/MeOH)

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,60 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,02 (d, 1H), 5,94 (d ancho, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,81 (s ancho, 1H), 4,50 (s ancho, 1H), 4,49 (s ancho, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,22 (ancho, d, 1H), 3,12 (ddd, 1H), 2,87 (s ancho, 1H), 2,85 (s ancho, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (ddd, 1H), 2,47 (ddd, 1H), 2,38 (s ancho, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

20 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,6, 168,3, 147,7, 145,1, 144,4, 143,0, 141,3, 140,5, 131,5, 129,2, 126,1, 121,9, 120,9, 118,0, 116,0, 114,0, 112,5, 109,8, 101,6, 82,1, 64,7, 61,3, 60,3, 57,8, 56,0, 55,1, 54,9, 42,2, 41,4, 39,7, 28,8, 24,0, 20,4, 15,8, 9,6.

ESI-MS m/z: Calc. para C₃₉H₄₃N₃O₁₁S: 761,3. Observado (M - H₂O + H)⁺: 744,4

Ejemplo 21



25 A una solución de **Et-743** (25 mg, 0,03 mmol) en alcohol metílico (1,5 ml, 0,02 M) se le añadió a 23 °C ácido fórmico (11 μl, 0,3 mmol). La solución se agitó a 23 °C durante 6 horas, después el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (49:49:2 de CHCl₃/EtOAc/MeOH) para proporcionar **Et-745** (15,8 mg, 64 %).

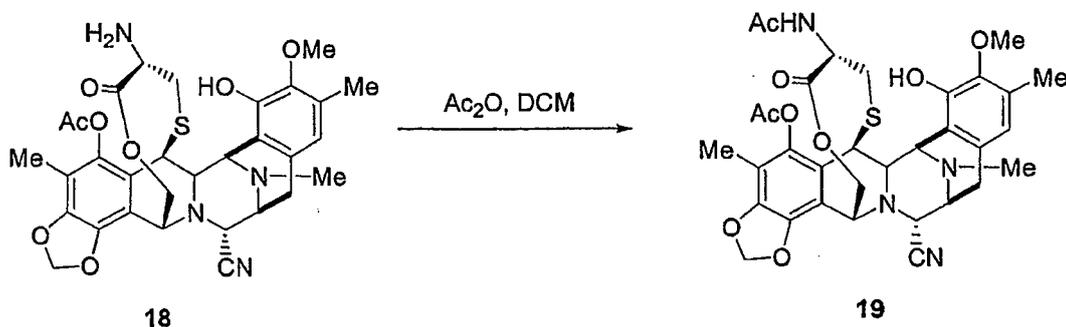
Fr: 0,17 (49:49:2 de CHCl₃/EtOAc/MeOH)

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,61 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,50 (s ancho, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,38-3,21 (m, 3H), 3,17-2,81 (m, 5H), 2,71 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,41 (d, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,02 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,43, 168,19, 147,72, 144,79, 144,60, 144,50, 142,64, 141,03, 139,77, 131,61, 128,61, 126,07, 122,09, 120,50, 118,51, 115,41, 114,50, 112,63, 109,94, 101,41, 64,26, 64,06, 62,21, 60,83, 60,01, 55,00, 42,39, 41,76, 40,78, 39,29, 31,39, 29,50, 28,53, 25,45, 22,45, 20,30, 15,62, 13,92, 9,48.

ESI-MS m/z: Calc. para C₃₉H₄₃N₃O₁₀S: 745,3. Observado (M + H)⁺: 746,2

Ejemplo 22



5 A una solución del compuesto **18** (520,8 mg, 0,84 mmol) en CH_2Cl_2 (17 ml, 0,05 M) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente se le añadió anhídrido acético (0,08 ml, 0,88 mmol). La reacción se agitó durante 30 min y después se interrumpió con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 . La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc, 1:2, 2:5, 1:3) dio el compuesto puro **19** (96 %).

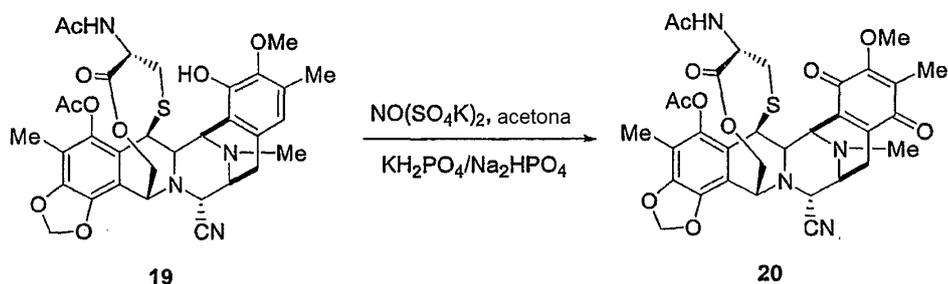
10 Fr: 0,2 (2:3 de Hexano/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,56 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,52 (d a, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,58 (ddd, 1H), 4,53 (s a, 1H), 4,27-4,25 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,44-3,43 (m, 2H), 2,92-2,90 (m, 2H), 2,36-2,02 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170,5, 168,8, 168,4, 148,1, 145,8, 143,1, 141,0, 140,3, 130,7, 129,9, 129,0, 120,3,

15 119,0, 117,9, 113,5, 102,0, 61,3, 60,3, 60,2, 59,3, 58,9, 54,7, 54,5, 51,9, 41,8, 41,4, 32,4, 23,7, 22,8, 20,4, 16,0, 9,5.
ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 664,2. Observado $(\text{M} + \text{H})^+$: 665,2

Ejemplo 23



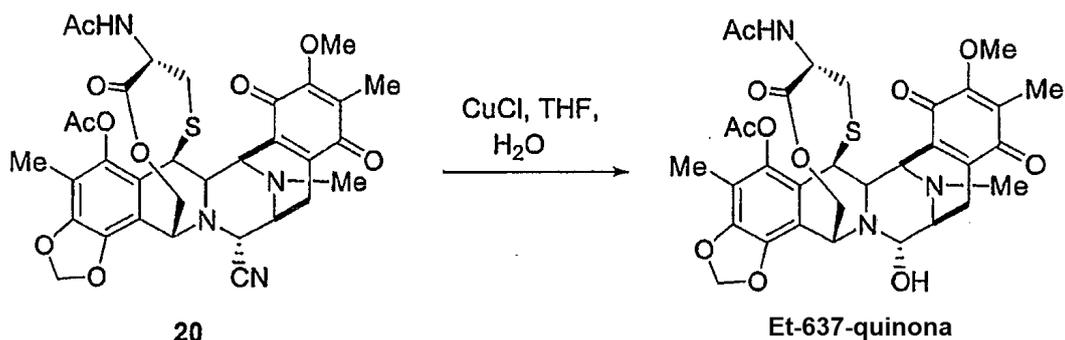
20 A una solución del compuesto **19** (100 mg, 0,15 mmol) en acetona (15 ml, 0,01 M) se le añadió una solución de sal de Fremy (141 mg, 0,52 mmol) en una solución tamponada de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (15 ml, 0,035 M). Después de 24 h a 23 °C, la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . La cromatografía (1:2 de hexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto puro **20** (101 mg, 99 %).

25 Fr: 0,38 (1:1 de Hexano/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,10 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 5,68 (d, 1H); 4,98 (d, 1H); 4,54-4,50 (m, 1H); 4,43 (s, 1H); 4,21 (s, 1H); 4,15-4,07 (m, 3H); 4,09 (s, 3H); 3,47 (s, 1H); 3,42 (d, 1H); 2,88-2,78 (m, 2H); 2,47 (d, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,22-2,18 (m, 1H); 2,18 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,87 (s, 3H).

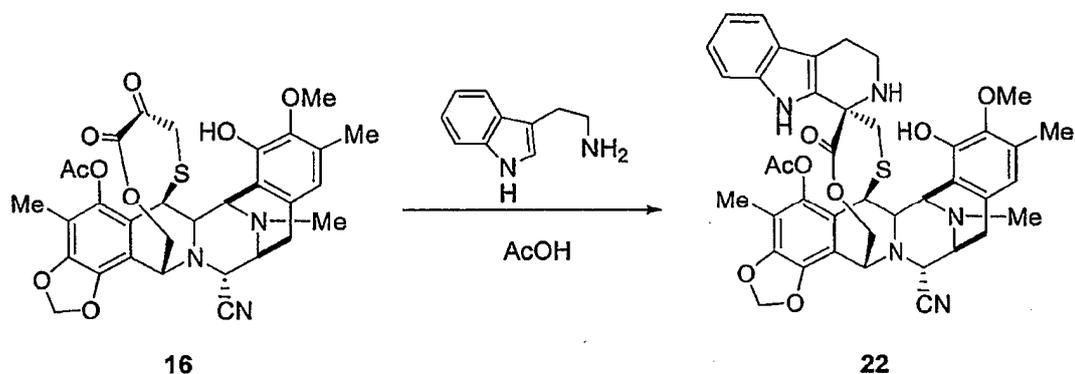
30 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 678,2. Observado $(\text{M} + \text{H})^+$: 679,1

Ejemplo 24



ESI-MS m/z: Calc. para $C_{30}H_{30}N_2O_{11}S$: 626,2. Observado $(M - H_2O + H)^+$: 609,1

Ejemplo 27



5

A una solución del compuesto **16** (75 mg, 0,12 mmol) en ácido acético (1,5 ml, 0,08 M) en una atmósfera de argón a 23 °C se le añadió triptamina (68 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 24 h y después el ácido acético se evaporó. Se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía ultrarrápida (1:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto puro **22** (90 mg, 99 %).

10

Fr: 0,4 (1:1 de hexano/acetato de etilo)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,74 (s, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,08 (t, 1H); 7,00 (t, 1H); 6,66 (s, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,79 (s, 1H); 5,08 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,21 (s, 1H); 4,19 (d, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,44-3,40 (m, 2H); 3,18-2,78 (m, 4H); 2,71-2,51 (m, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,06 (s, 3H).

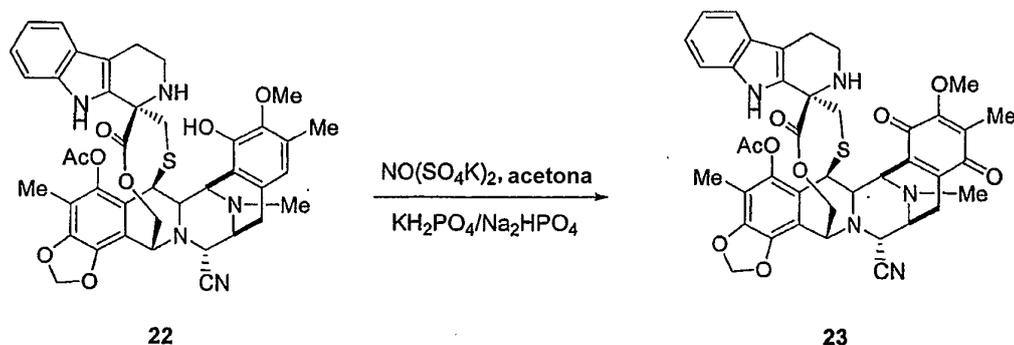
15

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171,7, 168,9, 148,2, 145,9, 143,2, 141,3, 140,5, 135,7, 130,8, 130,6, 129,5, 127,0, 122,2, 120,9, 120,8, 119,5, 118,6, 118,4, 113,8, 111,1, 110,5, 102,2, 62,5, 61,5, 60,8, 60,5, 59,7, 55,9, 54,8, 42,1, 41,7, 40,0, 39,5, 29,9, 24,0, 21,7, 20,8, 16,1, 9,9.

ESI-MS m/z: Calc. para $C_{41}H_{41}N_5O_8S$: 763,3. Observado $(M + H)^+$: 764,2

20

Ejemplo 28



A una solución del compuesto **22** (100 mg, 0,13 mmol) en acetona (13 ml, 0,01 M) se le añadió una solución de sal de Fremy (122 mg, 0,45 mmol) en una solución tampón de KH_2PO_4/Na_2HPO_4 (13 ml, 0,035 M). Después de 24 h a 23 °C, la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía (1:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto puro **23** (85 mg, 85 %).

25

Fr: 0,4 (1:1 de hexano/acetato de etilo)

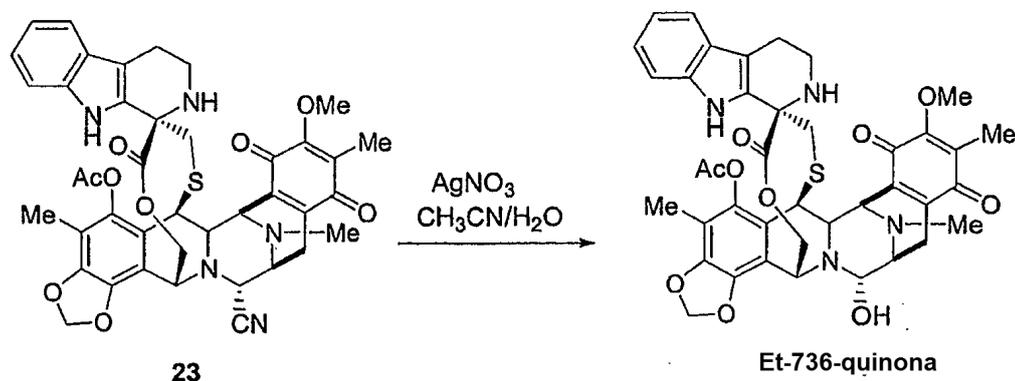
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,76 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,09 (ddd, 1H); 7,01 (ddd, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,02 (d, 1H); 4,98 (d, 1H); 4,44 (s, 1H); 4,22 (s, 1H); 4,19-4,18 (m, 1H); 3,13 (d, 1H); 4,11 (s, 3H); 4,04 (d, 1H); 3,48 (s, 1H); 3,39 (d, 1H); 3,16-3,09 (m, 1H); 2,88-2,78 (m, 2H); 2,70-2,47 (m, 5H); 2,23 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

30

ESI-MS m/z: Calc. para $C_{41}H_{39}N_5O_9S$: 777,3. Observado $(M + H)^+$: 778,2

35

Ejemplo 29



5 A una solución del compuesto **23** (85 mg, 0,10 mmol) en 3:2 de CH₃CN/H₂O (5,8 ml, 0,009 M) se le añadió AgNO₃ (549 mg, 3,27 mmol). Después de 24 h a 23 °C, la reacción se interrumpió con una mezcla 1:1 de una solución saturada acuosa de salmuera y NaHCO₃, se agitó durante 10 min, se diluyó y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El análisis por cromatografía (32:1 de CH₂Cl₂/MeOH) proporcionó el compuesto puro **ET-736-quinona** (40 mg, 50 %)

10 Fr: 0,6 (32:1 de CH₂Cl₂/MeOH)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,10 (ddd, 1H); 7,01 (ddd, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,76 (s, 1H); 4,42-4,37 (m, 2H); 4,11-4,04 (m, 2H) 4,10 (s, 3H); 3,56 (s, 1H); 3,35-3,11 (m, 2H); 2,85-2,65 (m, 3H); 2,60-2,36 (m, 4H); 2,23 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

15 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 186,6, 182,8, 170,9, 169,0, 157,1, 146,1, 141,7, 140,9, 137,5, 136,9, 135,7, 130,6, 128,2, 127,0, 122,4, 119,2, 119,4, 118,7, 115,3, 111,2, 82,7, 62,9, 62,8, 60,9, 58,6, 57,7, 55,9, 53,3, 41,5, 41,1, 40,9, 40,3, 29,9, 22,0, 20,8, 20,0, 14,4, 9,9, 9,1

ESI-MS m/z: Calc. para C₄₀H₄₀N₄O₁₀S: 768,3. Observado (M - H₂O + H)⁺: 751,2

Ejemplo 30

20



25 A una solución del compuesto **12** (99,1 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml, 0,05 M) en una atmósfera de argón a 23 °C, se le añadió anhídrido acético (0,015 ml, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y después se inactivó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El análisis por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc, en gradiente de 3:2 a 1:2) proporcionó el compuesto puro **24** (97 mg, 91 %).

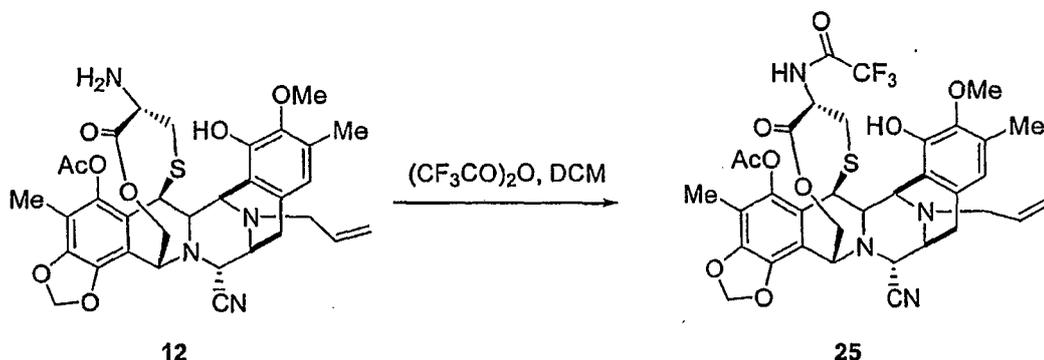
Fr: 0,3 (3:2 de hexano/acetato de etilo)

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,54 (s, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,96 (s, 1H), 5,89-5,76 (m, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,11-4,99 (m, 3H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (d a, 1H), 3,41 (d, 1H), 2,94-2,71 (m, 4H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (d, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,87 (s, 3H).

35 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170,5, 168,8, 168,4, 147,8, 145,7, 143,0, 140,9, 140,3, 134,8, 131,1, 129,0, 120,3, 120,1, 119,4, 118,1, 117,8, 113,4, 113,3, 101,9, 61,2, 60,3, 60,2, 59,4, 59,1, 55,7, 53,0, 51,8, 51,7, 41,7, 32,4, 23,8, 22,8, 20,4, 16,0, 9,5.

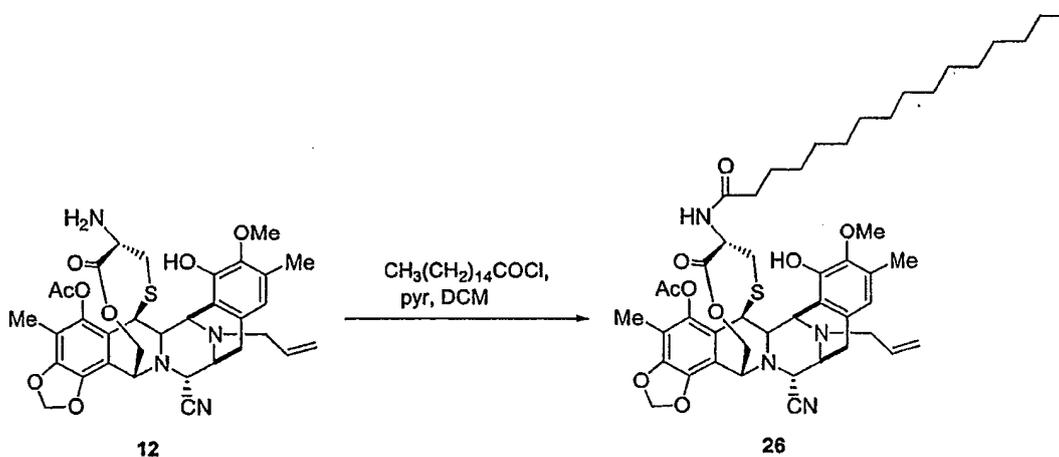
ESI-MS m/z: Calc. para C₃₅H₃₈N₄O₉S: 690,2. Observado (M + H)⁺: 691,5

Ejemplo 31



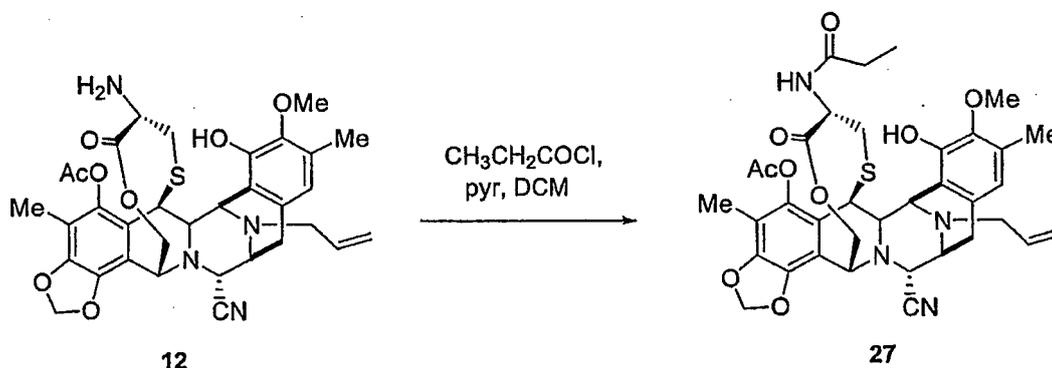
- 5 A una solución del compuesto **12** (130 mg, 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml, 0,03 M) en una atmósfera de argón se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,057 ml, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 23 °C, después se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía ultrarrápida (hexano/ EtOAc , 3:2) proporcionó el compuesto puro **25** (104 mg, 73 %).
- 10 Fr: 0,68 (1:1 de hexano/acetato de etilo)
 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,55 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,99 (d, 1H); 5,90-5,77 (m, 1H); 5,72 (s, 1H), 5,12-5,03 (m, 3H), 4,60 (p a, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,33 (s, 1H); 4,21 (dd, 1H), 4,19 (d, 1H); 3,73 (s, 3H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,44 (d, 1H); 2,87-2,71 (m, 4H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 1H); 2,02 (s, 3H).
- 15 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 744,2. Observado $(\text{M} + \text{H})^+$: 745,5

Ejemplo 32



- 20 A una solución del compuesto **12** (60 mg, 0,09 mmol) en CH_2Cl_2 (3,2 ml, 0,03 M) en una atmósfera de argón se le añadieron piridina (0,008 ml, 0,09 mmol) y cloruro de palmitoilo (0,03 ml, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 23 °C, después se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía ultrarrápida (hexano/ EtOAc , 3:2) proporcionó el compuesto puro **26** (71 mg, 90 %).
- 25 Fr: 0,62 (1:1 de hexano/acetato de etilo)
 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,55 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,89-5,77 (m, 1H); 5,75 (s, 1H); 5,47 (d, 1H), 5,11 (d, 1H); 5,07 (d, 1H); 5,02 (d, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,19 (d, 1H); 4,17 (dd, 1H); 3,76 (s, 3H), 3,55 (d, 1H), 3,43 (d, 1H); 2,96-2,72 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14-1,98 (m, 1H); 2,02 (s, 3H), 1,62-1,56 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 24H), 0,87 (t, 3H).
- 30 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{49}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 886,5. Observado $(\text{M} + \text{H})^+$: 887,9

Ejemplo 33



5 A una solución del compuesto **12** (65 mg, 0,1 mmol) en CH_2Cl_2 (1,6 ml, 0,06 M) en una atmósfera de argón se le añadieron piridina (0,009 ml, 0,11 mmol) y cloruro de propionilo (0,009 ml, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 23 °C, después se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc en

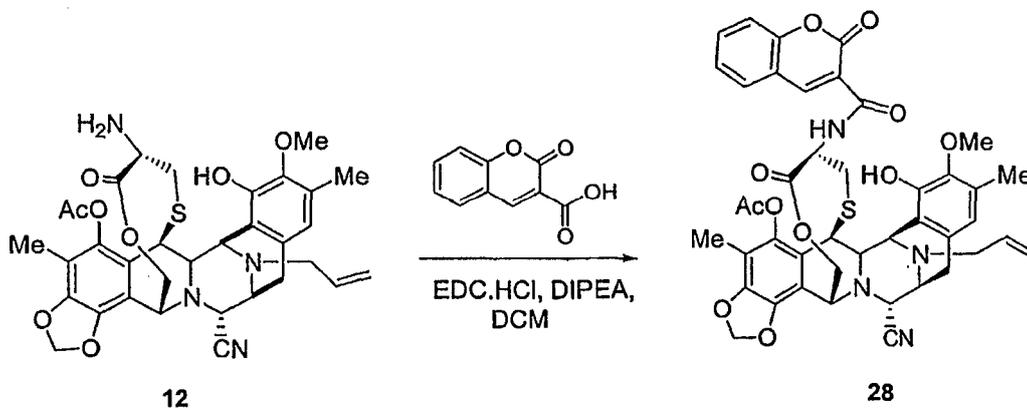
10 Fr: 0,66 (1:4 de hexano/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,55 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,98 (d, 1H); 5,90-5,77 (m, 1H); 5,51 (d, 1H), 5,12 (d, 2H), 5,03 (d, 2H), 4,61-4,54 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,16 (dd, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,55 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 2,89-2,76 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 704,3. Observado $(\text{M} + \text{H})^+$: 705,6

15

Ejemplo 34



20 A una solución del compuesto **12** (64 mg, 0,1 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml, 0,05 M) en una atmósfera de argón se le añadieron ácido cumarina (23 mg, 0,13 mmol), DIPEA (0,05 ml, 0,15 mmol) y EDC.HCl (60 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 23 °C durante 4 horas, después se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc, 1:1) proporcionó el compuesto puro **28** (40 mg, 49 %).

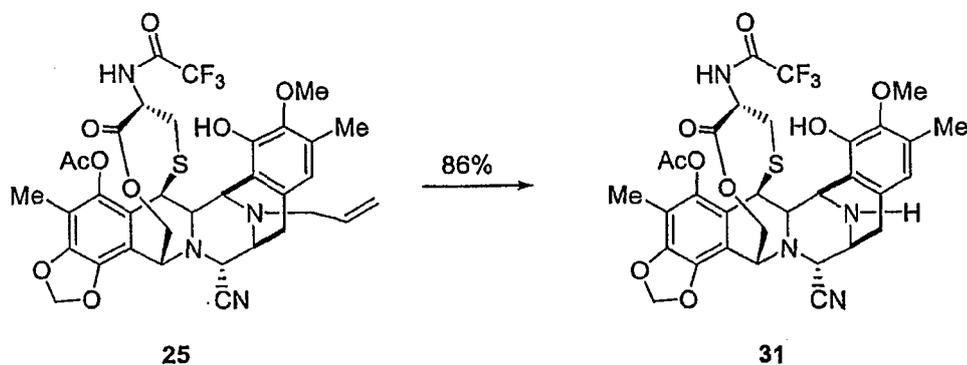
25 Fr: 0,5 (1:2 de hexano/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (d, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,44 (7,33 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,11 -5,05 (m, 4H), 4,69 (dd, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,35-4,16 (m, 5H), 3,67 (3H), 3,58 (d, 1H), 3,45 (d, 2H), 2,93-2,62 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 820,2. Observado $(\text{M} + \text{H})^+$: 821,8

30

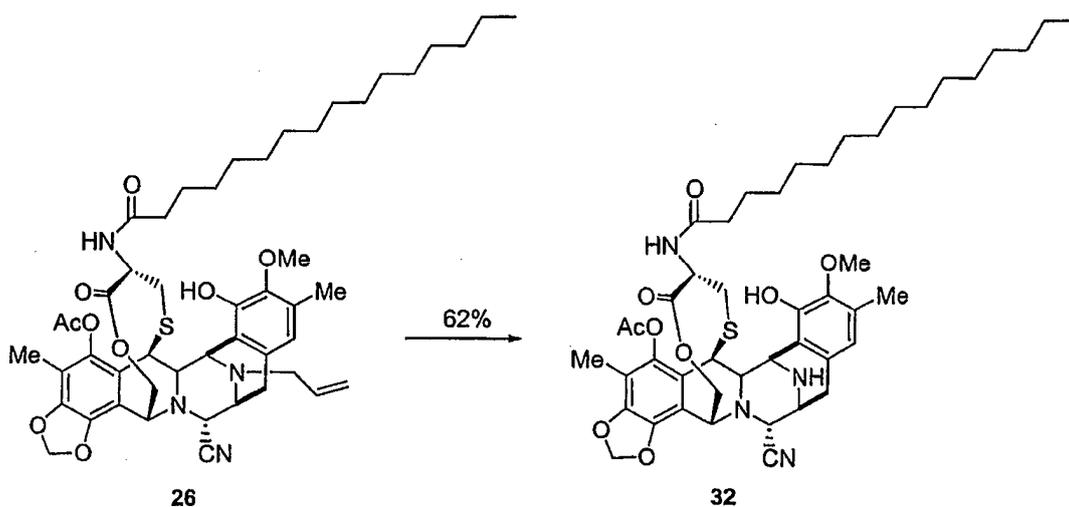
Ejemplo 37



5 Fr: 0,3 (1:1 de hexano/acetato de etilo)
 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,54 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,00 (d, 1H); 5,05 (d, 1H), 4,60 (p a, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,32 (s, 1H); 4,22 (dd, 1H), 4,19 (d, 1H); 3,86-3,84 (m, 1H); 3,73 (s, 3H), 3,46 (d, 1H); 2,99-2,98 (m, 2H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H); 2,03 (s, 3H).
 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 704,2. Observado ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 705,6

10

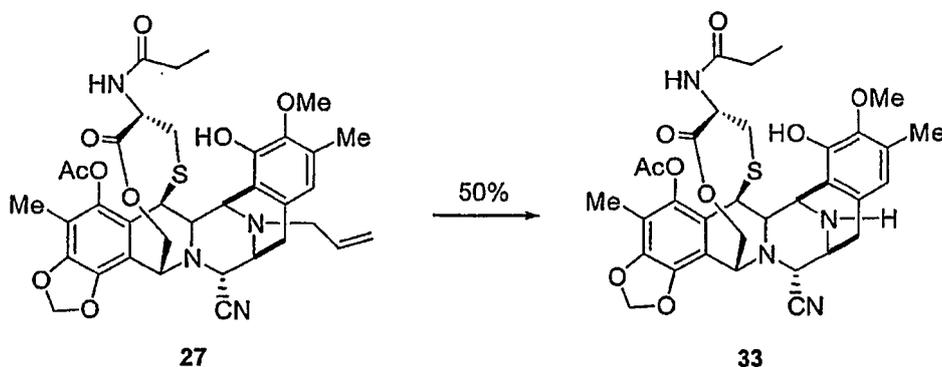
Ejemplo 38



15 Fr: 0,4 (1:1 de hexano/acetato de etilo)
 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,57 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,78 (s, 1H); 5,47 (d, 1H), 5,03 (d, 1H); 4,62-4,60 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,19 (d, 1H); 4,17 (dd, 1H); 3,85 (d, 1H); 3,76 (s, 3H), 3,44 (d, 1H); 3,11-2,91 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16-1,96 (m, 3H); 2,02 (s, 3H), 1,62-1,56 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 24H), 0,87 (t, 3H).
 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 846,4. Observado ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 847,0

20

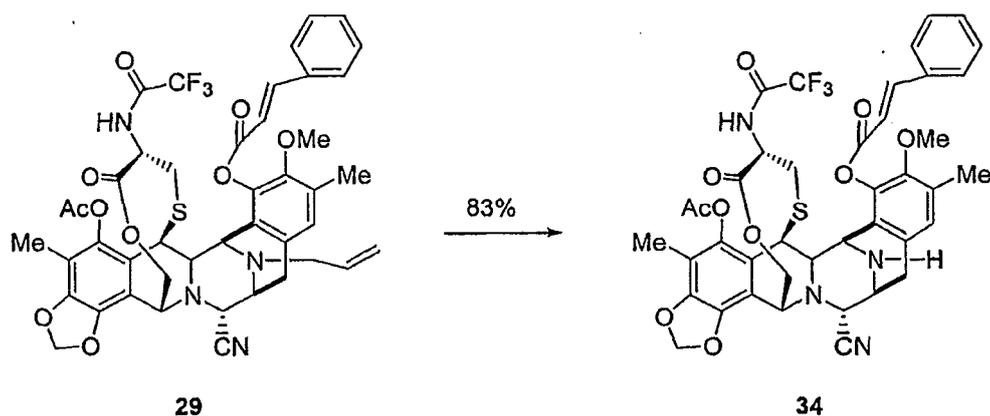
Ejemplo 39



5 Fr: 0,2 (1:1 de hexano/ acetato de etilo)
 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,57 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,10-4,83 (m, 2H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,34-4,15 (m, 4 H), 3,76 (s, 3H), 3,59-3,34 (m, 3H), 3,10-2,89 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (dd, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).
 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 664,2. Observado $(\text{M} + \text{H})^+$: 665,6

10

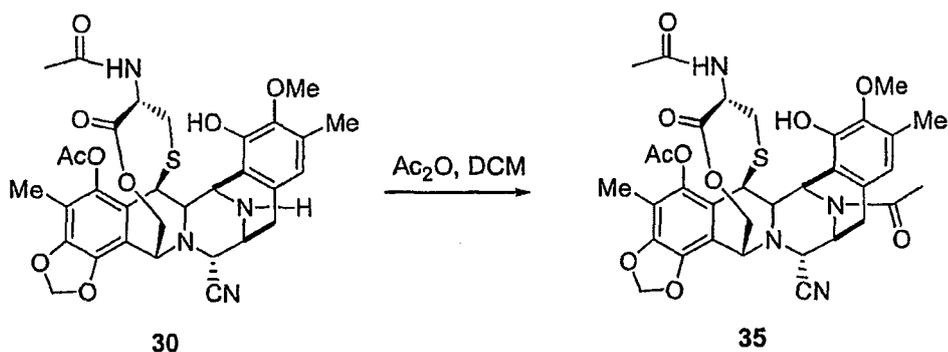
Ejemplo 40



15 Fr: 0,4 (1:1 de hexano/acetato de etilo)
 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (d, 1H); 7,62-7,59 (m, 2H); 7,46-7,44 (m, 3H); 6,87 (s, 1H), 6,65 (d, 1H); 6,43 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,03 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 4,56-4,49 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,23-4,1 (m, 3H); 3,72 (s, 3H), 3,49 (d, 1H); 3,19-2,90 (m, 3H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,147-2,08 (m, 1H); 2,06 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).
 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 834,2. Observado $(\text{M} + \text{H})^+$: 836,0

20

Ejemplo 41



A una solución del compuesto **30** (25 mg, 0,04 mmol) en CH_2Cl_2 (0,8 ml, 0,05 M) en una atmósfera de argón se le añadió a 23 °C anhídrido acético (0,005 ml, 0,042 mmol). Después de 1 h a 23 °C se añadió más cantidad de anhídrido acético (0,005 ml, 0,042 mmol). La reacción se agitó durante 4 h más y después se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc, en gradiente de 2:5 a 1:5,) proporcionó el compuesto puro **35** (24 mg, 90 %)

Fr: 0,15 (2:7 de hexano/acetato de etilo)

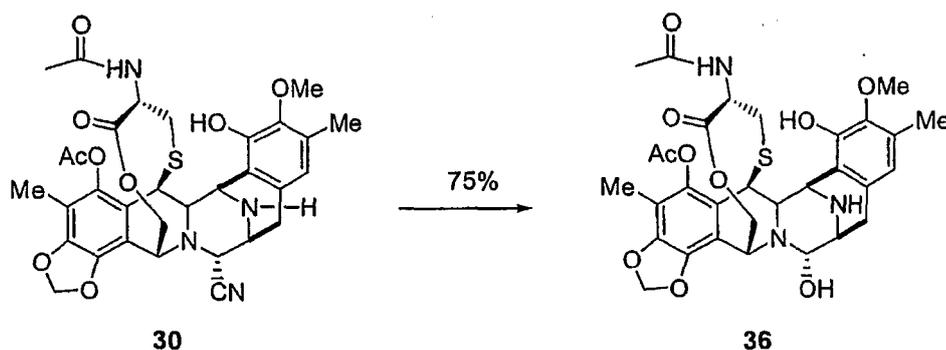
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,56, 6,54 (2s, 1H), 6,36, 6,15-6,00 (m, 3H), 5,52-5,42 (m, 1,6H), 5,29-5,25 (m, 0,6H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,71-4,58 (m, 2,4H), 4,30-4,16 (m, 3,4H), 3,76, 3,74 (2s, 3H), 3,41-3,13 (m, 3H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,13 (d, 1H), 2,28, 2,27, 2,19, 2,07, 2,02, 1,98, 1,87, 1,86 (8s, 15H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 692,2. Observado ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 693,3

Procedimiento experimental general para la síntesis de los compuestos **36**, **32**, **38**, **39**, **40** y **41**: Conversión del grupo nitrilo en el grupo hidroxilo.

A una solución de material de partida en 4:1 de THF/ H_2O (0,03 M) se le añadieron 10 equiv. de CuCl . La reacción se agitó durante 24 h se protegió de la luz. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió con una solución saturada acuosa de NH_4Cl y se diluyó con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con salmuera y una solución saturada acuosa de NaHCO_3 y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía ultrarrápida (mezclas de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) dio compuestos puros.

Ejemplo 42

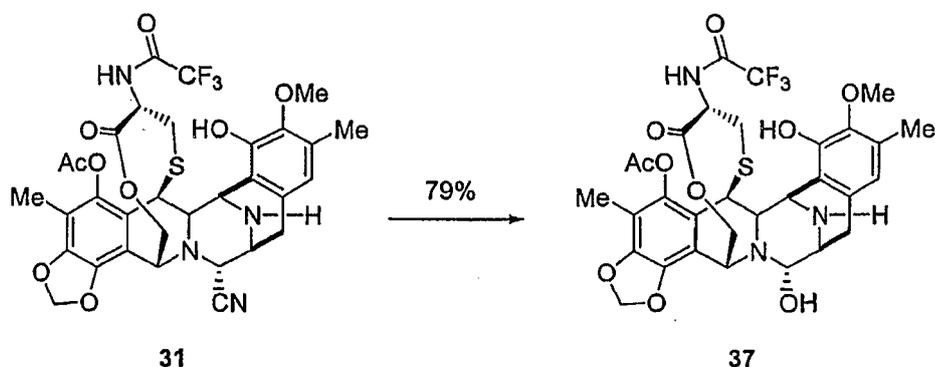


Fr: 0,11 (30:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 6,56 (s, 1H), 6,05 (d, 2H), 5,23 (d, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,14-4,11 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,00 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,28-2,05 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 641,2. Observado ($\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$) $^+$: 624,3

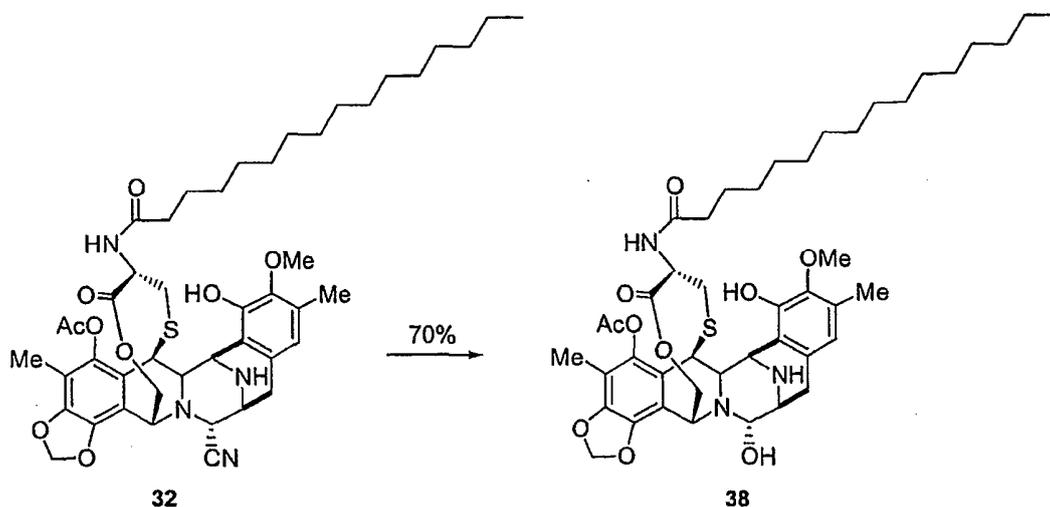
Ejemplo 43



Fr: 0,35 (16:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,55 (s, 1H); 6,49-6,47 (m, 1H); 6,07 (d, 1H); 5,97 (d, 1H); 5,18 (d, 1H); 4,83 (s, 1H); 4,52-4,49 (m, 2H); 4,35 (s a, 1H); 4,15-4,08 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,60-3,45 (m, 2H); 2,96-2,85 (m, 2H); 2,47-2,39 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,17-2,08 (m, 1H); 2,02 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169,0, 156,4, 156,1, 146,0, 142,9, 141,3, 141,1, 131,8, 130,1, 129,0, 121,7, 120,8, 115,1, 114,6, 102,1, 81,1, 68,4, 62,2, 60,4, 57,2, 56,1, 53,1, 42,5, 32,1, 32,0, 29,6, 28,1, 22,9, 20,7, 14,3, 9,8
ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 695,2. Observado ($\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$) $^+$: 678,4

5 **Ejemplo 44**

Fr: 0,4 (16:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)

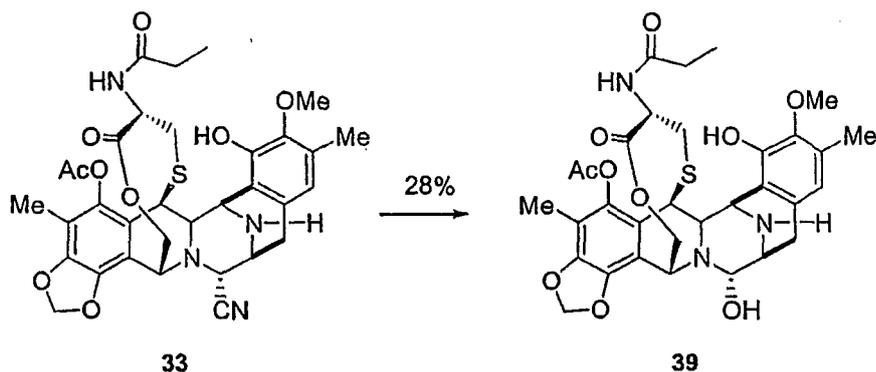
10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,57 (s, 1H); 6,06 (d, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,53 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 4,78 (s, 1H); 4,59-4,56 (m, 1H); 4,48-4,42 (m, 1H); 4,35 (d, 1H); 4,07 (dd, 1H); 3,98 (dd, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,60-3,57 (m, 1H); 3,52 (d, 1H); 3,02-2,79 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,17-2,05 (m, 1H); 2,01 (s, 3H); 1,70-1,63 (m, 2H), 1,36-1,24 (m, 24H), 0,87 (t, 3H).

15 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 170,7, 146,1, 145,8, 142,9, 141,2, 141,0, 132,1, 129,2, 125,5, 125,0, 121,4, 121,0, 115,4, 112,8, 102,0, 81,2, 61,8, 60,6, 57,0, 56,1, 52,0, 51,3, 48,1, 42,4, 36,6, 32,5, 32,1, 30,0, 29,9, 29,8, 29,7, 29,6, 28,0, 27,4, 25,6, 22,9, 20,8, 16,2, 14,3, 9,8

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 837,4. Observado ($\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$) $^+$: 820,8

20 **Ejemplo 45**

20

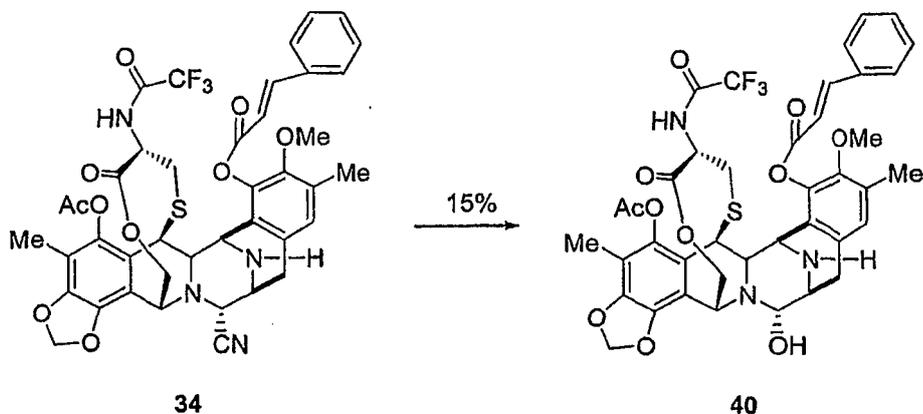


Fr: 0,22 (5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 1H); 6,07 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 5,76 (s a, 1H); 5,57 (d, 1H); 5,16 (d, 1H); 4,79 (s, 1H); 4,60-4,35 (m, 4H); 4,08 (d, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,64-3,50 (m, 2H); 3,00 (d, 1H); 2,84 (dd, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,35-2,28 (m, 1H); 2,17-2,04 (m, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,10 (t, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 655,2. Observado ($\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$) $^+$: 638,4

Ejemplo 46

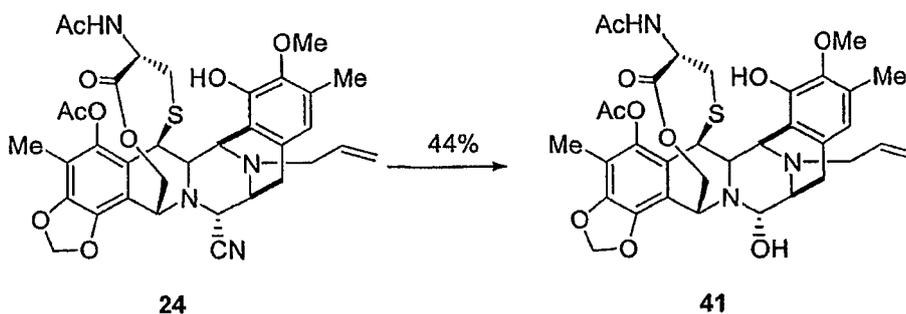


5 Fr: 0,35 (16:1 de CH₂Cl₂/MeOH)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (d, 1H); 7,62-7,59 (m, 2H); 7,46-7,44 (m, 3H); 6,87 (s, 1H), 6,65 (d, 1H); 6,45 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 6,00 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 4,83 (s, 1H); 4,52-4,49 (m, 2H); 4,35 (s a, 1H); 4,15-4,08 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,60-3,45 (m, 2H); 2,96-2,85 (m, 2H); 2,47-2,39 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,17-2,08 (m, 1H); 2,02 (s, 3H).

10 ESI-MS m/z: Calc. para C₄₀H₃₈F₃N₃O₁₁S: 825,2. Observado (M -H₂O + H)⁺: 809,5

Ejemplo 47

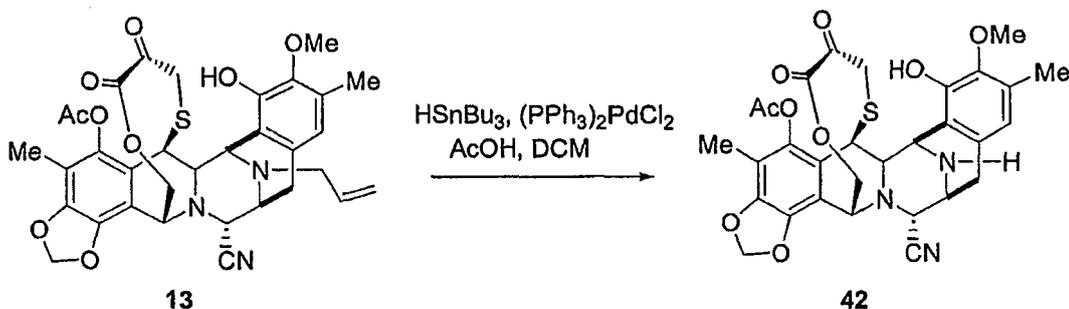


15 Fr: 0,2 (60:1 de CH₂Cl₂/MeOH)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,58 (s, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,83-5,69 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,59 (d, 1H), 5,17-4,96 (m, 3H), 4,78 (s, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,47-4,25 (m, 3H), 4,09 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,47 (d, 1H), 3,34-3,31 (m, 1H), 2,92-2,73 (m, 4H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (d, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

20 ESI-MS m/z: Calc. para C₃₄H₃₉N₃O₁₀S: 681,2. Observado (M -H₂O + H)⁺: 664,6

Ejemplo 48



25 A una solución del compuesto **13** (39 mg, 0,06 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml, 0,040 M) se le añadieron (PPh₃)₂PdCl₂ (3,4 mg, 0,004 mmol), ácido acético (0,02 ml, 0,30 mmol) y finalmente HsnBu₃ (0,05 ml, 0,2 mmol). Después de 30 min a 23 °C, la reacción se vertió en una columna. El análisis por cromatografía (hexano/acetato de etilo en gradiente de

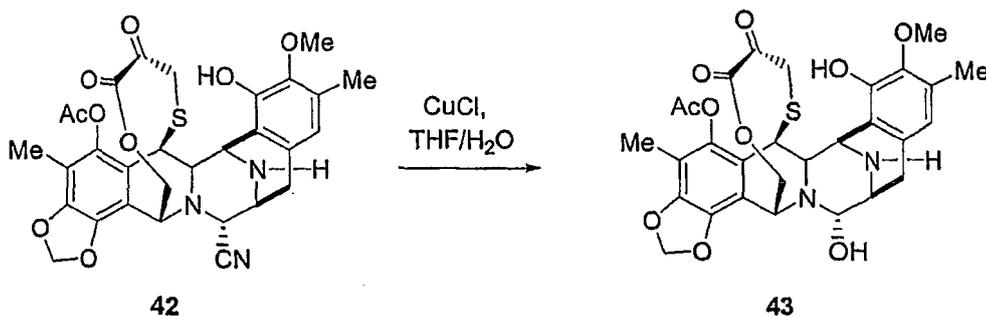
4:1 a 1:2) proporcionó el compuesto puro **42** (31 mg, 86 %).

Fr: 0,38 (3:4 de hexano/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 6,11 (d, 1H); 6,08 (d, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 5,78 (s a, 2H); 5,10 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 4,65 (s, 1H); 4,54 (s, 1H); 4,50 (d, 1H); 4,47 (d, 1H); 4,40 (s, 1H); 4,26 (s, 1H); 4,24 (s, 1H); 4,20 (s, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,01 (dd, 1H); 3,87-3,81 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,56 (d, 1H); 3,42 (d, 1H); 3,13-2,81 (m, 6H); 2,57 (d, 2H); 2,32 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,19-2,15 (m, 1H); 2,04 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$: 607,2. Observado ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 608,3

10 Ejemplo 49



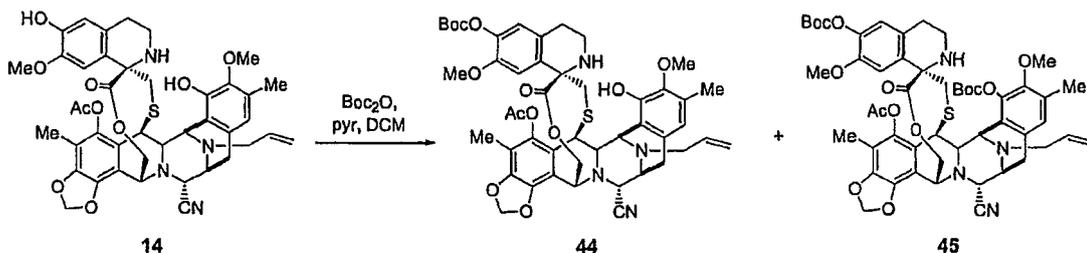
A una solución del compuesto **42** (30 mg, 0,05 mmol) en THF/ H_2O 4:1 (1,7 ml, 0,009 M) se le añadió CuCl (49 mg, 0,5 mmol). Después de 24 h a 23 °C, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada acuosa de NH_4Cl , se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera y una solución saturada acuosa de NaHCO_3 y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía (16:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) proporcionó el compuesto puro **43** (3 mg, 10 %).

Fr: 0,2 (16:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 1H); 6,05 (d, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,78 (s a, 1H); 5,17 (d, 1H); 4,78 (s, 1H); 4,51-4,35 (m, 3H); 4,07 (dd, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,64-3,53 (m, 2H); 3,07-2,80 (m, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,17-2,10 (m, 1H); 2,02 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$: 598,2. Observado 583,1 ($\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{Me}$)

25 Ejemplo 50



A una solución del compuesto **14** (414 mg, 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (9,5 ml, 0,032 M) en una atmósfera de argón se le añadieron Boc_2O (113 mg, 0,5 mmol) y piridina (0,04 ml, 0,5 mmol). Después de 2 h a 23 °C, se añadió más cantidad de Boc_2O (113 mg, 0,5 mmol) y piridina (0,04 ml, 0,05 mmol). Después de 3 horas, se añadió más cantidad de Boc_2O (113 mg, 0,5 mmol) y piridina (0,04 ml, 0,05 mmol). Tiempo de reacción total: 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 , la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía ultrarrápida (1:1 de hexano/acetato de etilo) dio los compuestos puros **44** (365 mg, 78 %) y **45** (105 mg, 20 %).

Compuesto 44

Fr: 0,5 (1:1 de hexano/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 6,03 (d, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,93-5,80 (m, 1H); 5,73 (s, 1H); 5,13-5,07 (m, 2H); 5,00 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,36 (d, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,57-3,49 (m, 2H); 3,14-3,05 (m, 1H); 2,98-2,76 (m, 4H); 2,68-2,59 (m, 1H); 2,50-2,45 (m, 1H); 2,35-2,14 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

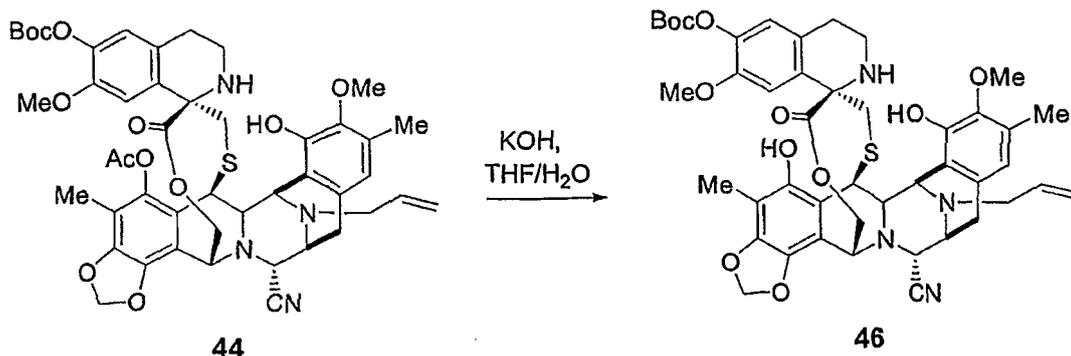
ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 896,3. Observado ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 897,0

45

Compuesto 45

Fr: 0,6 (1:1 de hexano/acetato de etilo)

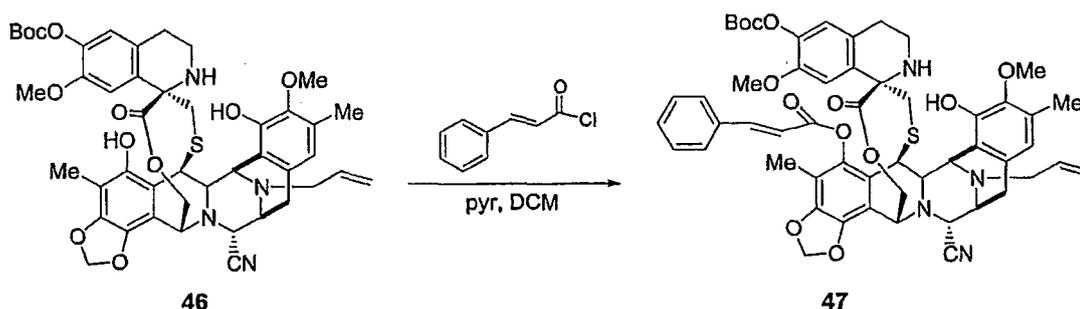
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,92 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,03 (d, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,87-5,75 (m, 1H); 5,22-5,07 (m, 2H); 5,00 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,33 (s, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,10 (dd, 1H); 4,06 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,52 (d, 1H); 3,12-3,00 (m, 1H); 2,93-2,75 (m, 4H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,51-2,46 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,27-2,23 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,50 (s, 9H); 1,49 (s, 9H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$: 996,4. Observado $(\text{M} + \text{H})^+$: 997,7**Ejemplo 51**

A una solución del compuesto **44** (275 mg, 0,30 mmol) en 2:1 de THF/ H_2O (15 ml, 0,027 M) se le añadió una solución acuosa de KOH (4 ml, 1,1 M). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió con salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía (1:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto puro **46** (216 mg, 82 %).

Fr: 0,48 (1:1 de hexano/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,25 (s, 1H); 5,95 (d, 1H); 5,89 (d, 1H); 5,87-5,77 (m, 1H); 5,72 (s, 1H); 5,10-5,03 (m, 2H); 4,99 (d, 1H); 4,49 (d, 1H); 4,38-4,36 (m, 2H); 4,17 (d, 1H); 4,05 (dd, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,59-3,53 (m, 2H); 3,56 (s, 3H); 3,13-3,04 (m, 1H); 2,99-2,71 (m, 4H); 2,68-2,46 (m, 3H); 2,40 (d, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 854,3. Observado $(\text{M} + \text{H})^+$: 855,6**Ejemplo 52**

A una solución del compuesto **46** (108 mg, 0,13 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml, 0,032 M) en una atmósfera de argón a 23 °C se le añadieron piridina (0,02 ml, 0,26 mmol) y cloruro de cinnamoilo (21 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se dejó durante 2 horas a 23 °C y se inactivó después de este tiempo con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 , la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía ultrarrápida (2:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto puro **47** (53 mg, 43 %).

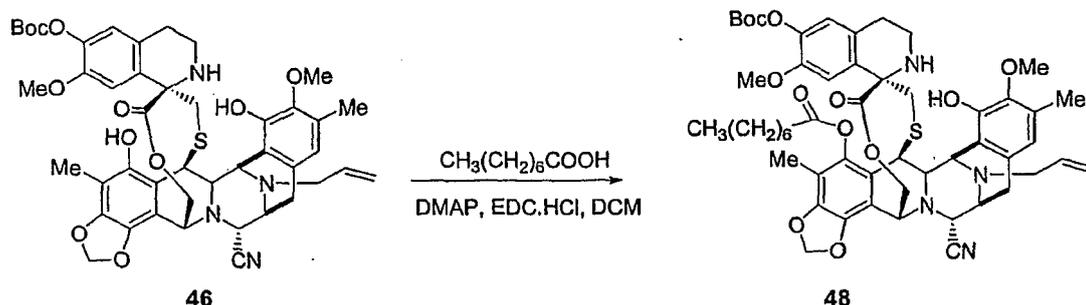
Fr: 0,67 (1:1 de hexano/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H); 7,59-7,57 (m, 2H); 7,44-7,39 (m, 3H); 6,71 (s, 1H); 6,589 (d, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,06 (d, 1H); 5,97 (d, 1H); 5,92-5,79 (m, 1H); 5,46 (s, 1H); 5,13-5,05 (m, 2H); 5,01 (d, 1H); 4,57 (s, 1H); 4,37-4,34 (m, 2H); 4,20 (s, 1H); 4,11 (d, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,55 (d, 2H); 3,45 (s, 3H); 3,15-3,09 (m, 1H); 2,96-2,62 (m, 4H); 2,51-2,31 (m, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 1,51 (s, 9H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{55}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 984,4. Observado $(\text{M} + \text{H})^+$: 986,0

40

Ejemplo 53



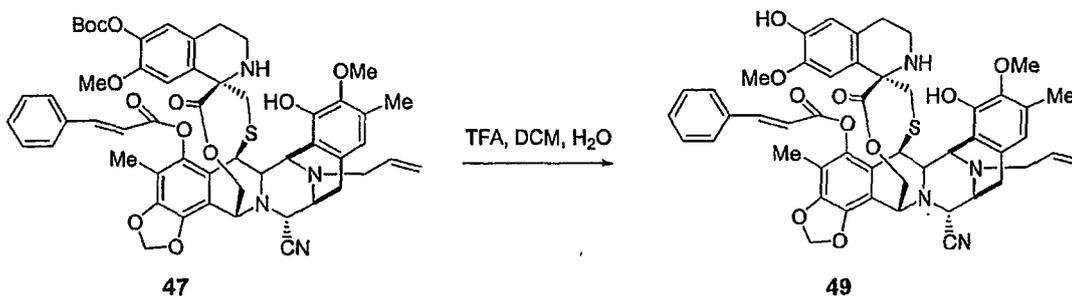
A una solución del compuesto **46** (108 mg, 0,13 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml, 0,032 M) en una atmósfera de argón se le añadieron ácido octanoico (0,02 ml, 0,13 mmol), DMAP (31 mg, 0,26 mmol) y EDC.HCl (48 mg, 0,26 mmol). La reacción se agitó a 23 °C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía ultrarrápida (2:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto puro **48** (86 mg, 69 %).

Fr: 0,85 (1:1 de hexano/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,03 (d, 1H); 5,95 (d, 1H); 5,93-5,79 (m, 1H); 5,65 (s, 1H); 5,13-5,07 (m, 2H); 5,00 (d, 1H); 4,53 (d, 1H); 4,36-4,32 (m, 2H); 4,17 (d, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,57-3,50 (m, 2H); 3,14-3,06 (m, 1H); 2,97-2,75 (m, 4H); 2,68-2,45 (m, 3H); 2,35-2,14 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,75-1,71 (m, 2H); 1,50 (s, 9H); 1,36-1,24 (m, 10H); 0,89 (t, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{53}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 980,4. Observado ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 982,0

Ejemplo 54



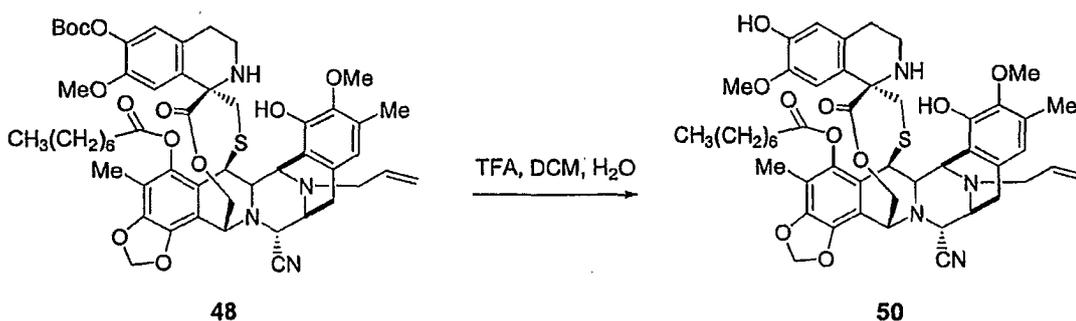
Una solución del compuesto **47** (38 mg, 0,03 mmol) en 2:1:3,3 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ (3,1 ml, 0,013 M) se agitó a 23 °C durante 64 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía ultrarrápida (3:2 de hexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto puro **49** (34 mg, 99 %).

Fr: 0,56 (1:1 de hexano/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,86 (d, 1H); 7,58-7,54 (m, 2H); 7,46-7,44 (m, 3H); 6,57 (d, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,07 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 5,90-5,79 (m, 1H); 5,42 (s, 1H); 5,13-5,04 (m, 2H); 5,03 (d, 1H); 4,60 (s, 1H); 4,37-4,34 (m, 2H); 4,23-4,20 (m, 2H); 4,13 (d, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,55 (d, 2H); 3,44 (s, 3H); 3,15-3,06 (m, 1H); 2,97-2,77 (m, 4H); 2,64-2,34 (m, 4H); 2,24 (s, 3H); 2,09 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 884,3. Observado ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 885,0

Ejemplo 55



Una solución del compuesto **48** (65 mg, 0,06 mmol) en 2:1:3,3 de CH₂Cl₂/H₂O/TFA (5,3 ml, 0,013 M) se agitó a 23 °C durante 64 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃, se extrajo con CH₂Cl₂ y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El análisis por cromatografía ultrarrápida (3:2 de hexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto puro **50** (57 mg, 99 %).

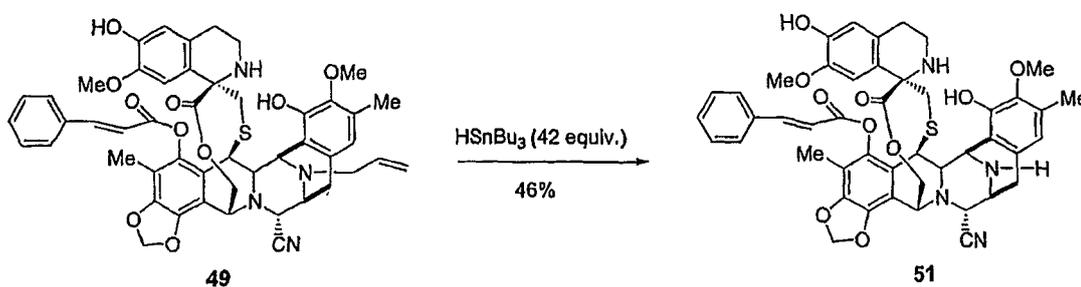
Fr: 0,64 (1:1 de hexano/acetato de etilo)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,59 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,04 (d, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,91-5,80 (m, 1H); 5,64 (s, 1H); 5,14-5,07 (m, 2H); 5,00 (d, 1H); 4,55 (d, 1H); 4,36-4,33 (m, 2H); 4,20 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,58-3,50 (m, 2H); 3,12-3,07 (m, 1H); 2,98-2,76 (m, 4H); 2,63-2,43 (m, 3H); 2,36-2,10 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,73-1,65 (m, 2H); 1,34-1,20 (m, 10H); 0,89 (t, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para C₄₈H₅₆N₄O₁₀S: 880,4. Observado (M + H)⁺: 882,0

Síntesis de los compuestos **51** y **52** tras el procedimiento experimental general para reacciones de desalilación

15 Ejemplo 56



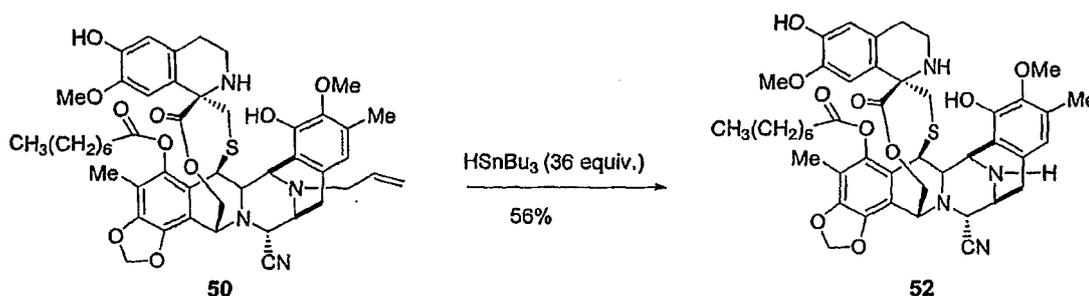
Fr: 0,26 (1:1 de hexano/acetato de etilo)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,87 (d, 1H); 7,59-7,54 (m, 4H); 7,51-7,44 (m, 6H); 6,60-6,43 (m, 8H); 6,07 (d, 2H); 5,97 (d, 2H); 5,03 (d, 2H); 4,59 (s, 2H); 4,50 (d, 1H); 4,37-4,34 (m, 2H); 4,23-4,09 (m, 4H); 3,84 (d, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,61 (s, 6H); 3,57-3,52 (m, 2H); 3,43-3,40 (m, 2H); 3,14-2,97 (m, 6H); 2,93-2,80 (m, 6H); 2,68-2,58 (m, 2H); 2,48-2,20 (m, 4H); 2,29 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 1,94 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para C₄₆H₄₄N₄O₁₀S: 844,3. Observado (M + H)⁺: 845,0

25

Ejemplo 57



Fr: 0,36 (1:1 de hexano/acetato de etilo)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,61 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,05 (d, 1H); 5,97 (d, 1H); 5,72 (s, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,55 (d, 1H); 4,50 (d, 1H); 4,33 (s, 1H); 4,19 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,85 (d, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,52 (d, 1H); 3,14-2,97 (m, 3H); 2,81-2,76 (m, 1H); 2,67-2,48 (m, 3H); 2,43-2,33 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,17-2,09 (m, 1H); 2,02 (s, 3H); 1,74-1,70 (m, 2H); 1,38-1,20 (m, 10H); 0,89 (t, 3H)

ESI-MS m/z: Calc. para: C₄₅H₅₂N₄O₁₀S.840,3. Observado (M + H)⁺: 841,1

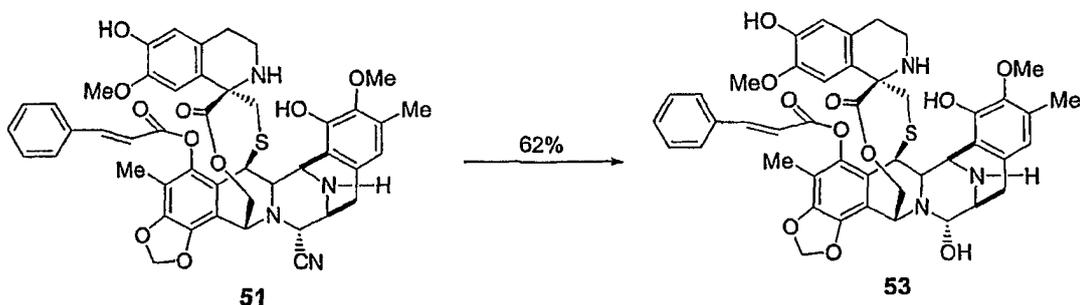
Procedimiento experimental general para la síntesis de los compuestos **53** y **54**. Interconversión del grupo nitrilo en el grupo hidroxilo.

40

A una solución de material de partida en 3:2 de CH₃CN/H₂O (0,015 M) se le añadió AgNO₃ (30 equiv.). Después de 24 h a 23 °C, la reacción se interrumpió con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de salmuera y NaHCO₃, se agitó durante 10 min, se diluyó y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El análisis por cromatografía (mezclas de CH₂Cl₂:MeOH) dio los compuestos puros **53** y **54**.

45

Ejemplo 58



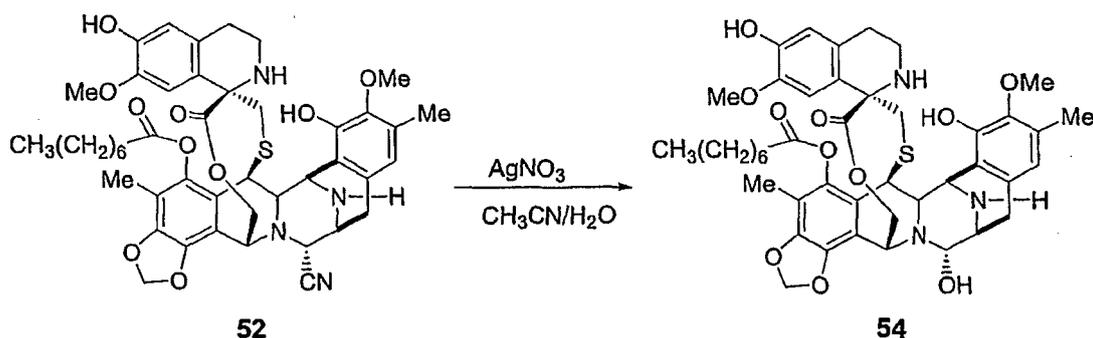
5 Fr: 0,46 (8:0,5 de CH₂Cl₂/MeOH)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (d, 1H); 7,59-7,54 (m, 4H); 7,51-7,44 (m, 6H); 6,60-6,43 (m, 8H); 6,05 (d, 2H); 5,97 (d, 2H); 5,14 (d, 2H); 4,87 (s, 2H); 4,54-4,37 (m, 4H); 4,06-4,02 (m, 2H); 3,74-3,60 (m, 4H); 3,64 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 3,48-3,43 (m, 2H); 3,18-3,01 (m, 6H); 2,91-2,83 (m, 6H); 2,70-2,58 (m, 2H); 2,49-2,22 (m, 4H); 2,29 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 1,93 (s, 3H).

10 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 145,7, 144,6, 144,5, 131,1, 129,4, 129,0, 128,9, 128,5, 127,1, 126,7, 125,0, 121,6, 117,3, 114,9, 114,2, 110,0, 101,9, 81,5, 68,4, 61,4, 60,6, 57,3, 56,2, 55,3, 51,4, 48,0,42,4, 40,0, 38,9, 37,3, 36,0, 33,0, 32,1, 32,0, 31,2, 30,5, 29,6, 29,1, 27,6, 27,3, 23,9, 23,2, 22,9, 20,0, 16,0, 14,4, 11,2, 9,8

ESI-MS m/z: Calc. para: C₄₅H₄₅N₃O₁₁S: 835,3. Observado (M + H)⁺: 836,0

15 Ejemplo 59



20 Fr: 0,31 (8:0,5 de CH₂Cl₂/MeOH)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ: 6,60 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,42 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,95 (d, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,83 (s, 1H); 4,52 (d, 1H); 4,45 (s, 1H); 4,40-4,36 (m, 1H); 4,06-3,99 (m, 2H); 3,76 (s, 1H); 3,63-3,60 (m, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,46 (d, 1H); 3,15-3,00 (m, 3H); 2,90-2,77 (m, 2H); 2,63-2,49 (m, 3H); 2,43-2,35 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,18-2,06 (m, 1H); 2,00 (s, 3H); 1,74-1,70 (m, 2H); 1,34-1,20 (m, 10H); 0,89 (t, 3H).

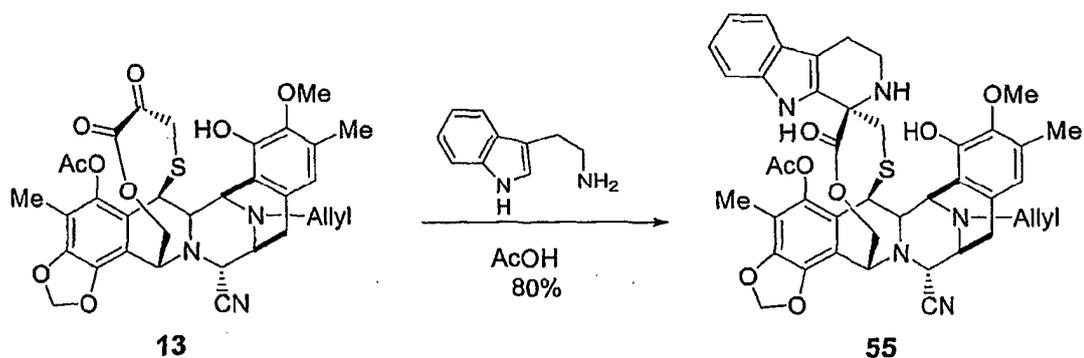
25 ESI-MS m/z: Calc. para: C₄₄H₅₃N₃O₁₁S: 831,3. Observado (M + H)⁺: 832,0

Procedimiento experimental general para la introducción del resto de triptamina, reacción de Pictet-Spengler; síntesis de los compuestos 55, 56, 57 y 58.

30 A una solución del compuesto 13 en ácido acético (0,5·10⁻⁴ M) en una atmósfera de argón a 23 °C se le añadió el reactivo de triptamina. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 23 °C (para los compuestos 57 y 58 una temperatura de reacción a 60 °C) y después el ácido acético se evaporó. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄. El análisis por cromatografía ultrarrápida (mezclas de hexano/acetato de etilo) dio compuestos puros.

35

Ejemplo 60

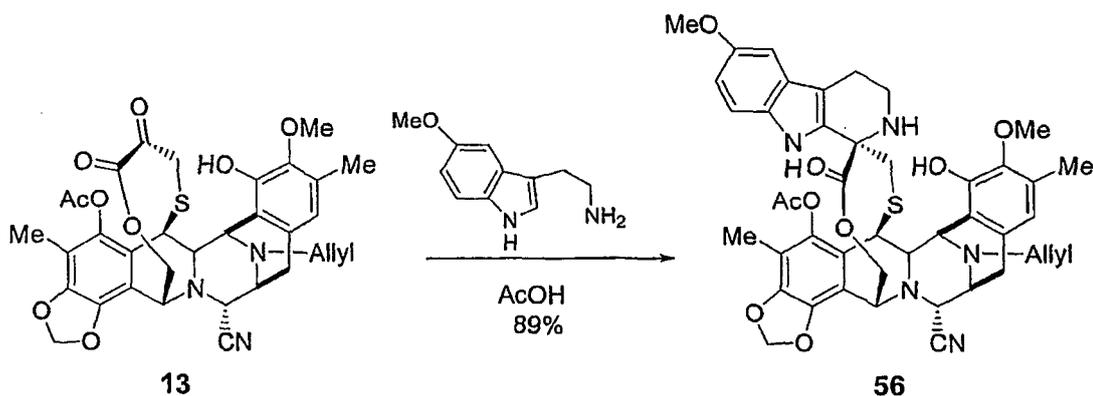


5 Fr: 0,45 (1:1 de hexano/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (s, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,09 (t, 1H); 7,00 (t, 1H); 6,66 (s, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 5,94-5,80 (m, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,15-5,07 (m, 3H); 4,56 (s, 1H); 4,37 (d, 1H); 4,33 (s, 1H); 4,23 (d, 1H); 4,19 (dd, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,55 (d, 1H); 3,44 (d, 1H); 3,17-2,80 (m, 6H); 2,71-2,52 (m, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,06 (s, 3H).

10 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$: 789,3. Observado $(\text{M} + \text{H})^+$: 790,0

Ejemplo 61

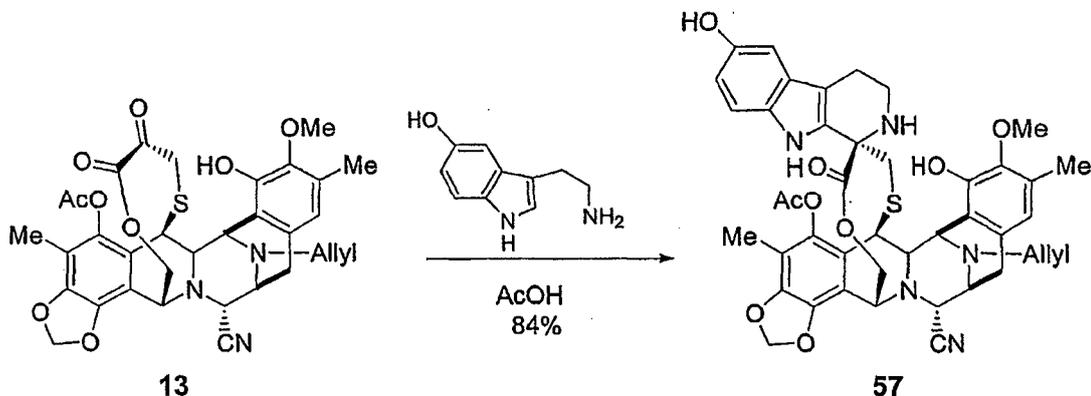


15 Fr: 0,18 (1:1 de Hex/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (s, 1H); 7,11 (d, 1H); 6,81 (d, 1H); 6,73 (dd, 1H); 6,66 (s, 1H); 6,19 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 5,92-5,83 (m, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,15-5,06 (m, 3H); 4,55 (s, 1H); 4,36 (d, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,22 (d, 1H); 4,18 (dd, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,54 (d, 1H); 3,44 (d, 1H); 3,16-3,03 (m, 2H); 2,96-2,78 (m, 4H); 2,65-2,50 (m, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

20 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$: 819,3. Observado $(\text{M} + \text{H})^+$: 820,5

Ejemplo 62



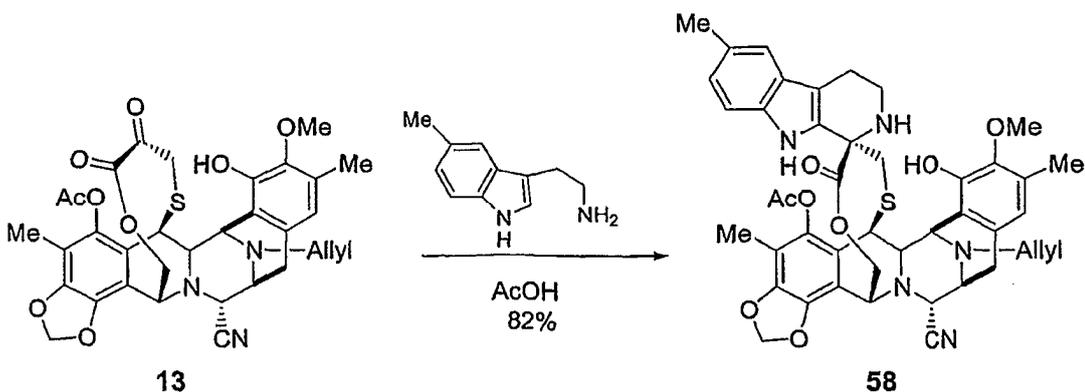
Fr: 0,10 (1:1 de Hex/acetato de etilo)

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (s, 1H); 6,88 (d, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,52 (dd, 1H); 6,10 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 5,94-5,81 (m, 1H); 5,82 (s, 1H); 5,14-5,03 (m, 3H); 4,53 (s, 1H); 4,35 (d, 1H); 4,29 (s, 1H); 4,20 (d, 1H); 4,17 (dd, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,53 (d, 1H); 3,41 (d, 1H); 3,09-3,01 (m, 2H); 2,91-2,72 (m, 5H); 2,56-2,51 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$: 805,3. Observado (M + H)⁺: 806,5

10

Ejemplo 63



15 Fr: 0,48 (1:1 de Hex/acetato de etilo)

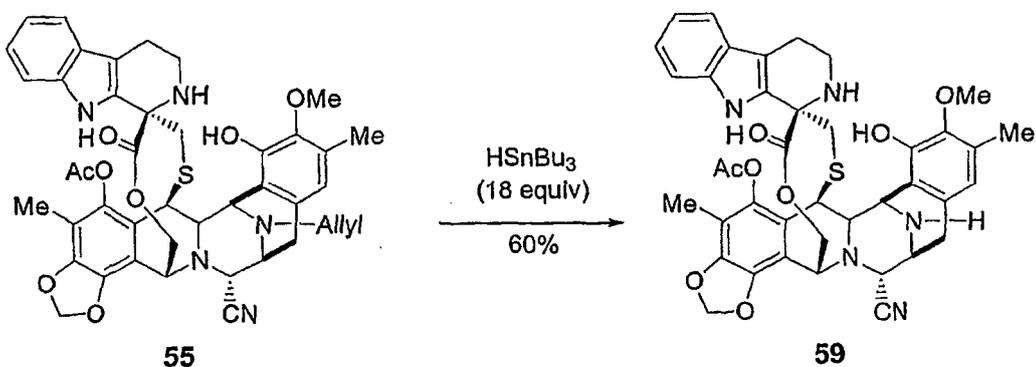
15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,66 (s, 1H); 7,14 (s, 1H); 7,13 (d, 1H); 6,91 (d, 1H); 6,66 (s, 1H); 6,21 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 5,92-5,81 (m, 1H); 5,80 (s, 1H); 5,15-5,06 (m, 3H); 4,55 (s, 1H); 4,37 (d, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,21 (d, 1H); 4,16 (d, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,54 (d, 1H); 3,43 (d, 1H); 3,17-3,03 (m, 2H); 2,96-2,77 (m, 5H); 2,68-2,42 (m, 4H); 2,37 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,06 (s, 3H).

20 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$: 803,3. Observado (M + H)⁺: 804,4

Síntesis de los compuestos 59, 60, 61 y 62 tras el procedimiento experimental general para reacciones de desalilación

Ejemplo 64

5



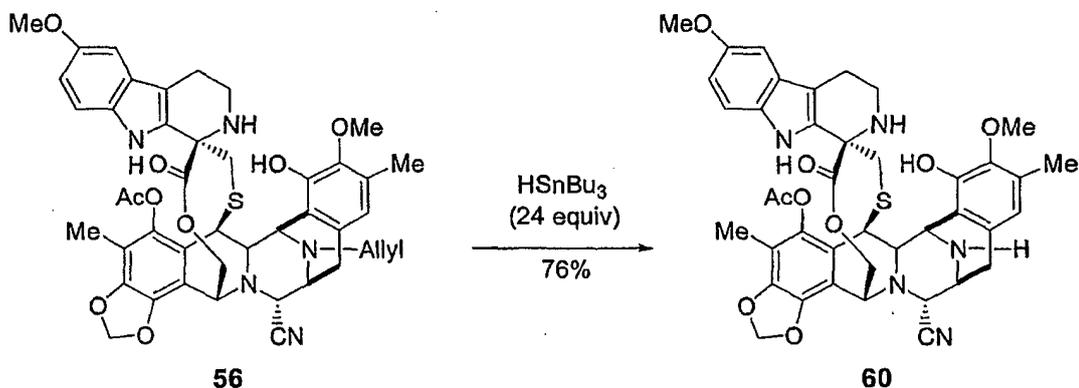
Fr: 0,21 (1:1 de Hex/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (s, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,09 (t, 1H); 7,00 (t, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,10 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,51 (d, 1H); 4,33 (s, 1H); 4,23 (d, 1H); 4,19 (dd, 1H); 3,84 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,45 (d, 1H); 3,25-2,79 (m, 6H); 2,71-2,53 (m, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,07 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$: 749,3. Observado ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 749,9

Ejemplo 65

15



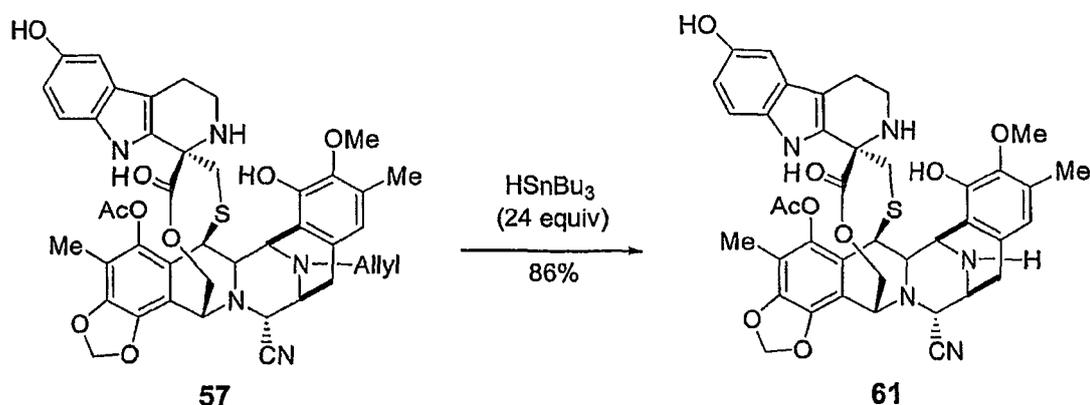
Fr: 0,15 (1:2 de Hex/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (s, 1H); 7,12 (d, 1H); 6,81 (d, 1H); 6,73 (dd, 1H); 6,67 (s, 1H); 6,20 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 5,08 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,49 (d, 1H); 4,31 (s, 1H); 4,31-4,16 (m, 2H); 3,83 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,44 (d, 1H); 3,24-3,11 (m, 2H); 3,03-2,94 (m, 1H); 2,83-2,80 (m, 1H); 2,65-2,50 (m, 4H); 2,36 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,06 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$: 779,3. Observado ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 780,0

25

Ejemplo 66



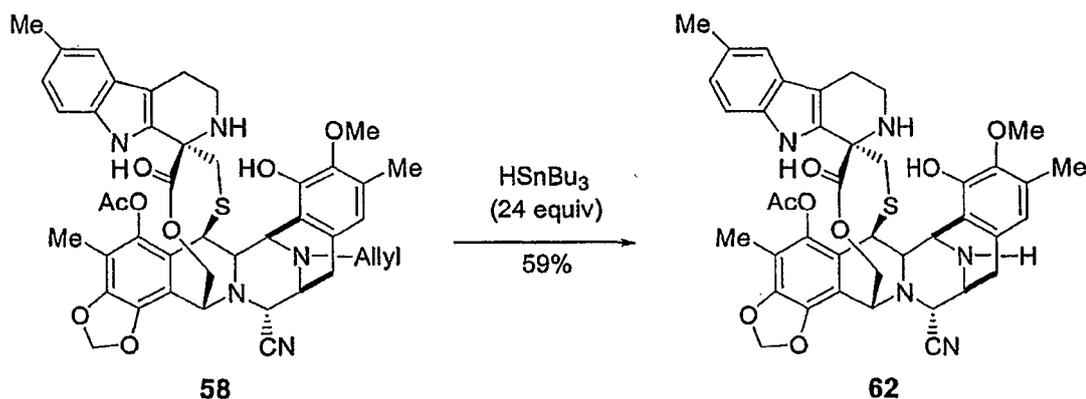
5 Fr: 0,10 (1:2 de Hex/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (s, 1H); 6,93 (d, 1H); 6,66 (s, 2H); 6,55 (dd, 1H); 6,15 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 5,06 (d, 1H); 4,53 (s, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,29 (s, 1H); 4,19 (d, 1H); 3,82 (d, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,42 (d, 1H); 3,22-2,96 (m, 5H); 2,76-2,73 (m, 2H); 2,57-2,43 (m, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,04 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$: 765,3. Observado ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 766,4

10

Ejemplo 67



15 Fr: 0,35 (1:2 de Hex/acetato de etilo)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,63 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,91 (d, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,09 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,50 (d, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,22 (d, 1H); 4,18 (dd, 1H); 3,83 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,44 (d, 1H); 3,25-3,10 (m, 3H); 3,03-2,94 (m, 1H); 2,83-2,77 (m, 1H); 2,66-2,51 (m, 4H); 2,37 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,07 (s, 3H).

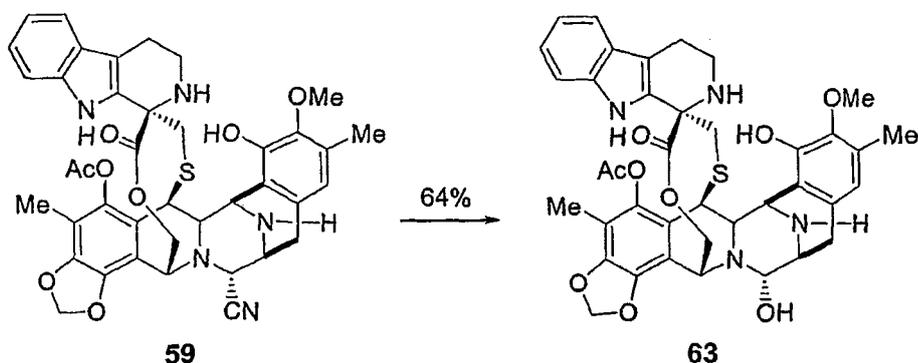
20 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$: 763,3. Observado ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 764,0

Procedimiento experimental general para la síntesis de los compuestos 63, 64, 65, 66 y 67. Interconversión del grupo nitrilo y el grupo hidroxilo.

25 A una solución de material de partida en 3:2 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,015 M) se le añadió AgNO_3 (30 equiv.). Después de 24 h a 23 °C, la reacción se interrumpió con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de salmuera y NaHCO_3 , se agitó durante 10 min, se diluyó y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El análisis por cromatografía (mezclas de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$) dio los compuestos puros 63, 64, 65, 66 y 67.

30

Ejemplo 68



5 Fr: 0,13 (16:1 de CH₂Cl₂/MeOH)

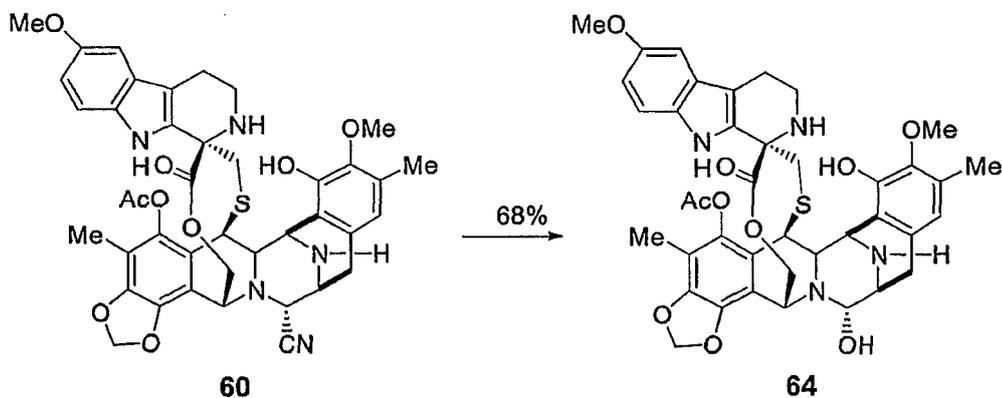
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (s, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,09 (t, 1H); 7,00 (t, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,21 (d, 1H); 6,00 (d, 1H); 5,21 (d, 1H); 4,85 (s, 1H); 4,53-4,38 (m, 3H); 4,13-4,08 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,64-3,57 (m, 3H); 3,17-3,08 (m, 2H); 2,91-2,82 (m, 2H); 2,69-2,54 (m, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,08 (s, 3H).

10 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171,7, 146,0, 145,7, 142,8, 141,4, 140,9, 135,7, 132,0, 131,1, 129,5, 127,1, 125,0, 124,6, 122,1, 121,8, 121,5, 119,4, 118,6, 115,7, 111,2, 110,4, 102,0, 81,7, 62,6, 62,1, 60,6, 57,2, 56,1, 51,4, 48,1, 42,6, 40,0, 39,4, 29,9, 27,4, 21,8, 20,8, 16,0, 9,9

ESI-MS m/z: Calc. para C₃₉H₄₀N₄O₉S: 740,3. Observado (M - H₂O + H)⁺: 723,0

Ejemplo 69

15



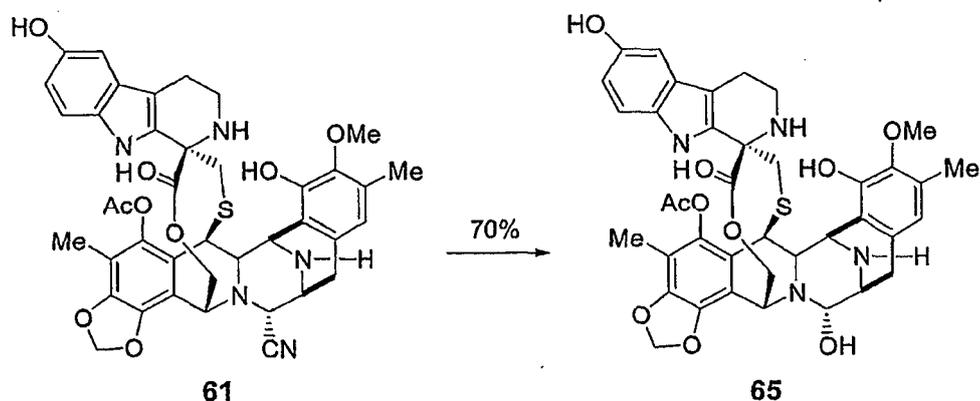
Fr: 0,36 (8:1 de CH₂Cl₂/MeOH)

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (s, 1H); 7,12 (d, 1H); 6,81 (d, 1H); 6,74 (dd, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,19 (s, 1H); 6,00 (dd, 1H); 5,20 (d, 1H); 4,84 (s, 1H); 4,53-4,37 (m, 3H); 4,12-4,07 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,60-3,53 (m, 3H); 3,18-3,11 (m, 2H); 2,90-2,79 (m, 2H); 2,66-2,49 (m, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171,7; 168,9; 154,0; 146,1; 145,7; 142,9; 141,4; 140,9; 134,0; 131,9; 130,9; 129,6; 129,3; 127,4; 124,5; 121,8; 121,5; 115,7; 113,1; 111,9; 110,1; 102,1; 100,6; 81,7; 62,6; 62,0; 60,6; 57,1; 56,1; 51,4; 48,0; 42,6; 40,1; 39,4; 29,9; 27,4; 21,8; 20,8; 16,0; 9,9.

25 ESI-MS m/z: Calc. para C₄₀H₄₂N₄O₁₀S: 770,3. Observado (M - H₂O + H)⁺: 753,2

Ejemplo 70



5 Fr: 0,15 (8:1 de CH₂Cl₂/MeOH)

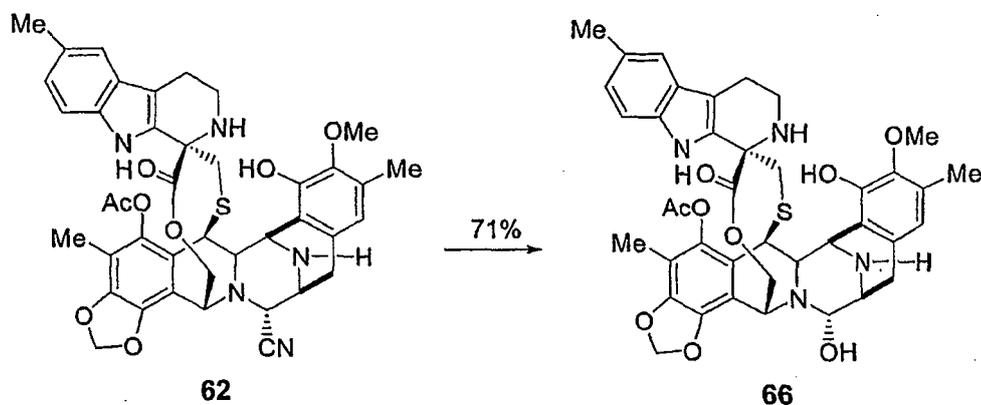
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (s, 1H); 7,03 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 6,68 (t, 1H); 7,00 (t, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,61 (dd, 1H); 6,18 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 5,20 (d, 1H); 4,84 (s, 1H); 4,52-4,36 (m, 3H); 4,12-4,09 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,60-3,48 (m, 3H); 3,16-3,10 (m, 3H); 2,91-2,77 (m, 2H); 2,57-2,43 (m, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

10 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171,7; 169,2; 149,6; 146,1; 142,8; 141,3; 141,0; 132,1; 132,0; 131,1; 131,0; 129,6; 129,0; 127,7; 124,6; 121,8; 121,5; 115,7; 113,1; 111,7; 109,8; 103,4; 102,1; 81,7; 68,3; 62,0; 60,6; 57,1; 56,1; 51,4; 48,0; 42,5; 40,0; 39,2; 32,1; 27,4; 20,8; 16,0; 9,9.

ESI-MS m/z: Calc. para C₃₉H₄₀N₄O₁₀S: 756,3. Observado (M -H₂O + H)⁺: 739,0

Ejemplo 71

15



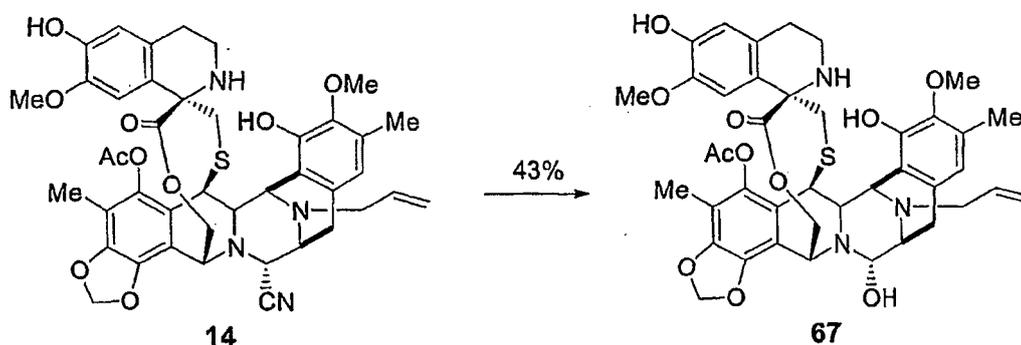
Fr: 0,47 (8:1 de CH₂Cl₂/MeOH)

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (s, 1H); 7,14 (s, 1H); 7,13 (d, 1H); 6,91 (d, 1H); 6,66 (s, 1H); 6,20 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 5,19 (d, 1H); 4,85 (s, 1H); 4,54-4,40 (m, 3H); 4,12-4,08 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,62 (d, 2H); 3,54 (m, 1H); 3,17-3,08 (m, 2H); 2,90-2,78 (m, 2H); 2,64-2,47 (m, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,06 (s, 3H).

25 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171,7; 168,9; 146,2; 145,7; 142,9; 141,4; 140,9; 134,1; 132,4; 132,3; 131,2; 129,6; 128,6; 127,3; 123,7; 121,7; 121,4; 118,4; 115,7; 113,1; 110,8; 109,9; 102,1; 81,6; 62,0; 60,6; 56,1; 51,4; 48,0; 42,5; 39,4; 32,1; 29,2; 28,1; 27,3; 21,8; 20,8; 16,0; 13,8; 9,9.

ESI-MS m/z: Calc. para C₄₀H₄₂N₄O₉S: 754,3. Observado (M -H₂O + H)⁺: 737,3

Ejemplo 72

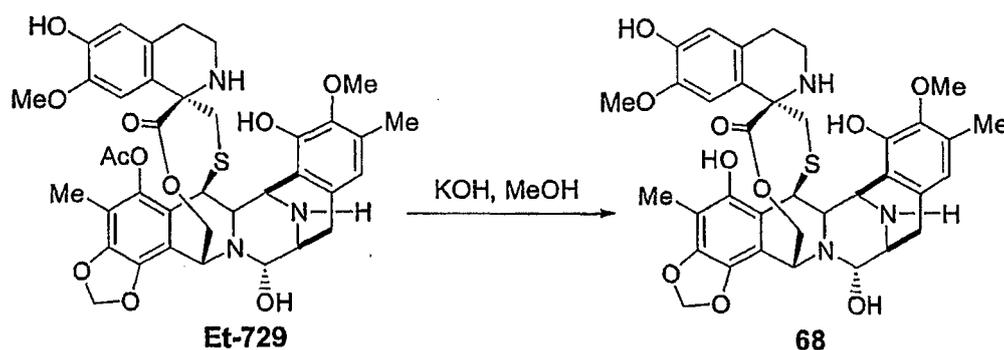


5 Fr: 0,26 (30:1 de CH₂Cl₂/MeOH)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,62 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,14 (d, 2H), 5,05 (s a, 1H), 4,99 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,49 (s a, 1H), 4,28 (s a, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (m, 4H), 2,03 (s, 3H)

10 ESI-MS m/z: Calc. para C₄₁H₄₅N₃O₁₁S: 787,8. Observado (M -H₂O + H)⁺: 770,4

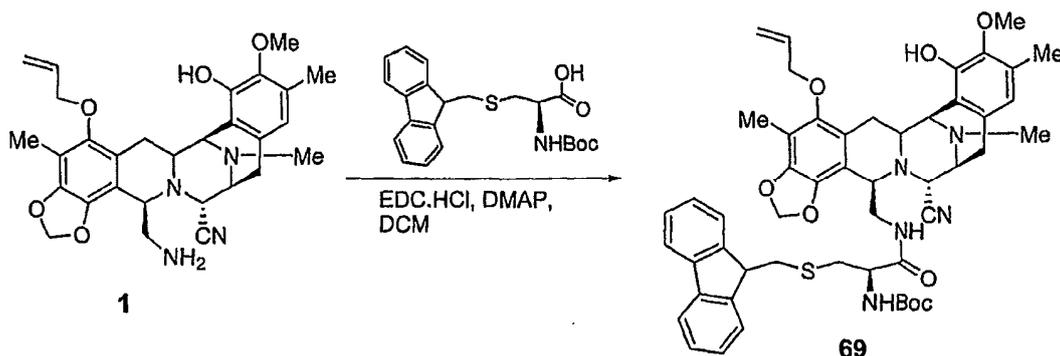
Ejemplo 73



15 Una solución de **Et-729** (19,9 mg, 0,03 mmol) en una solución metanólica de KOH (5,21 ml, 0,95 mmol, 0,1817 M) se agitó en una atmósfera de argón a 23 °C. Después de 1 h, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El análisis por cromatografía dio un compuesto puro.
Fr: 0,18 (10:1 de CH₂Cl₂/MeOH)

20 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 6,61 (s, 1H); 6,39 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 6,03 (s, 1H); 5,88 (s, 1H); 5,45-5,44 (m, 1H); 5,13 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,71-6,67 (m, 2H); 4,30 (d, 1H); 4,08 (dd, 1H); 3,92 (d, 1H); 3,79 (d, 1H); 3,73 (s, 3H), 3,55 (s, 3H); 3,18-3,05 (m, 3H); 2,83-2,79 (m, 1H); 2,70-2,56 (m, 1H); 2,38 (d, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,20 (d, 1H); 2,14 (s, 3H).
ESI-MS m/z: Calc. para C₃₆H₃₉N₃O₁₀S: 705,2. Observado (M -H₂O + H)⁺: 688,4

Ejemplo 74



A una solución del intermedio **1** (1,17 g, 2,26 mmol) y el derivado de cisteína (0,9 g, 2,26 mmol) en diclorometano anhidro (45 ml, 0,05 M) se le añadieron a 23 °C en una atmósfera de argón EDC.HCl (0,87 g, 4,52 mmol) y DMAP (0,55 g, 4,52 mmol). La mezcla de reacción se dejó a 23 °C en una atmósfera de argón durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de diclorometano/metanol en gradiente de 100:0 a 80:1) para proporcionar el intermedio **69** (1,43 g, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo.

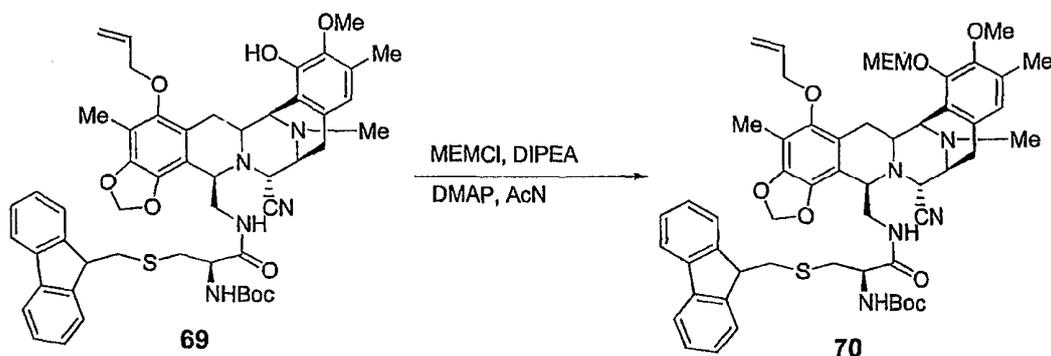
Fr: 0,5 (60:1 de diclorometano/MeOH)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,63 (d, 2H), 7,47 (dd, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,91 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,30 (dd, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,06-3,91 (m, 4H), 3,78 (dd, 1H), 3,69 (t ancho, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (d, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,07 (m, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,44 (m, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 169,95, 154,83, 148,77, 146,74, 145,06, 144,19, 142,48, 141,30, 141,22, 138,49, 134,24, 131,47, 128,76, 127,46, 127,33, 126,98, 126,76, 124,36, 124,09, 121,29, 121,08, 119,82, 119,62, 118,03, 116,76, 116,41, 112,89, 112,44, 101,03, 79,65, 73,46, 60,38, 58,76, 57,85, 56,21, 55,27, 51,76, 46,66, 41,49, 38,59, 34,48, 33,85, 31,55, 28,37, 26,41, 24,29, 22,61, 15,51, 14,08, 9,53.

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{51}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$: 899,4. Observado $(\text{M}+\text{H})^+$: 900,4.

20 Ejemplo 75



A una solución del intermedio **69** (1,37 g, 1,52 mmol) en acetonitrilo anhidro (8 ml, 0,19 M) se le añadieron a 0 °C en una atmósfera de argón DIPEA (5,31 ml, 30,4 mmol), MEMCI (2,59 ml, 22,8 mmol) y DMAP (18,63 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se dejó a 23 °C en una atmósfera de argón durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente de 2:3 de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el intermedio **70** (1,38 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se aisló otra fracción con 130 mg después de la columna en forma de una mezcla de material de partida y el compuesto **70** en una relación 2:1.

Fr: 0,48 (2:3 de acetato de etilo/hexano)

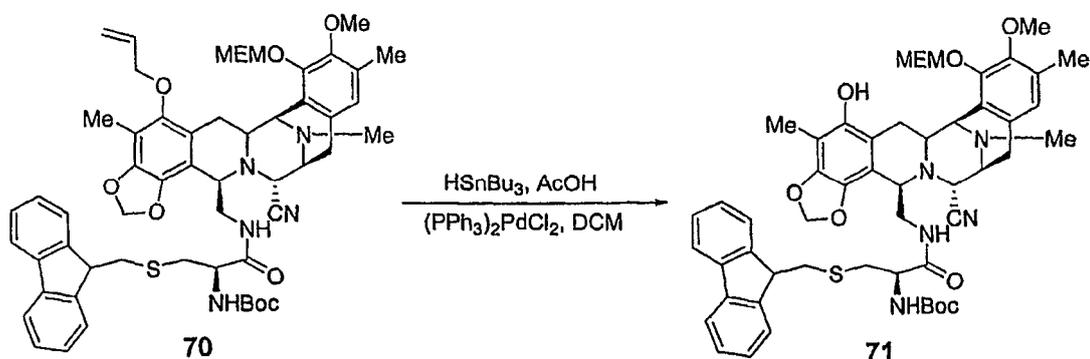
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,62 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,95-5,86 (m, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,66 (d ancho, 1H), 5,31 (dd, 1H), 5,21 (dd, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,06-3,92 (m, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (dd, 1H), 3,04 (m, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (m, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 170,19, 155,14, 148,96, 148,83, 148,31, 145,37, 145,23, 144,43, 141,61, 141,55, 138,70, 134,42, 131,13, 131,02, 127,76, 127,59, 127,23, 127,127,01, 125,58, 124,58, 124,27, 123,93, 121,42, 120,09, 119,88, 118,29, 116,82, 113,03, 112,68, 101,31, 98,34, 95,88, 92,55, 79,97, 73,50, 71,98, 71,88, 69,54, 67,68, 67,01, 59,73, 59,27, 58,94, 58,27, 56,86, 56,35, 55,52, 51,90, 46,95, 41,63, 38,37, 34,87, 33,67, 28,65, 26,70, 24,47, 15,83, 9,73.

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{55}\text{H}_{65}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 987,4. Observado $(\text{M}+1)^+$: 988,6.

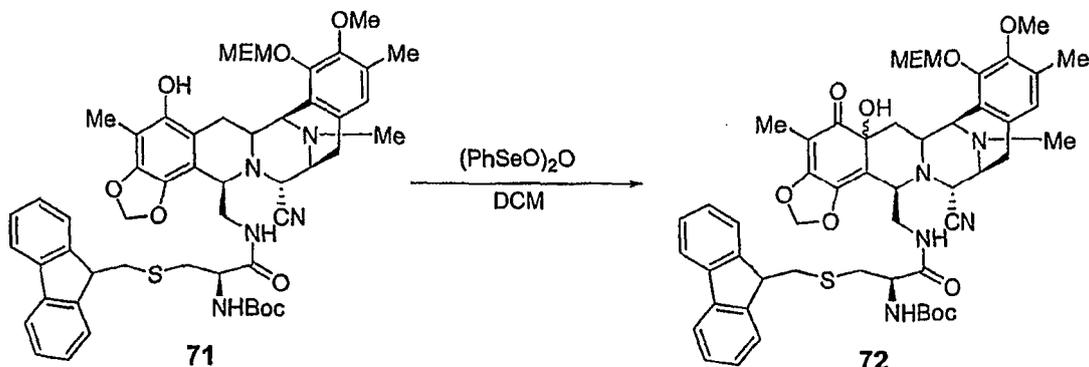
45

Ejemplo 76



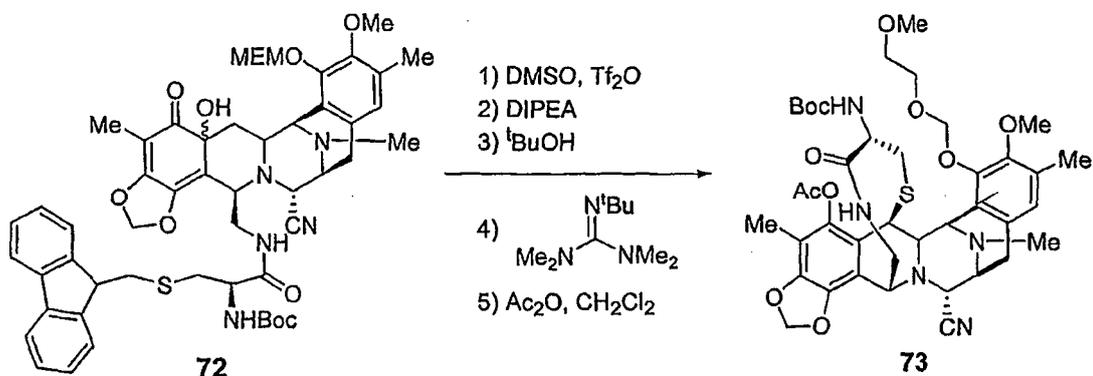
- 5 A una solución del intermedio **70** (1,38 g, 1,39 mmol) en diclorometano anhidro (36 ml, 0,04 M) se le añadieron a 23 °C en una atmósfera de argón, $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (0,11 g, 8 % en peso), ácido acético (0,39 ml, 6,98 mmol) y hidruro de tributilestaño (1,31 ml, 4,88 mmol). La mezcla de reacción se dejó a 23 °C en una atmósfera de argón durante 30 minutos, se diluyó con hexano y se vertió sobre una columna (mezclas de eluyentes de acetato de etilo/hexano en gradiente de 0:100 a 3:2) para proporcionar el intermedio **71** (1,16 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 Fr: 0,28 (1:1 de acetato de etilo/hexano)
 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,69 (t, 2H), 7,54 (t, 2H), 7,39-7,23 (m 4H), 6,61 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,39 (t, 2H), 5,21 (d, 1H), 4,11 (m, 3H), 4,01 (m, 1H), 3,92 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,37 (m, 3H), 3,26-3,12 (m, 4H), 2,90 (d, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,73 (dd, 1H), 1,39 (s, 9H).
- 15 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{52}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 947,4. Observado $(\text{M}+1)^+$: 948,8.

Ejemplo 77



- 20 A una solución del compuesto **71** (39 mg, 0,041 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1,2 ml, 0,03 M) se le añadió a -10 °C en una atmósfera de argón una solución de anhídrido benceneselenínico (21,14 mg, 0,041 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C en una atmósfera de argón durante 30 minutos. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se interrumpió con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el compuesto **72** (33 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido y una mezcla de isómeros en una relación 1,3:1 por $^1\text{H RMN}$.
- 25 Fr: 0,21 y 0,11 (2:1 de acetato de etilo/hexano)
 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,74 (d, 4H), 7,70-7,62 (m, 4H), 7,39 (t, 4H), 7,31 (t, 4H), 6,72 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,38 (d ancho, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,12 (d, 2H), 5,04 (d, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,03 (m, 4H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 5H), 3,55 (m, 6H), 3,52 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 3,12 (m, 3H), 2,81 (m, 6H), 2,44 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,14-2,10 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).
- 35 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{52}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}$: 963,4. Observado $(\text{M}+1)^+$: 964,9.

Ejemplo 78



- 5 El matraz de reacción se llameó dos veces, se purgó al vacío/con argón varias veces y se mantuvo en una atmósfera de argón durante la reacción. A una solución de DMSO (220,8 μl) en CH₂Cl₂ anhidro (20,7 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifílico (104,7 μl) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos, después se añadió una solución de **72** (300 mg, 0,31 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10,4 ml) a -78 °C mediante una cánula. Durante la adición, la temperatura se mantuvo a -78 °C en ambos matraces. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 35 minutos. Después de este tiempo, se añadió gota a gota ^tPr₂NEt (812,9 μl) y la mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 45 minutos. Después, se añadieron gota a gota ^tBuOH (293,4 μl) y guanidina (534,9 μl) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 40 minutos. Después de este tiempo, se añadió gota a gota anhídrido acético (441,1 μl) y la mezcla de reacción se mantuvo a 23 °C durante 1 hora más. Después, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NH₄Cl, NaHCO₃ y NaCl. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron.

El residuo se purificó por una cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de acetato de etilo/hexano en gradiente de 1:4 a 1:1) para proporcionar **73** (160 mg, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

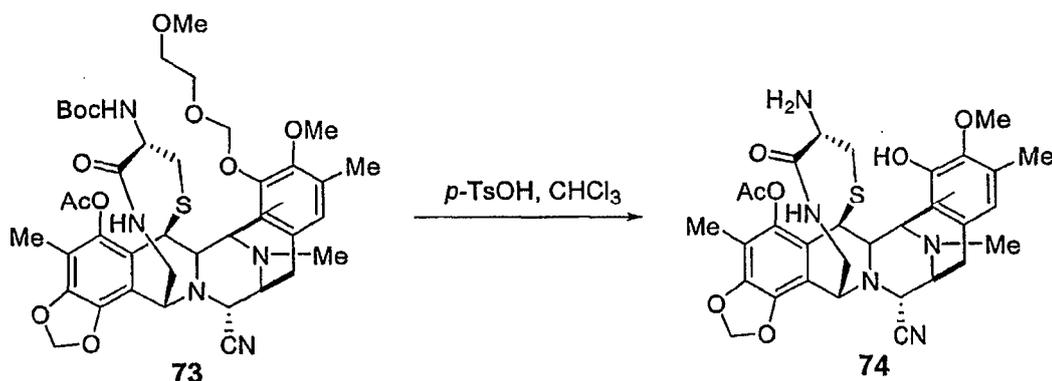
Fr: 0,13 (1:1 de acetato de etilo/hexano)

- 20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,76 (s, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,48 (s ancho, 1H), 4,36 (d ancho, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,95-3,82 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,56 (d ancho, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

ESI-MS m/z: Calc. para C₄₀H₅₁N₅O₁₁S: 809,3. Observado (M+1)⁺: 810,2

25

Ejemplo 79

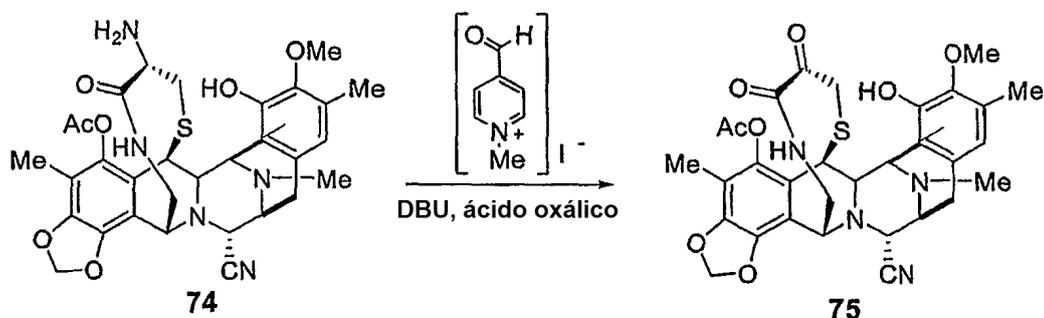


- 30 A una solución del intermedio **73** (169 mg, 0,21 mmol) en CHCl₃ (11 ml, 0,02 M) se le añadió a 23 °C *p*-TsOH (243 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se dejó a 23 °C y en una atmósfera de argón durante 14 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de cloruro de metileno/alcohol metílico en gradiente de 100:0 a 9:1) para proporcionar el intermedio **74** (123 mg, 95 %) en forma de un sólido de color naranja.

Fr: 0,17 (95:5 de cloruro de metileno/alcohol metílico)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,81 (s ancho, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,43 (s ancho, 1H), 4,27 (d, 2H), 4,17 (s, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,00 (dd, 2H), 2,65 (d, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,80 (d, 1H).
ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$: 621,2. Observado ($\text{M}+1$) $^+$: 622,2

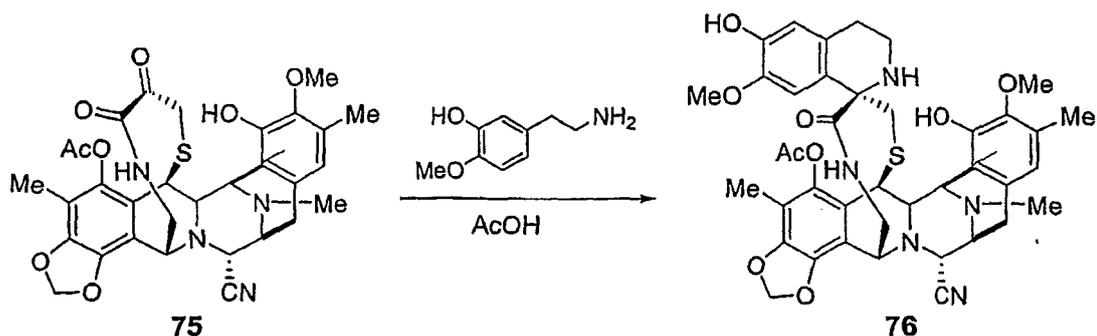
5

Ejemplo 80

10 A una solución de la sal piridinio (285 mg, 1,14 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió a 23 °C una solución del intermedio 74 (71 mg, 0,114 mmol) en diclorometano (6 ml, 0,01 M, concentración final). La mezcla de reacción se dejó a 23 °C y en una atmósfera de argón durante 4 horas y 15 minutos, después se añadió DBU (0,17 ml, 1,14 mmol) y la solución se agitó a 23 °C y en una atmósfera de argón durante 15 minutos. Después de este tiempo, se añadió una solución saturada de ácido oxálico (11 ml), y la mezcla de reacción se dejó a 23 °C en una atmósfera de argón durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con Et_2O y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH = 5. La fase acuosa se extrajo con Et_2O (x 4), se basificó adicionalmente con más bicarbonato sódico y se extrajo con más Et_2O (x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyentes de cloruro de metileno/alcohol metílico en gradiente de 100:0 a 20: 1) para proporcionar el intermedio 75 (38 mg, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo.
Fr: 0,7 y 0,5 (8:1 de cloruro de metileno/alcohol metílico)

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (isómero principal) 6,49 (s, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,37-4,23 (m, 3H), 4,05 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (d, 1H), 3,40 (d ancho, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,66 (dd, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).
20 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 620,2. Observado ($\text{M}+1$) $^+$: 621,1

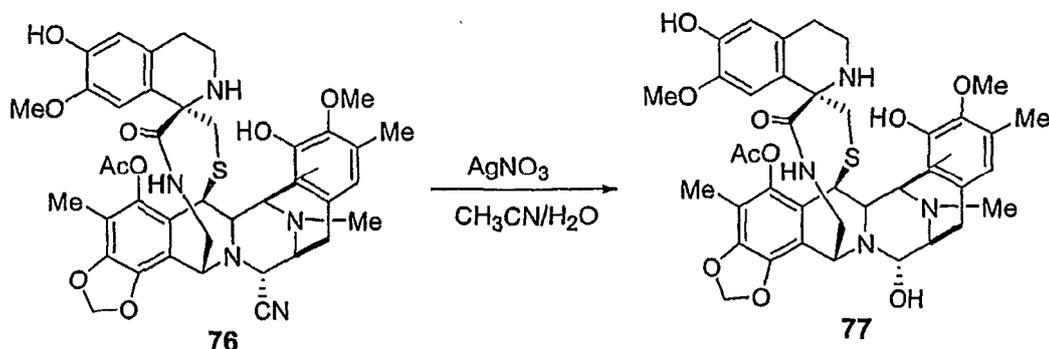
25

Ejemplo 81

30 A una solución del intermedio 75 (23 mg, 0,037 mmol) en ácido acético (1,3 ml) se le añadió después de 1 hora un derivado de dopamina (25 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se dejó a 23 °C y en una atmósfera de argón durante 50 horas. El disolvente de la reacción se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de eluyente de CH_2Cl_2 /acetato de etilo en gradiente de 100:0 a 1:2) para proporcionar el intermedio 76 (18 mg, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido y una mezcla de isómeros.
Fr. 0,26 (1:3 de CH_2Cl_2 /acetato de etilo)

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,54 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,60-4,16 (m, 7H), 4,04 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (d, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,07-2,84 (m, 5H), 2,70 (d, 2H), 2,61-2,47 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,66 (m, 2H).
40 ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$: 769,3. Observado ($\text{M}+1$) $^+$: 770,0.

Ejemplo 82



5 A una solución del intermedio **76** (7 mg, 0,009 mmol) en acetonitrilo (0,6 ml) se le añadieron a 23 °C agua (0,4 ml, 0,015 M, concentración final) y AgNO_3 (46 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se dejó en una atmósfera de argón a 23 °C durante 31 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y una solución saturada de bicarbonato sódico y se añadió una solución saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente de diclorometano/acetato de etilo en gradiente de 1/9 al 100 % en acetato de etilo) para proporcionar el producto final **77** (4 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 Fr: 0,17 (1:9 de diclorometano/acetato de etilo)

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,54 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,03 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,41 (s ancho, 1H), 4,65 (s ancho, 1H), 4,40-4,29 (m, 3H), 4,16 (d, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,66 (d, 1H), 2,51 (d, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 760,3. Observado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1$) $^+$: 743,0.

BIOENSAYOS PARA EXPLORACIÓN ANTITUMORAL

20 La finalidad de estos ensayos es interrumpir el crecimiento de un cultivo de células tumorales "in vitro" mediante una exhibición continuada de las células a la muestra a ensayar.

LÍNEAS CELULARES

Nombre	N° ATCC	Especie	Tejido	Características
P-388	CCL-46	ratón	fluido ascítico	neoplasia linfoide
K-562	CCL-243	humana	leucemia	eritroleucemia (efusión pleural)
A-549	CCL-185	humana	pulmón	carcinoma pulmonar "NSCL"
SK-MEL-28	HTB-72	humana	melanoma	melanoma maligno
HT-29	HTB-38	humana	colon	adenocarcinoma de colon
LoVo	CCL-229	humana	colon	adenocarcinoma de colon
LoVo-Dox		humana	colon	adenocarcinoma de colon (MDR)
SW620	CCL-228	humana	colon	adenocarcinoma de colon (metástasis al ganglio linfático)
DU-145	HTB-81	humana	próstata	carcinoma de próstata, sin receptores de andrógenos
LNCaP	CRL-1740	humana	próstata	adenocarcinoma de próstata, con receptores de andrógenos
SK-BR-3	HTB-30	humana	mama	adenocarcinoma de mama, Her2/neu+, (efusión pleural)
MCF-7	HTB-22	humana	mama	adenocarcinoma de mama, (efusión pleural)
MDA-MB-231	HTB-26	humana	mama	adenocarcinoma de mama, Her2/neu+, (efusión pleural)
IGROV-1		humana	ovario	adenocarcinoma de ovario
IGROV-ET		humana	ovario	adenocarcinoma de ovario, caracterizado como células ET-743 resistentes
SK-OV-3	HTB-77	humana	ovario	adenocarcinoma de ovario (ascitis maligna)
OVCAR-3	HTB-161	humana	ovario	adenocarcinoma de ovario
HeLa	CCL-2	humana	cuello del útero	carcinoma epiteloides del cuello del útero
HeLa-APL	CCL-3	humana	cuello del útero	carcinoma epiteloides del cuello del útero, caracterizado como células aplidina resistentes
A-498	HTB-44	humana	riñón	carcinoma renal

PANC-1	CRL-1469	humana	páncreas	carcinoma epiteloides pancreático
HMEC1		humana	endotelio	

1º.- Inhibición del crecimiento celular por recuento de células.

Esta forma del ensayo emplea placas de 24 pocillos de 16 mm de diámetro (Bergeron, 1984; Schroeder, 1981). Las líneas de células tumorales empleadas son: **P-388** (ATCC CCL 46), cultivo en suspensión de una neoplasia linfóide de un ratón DBA/2; **A-549** (ATCC CCL 185), cultivo en monocapa de un carcinoma pulmonar humano; **HT-29** (ATCC HTB-38), cultivo en monocapa de un carcinoma de colon humano; **MEL-28** (ATCC HTB-72), cultivo en monocapa de un melanoma humano y **DU-145** (ATCC HTB-81), cultivo en monocapa de un carcinoma de próstata humano.

Las células se mantuvieron en fase logarítmica de crecimiento en medio esencial mínimo de Eagle, con sales equilibradas de Earle, con aminoácidos no esenciales, con L-Glutamina 2,0 mM, sin bicarbonato sódico (EMEM/nea), suplementado con suero de ternera fetal (FCS) al 10 %, bicarbonato sódico 10^{-2} M y 0,1 U/l de penicilina G + 0,1 g/l de sulfato de estreptomina. Para los experimentos, las células se recogen de cultivos subconfluentes usando tripsina y se re-suspenden en medio reciente antes de la siembra en placa.

Se sembraron células **P-388** en pocillos de 16 mm de diámetro a 1×10^4 células por pocillo en alícuotas de 1 ml de EMEM FCS al 5 % que contenía diferentes concentraciones de la muestra a ensayar. Se sembró una serie diferente de cultivos sin fármaco como control de crecimiento, para asegurar que las células permanecían en fase exponencial de crecimiento. Todas las determinaciones se realizan por duplicado. Después de tres días de incubación a 37°C, CO₂ al 5 % en una atmósfera húmeda al 98 %, se determinó una CI50 aproximada comparando el crecimiento en pocillos con fármaco con el crecimiento en pocillo de control.

Se sembraron células **A-549**, **HT-29**, **MEL-28** y **DU-145** en pocillos de 16 mm de diámetro a 1×10^4 células por pocillo en alícuotas de 1 ml de EMEM FCS al 5 % que contenía diferentes concentraciones de la muestra a ensayar. Se sembró una serie diferente de cultivos sin fármaco como control de crecimiento, para asegurar que las células permanecían en fase exponencial de crecimiento. Todas las determinaciones se realizan por duplicado. Después de tres días de incubación a 37°C, CO₂ al 5 % en una atmósfera húmeda al 98 % las células se tiñeron con cristal violeta al 0,1 %. Se determinó una CI50 aproximada comparando el crecimiento en pocillos con fármaco con el crecimiento en pocillos de control.

Para cuantificar la actividad, después del tiempo de incubación, las células se trataron con tripsina y se contaron en un contador Coulter ZM. Todos los recuentos (células netas por pocillo), representan el promedio de pocillos duplicados. % G, porcentaje de crecimiento relativo a cultivos sin fármaco. Los resultados de estos ensayos se usan para generar curvas de respuesta a dosis a partir de las cuales se determinan valores de CI50 más precisos (concentración de muestra que produce una inhibición del crecimiento celular del 50 %).

Los resultados obtenidos pueden predecir la utilidad de un cierto fármaco como tratamiento potencial contra el cáncer. Para esta técnica, se seleccionan los compuestos que muestran valores de CI50 más pequeños de 1 g/ml para continuar con estudios adicionales. Los datos de CI50 permiten predecir no solamente si un fármaco podría ser citostático, sino también si podría tener potencial en términos de reducción del tumor.

2º.- Inhibición del crecimiento celular por ensayo colorimétrico.

Se ha adaptado un tipo de ensayo colorimétrico, usando la reacción de sulforrodamina B (SRB) para una medición cuantitativa del crecimiento celular y viabilidad [siguiendo la técnica descrita por Philip Skehan, et al. (1990), New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer drug screening, J. Natl. Cancer Inst., 82:1107-1112].

Esta forma del ensayo emplea microplacas de cultivo celular de 96 pocillos de 9 mm de diámetro (Faircloth, 1988; Mosmann, 1983). La mayoría de las líneas celulares se obtienen de la American Type Culture Collection (ATCC) derivadas de diferentes tipos de cáncer humano.

Las células se mantienen en RPMI 1640 FBS al 10%, suplementado con 0,1 g/l de penicilina y 0,1 g/l de sulfato de estreptomina y después se incuban a 37°C, CO₂ al 5 % y humedad del 98 %. Para los experimentos, las células se recogieron de cultivos subconfluentes usando tripsina y se re-suspendieron en medio reciente antes de la siembra en placa.

Las células se siembran en placas de microtitulación de 96 pocillos, a 5×10^3 células por pocillo en alícuotas de 195 µl de medio, y se les permite adherirse a la superficie de la placa creciendo en medio sin fármaco durante 18 horas. Después de ello, se añaden las muestras en alícuotas de 5 µl en un intervalo de 10^{-8} a 10^{-1} µg/ml, disueltas en DMSO/EtOH/PBS (0,5:0,5:99). Después de 48 horas de exposición, se mide el efecto antitumoral mediante la metodología SRB: las células se fijan añadiendo 50 µl de ácido tricloroacético (TCA) al 50 % (p/vol) frío e incubando durante 60 minutos a 4°C. Las placas se lavan con agua desionizada y se secan. Se añaden cien µl de solución SRB (0,4 % p/vol en ácido acético al 1 %) a cada pocillo de microtitulación y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se retira el SRB no unido lavando con ácido acético al 1 %. Las placas se secan al aire y se

solubiliza la tinción unida con tampón Tris. Se leen las densidades ópticas en un lector de placa espectrofotométrico automatizado a una única longitud de onda de 490 nm.

- 5 Se calculan los valores para la media +/- DT de los datos a partir de pocillos triplicados. Pueden calcularse algunos parámetros para las respuestas celulares: GI = inhibición del crecimiento, TGI = inhibición total del crecimiento (efecto citostático) y LC = eliminación celular (efecto citotóxico).

- 10 Los resultados obtenidos pueden predecir la utilidad de un cierto fármaco como tratamiento potencial contra el cáncer. Para esta técnica, se seleccionan compuestos que muestran valores de GI₅₀ más pequeños de 10 µg/ml para continuar con estudios adicionales. Los datos de GI₅₀ permiten predecir no solamente si un fármaco podría ser citostático, sino también si podría tener potencial en términos de reducción del tumor.

Datos de actividad (Molar)

CI ₅₀	16	19
p388	1,63E-08	7,53E-10
a549	1,63E-08	7,53E-10
ht29	1,63E-08	7,53E-10
me128	1,63E-08	7,53E-10
du145		7,53E-10

15

		1	2	3	4	5	6
A549	GI ₅₀	1,53E-06	6,33E-07	4,18E-06	2,36E-06	7,21E-07	6,65E-06
	TGI	6,07E-06	1,39E-06	1,30E-05	8,27E-06	2,40E-06	1,26E-05
	LC ₅₀	1,92E-05	9,11E-06	1,32E-05	1,18E-05	8,41E-06	1,26E-05
HT29	GI ₅₀	1,11E-06	1,06E-06	4,01E-06	5,91E-07	4,81E-07	1,25E-05
	TGI	1,92E-05	1,42E-05	1,23E-05	1,18E-06	1,20E-06	1,26E-05
	LC ₅₀	1,92E-05	1,92E-05	1,32E-05	1,18E-05	6,01E-06	1,26E-05
SW-620	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MEL-28	GI ₅₀	5,61E-07	5,98E-07				
	TGI	1,15E-06	1,27E-06				
	LC ₅₀	6,07E-06	5,31E-06				
OVCAR	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
A498	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
DU145	GI ₅₀	5,67E-07	8,97E-07				
	TGI	1,07E-06	3,13E-06				
	LC ₅₀	1,92E-06	1,92E-05				
MCF	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MB231	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
H-MEC-1	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
LNCAP	GI ₅₀	4,34E-07	5,92E-07				
	TGI	7,47E-07	1,11E-06				
	LC ₅₀	1,29E-06	2,76E-06				
SK-OV3	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
IGROV	GI ₅₀	9,01E-07	9,26E-07				
	TGI	2,59E-06	2,26E-06				
	LC ₅₀	1,92E-05	1,82E-05				

ES 2 466 025 T3

IGROV-ET	GI ₅₀	9,70E-07	1,06E-06				
	TGI	1,92E-05	1,92E-05				
	LC ₅₀	1,92E-05	1,92E-05				
SK-BR3	GI ₅₀	1,01E-06	7,78E-07				
	TGI	3,96E-06	1,75E-06				
	LC ₅₀	1,92E-05	1,92E-05				
K562	GI ₅₀	3,61E-07	5,16E-07				
	TGI	7,99E-07	1,22E-06				
	LC ₅₀	1,77E-06	4,79E-06				
PANC-1	GI ₅₀	8,87E-07	8,90E-07				
	TGI	4,36E-06	3,26E-06				
	LC ₅₀	1,92E-05	1,92E-05				
LOVO	GI ₅₀	9,32E-07	5,33E-07				
	TGI	4,00E-06	1,07E-06				
	LC ₅₀	1,92E-05	1,92E-06				
LOVO-DOX	GI ₅₀	6,17E-06	9,24E-07				
	TGI	1,92E-05	1,92E-05				
	LC ₅₀	1,92E-05	1,92E-05				
HELA	GI ₅₀	1,08E-06	7,63E-07				
	TGI	2,84E-06	1,45E-06				
	LC ₅₀	1,81E-05	9,80E-06				
HELA-APL	GI ₅₀	7,17E-07	4,79E-07				
	TGI	1,63E-06	8,44E-07				
	LC ₅₀	7,51E-06	1,49E-06				

		7	8	9	10	11	12
A549	GI ₅₀	1,87E-06	1,18E-05	1,64E-05	1,01E-03	1,19E-05	3,38E-07
	TGI	3,51E-06	1,18E-05	1,64E-05	1,01E-03	1,19E-05	6,24E-07
	LC ₅₀	6,61E-06	1,18E-05	1,64E-05	1,01E-03	1,19E-05	1,16E-06
HT29	GI ₅₀	9,18E-07	7,82E-06	1,64E-05	1,01E-03	1,19E-05	5,03E-07
	TGI	2,40E-06	1,18E-05	1,64E-05	1,01E-03	1,19E-05	1,27E-06
	LC ₅₀	5,46E-06	1,18E-05	1,64E-05	1,01E-03	1,19E-05	1,54E-05
SW-620	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MEL-28	GI ₅₀					1,19E-05	3,50E-07
	TGI					1,19E-05	6,03E-07
	LC ₅₀					1,19E-05	1,03E-06
OVCAR	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
A498	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
DU145	GI ₅₀					1,19E-05	5,35E-07
	TGI					1,19E-05	1,02E-06
	LC ₅₀					1,19E-05	4,22E-06
MCF	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MB231	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
H-MEC-1	GI ₅₀				2,15E-06		
	TGI				4,06E-06		
	LC ₅₀				7,63E-06		
LNCAP	GI ₅₀					5,84E-06	8,25E-08
	TGI					1,19E-05	2,51E-07
	LC ₅₀					1,19E-05	7,11E-07

ES 2 466 025 T3

SK-0V3	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
IGROV	GI ₅₀					1,19E-05	2,25E-07
	TGI					1,19E-05	4,86E-07
	LC ₅₀					1,19E-05	1,05E-06
IGROV-ET	GI ₅₀					1,19E-05	6,35E-07
	TGI					1,19E-05	1,07E-06
	LC ₅₀					1,19E-05	3,82E-06
SK-BR3	GI ₅₀					1,19E-05	2,56E-07
	TGI					1,19E-05	5,01E-07
	LC ₅₀					1,19E-05	9,79E-07
K562	GI ₅₀					4,76E-06	1,10E-07
	TGI					1,19E-05	2,51E-06
	LC ₅₀					1,19E-05	1,54E-05
PANC-1	GI ₅₀					1,19E-05	4,72E-07
	TGI					1,19E-05	9,53E-07
	LC ₅₀					1,19E-05	4,07E-06
LOVO	GI ₅₀					1,19E-05	3,99E-07
	TGI					1,19E-05	8,08E-07
	LC ₅₀					1,19E-05	3,21E-06
LOVO-DOX	GI ₅₀					1,19E-05	5,04E-07
	TGI					1,19E-05	9,71E-07
	LC ₅₀					1,19E-05	1,22E-05
HELA	GI ₅₀					1,19E-05	3,44E-07
	TGI					1,19E-05	6,21E-07
	LC ₅₀					1,19E-05	1,12E-06
HELA-APL	GI ₅₀ TGI					1,19E-05	2,44E-07
	LC ₅₀					1,19E-05	4,72E-07
						1,19E-05	9,14E-07

		13	14	15	17	18	20
A549	GI ₅₀	3,94E-06	2,23E-06	2,00E-09	2,29E-08	1,61E-07	2,52E-08
	GI ₅₀	3,94E-06	2,23E-06	2,00E-09	2,29E-08	1,61E-07	2,52E-08
	LC ₅₀	7,88E-06	5,17E-06	7,88E-09	5,29E-08	6,93E-07	9,55E-08
HT29	GI ₅₀	6,02E-06	1,77E-06	4,84E-10	3,91E-08	8,04E-08	6,50E-09
	TGI	1,54E-05	6,39E-06	5,35E-09	8,60E-08	6,43E-07	5,36E-08
	LC ₅₀	1,54E-05	1,25E-05	3,13E-06	1,27E-05	8,04E-05	6,67E-06
SW-620	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MEL-28	GI ₅₀						2,45E-08
	TGI						4,71E-08
	LC ₅₀						9,11E-08
OVCAR	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
A498	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
DU145	GI ₅₀						1,59E-08
	TGI						3,99E-08
	LC ₅₀						1,47E-06
MCP	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MB231	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						

ES 2 466 025 T3

H-MEC-1	GI ₅₀	4,74E-06	3,00E-06	5,56E-10			
	TGI	1,54E-05	1,25E-05	1,32E-08			
	LC ₅₀	1,54E-05	1,25E-05	4,44E-06			
LNCAP	GI ₅₀						7,28E-09
	TGI						2,28E-08
	LC ₅₀						5,89E-08
SK-OV3	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
IGROV	GI ₅₀						2,59E-08
	TGI						5,63E-08
	LC ₅₀						1,22E-07
IGROV-ET	GI ₅₀						2,77E-07
	TGI						5,76E-07
	LC ₅₀						1,20E-06
SK-BR3	GI ₅₀						5,22E-09
	TGI						1,45E-08
	LC ₅₀						9,83E-08
K562	GI ₅₀						1,52E-09
	TGI						9,11E-09
	LC ₅₀						4,04E-07
PANC-1	GI ₅₀						3,71E-08
	TGI						9,46E-08
	LC ₅₀						3,11E-06
LOVO	GI ₅₀						2,87E-08
	TGI						5,76E-08
	LC ₅₀						1,15E-07
LOVO-DOX	GI ₅₀						5,02E-07
	TGI						1,83E-06
	LC ₅₀						1,47E-05
HELA	GI ₅₀						3,45E-09
	TGI						7,09E-09
	LC ₅₀						1,46E-08
HELA-APL	GI ₅₀						3,89E-09
	TGI						8,09E-09
	LC ₅₀						2,28E-08

		21	22	23	24	25	26
A549	GI ₅₀	3,45E-06	2,67E-08	6,06E-08	2,19E-08	9,27E-07	1,16E-05
	TGI	6,15E-06	5,90E-08	2,11E-07	4,62E-08	3,45E-06	1,16E-05
	LC ₅₀	1,10E-05	1,31E-07	7,85E-07	9,74E-08	1,15E-05	1,16E-05
HT29	GI ₅₀	4,06E-06	2,97E-08	5,12E-08	5,17E-09	1,64E-06	1,16E-05
	TGI	8,86E-06	8,25E-08	2,15E-07	1,39E-08	8,57E-06	1,16E-05
	LC ₅₀	1,57E-05	1,31E-05	1,29E-05	1,45E-05	1,39E-05	1,16E-05
SW-620	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MEL-28	GI ₅₀	3,02E-06	3,02E-08	2,47E-07	2,01E-08	6,32E-07	1,16E-05
	TGI	5,35E-06	5,55E-08	4,60E-07	4,27E-08	1,77E-06	1,16E-05
	LC ₅₀	9,49E-06	1,02E-07	8,57E-07	9,09E-08	5,65E-06	1,16E-05
OVCAR	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
A498	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
DU145	GI ₅₀	3,40E-06	2,96E-08	5,85E-08	2,78E-08	8,61E-07	1,16E-05
	TGI	6,07E-06	8,68E-08	1,43E-07	5,23E-08	2,20E-06	1,16E-05
	LC ₅₀	1,09E-05	1,31E-06	4,45E-06	1,25E-07	6,57E-06	1,16E-05

ES 2 466 025 T3

MCF	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MB231	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
H-MEC-1	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
LNCAP	GI ₅₀	2,58E-06	6,15E-09	1,53E-07	8,40E-09	3,23E-07	3,82E-06
	TGI	4,72E-06	2,11E-08	3,18E-07	2,53E-08	7,57E-07	1,16E-05
	LC ₅₀	8,64E-06	5,50E-08	6,57E-07	6,44E-08	2,55E-06	1,16E-05
SK-OV3	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
IGROV	GI ₅₀	3,81E-06	1,91E-08	3,50E-07	8,21E-09	6,60E-07	6,84E-06
	TGI	7,17E-06	4,46E-08	6,27E-07	3,18E-08	1,43E-06	1,16E-05
	LC ₅₀	1,35E-05	1,04E-07	1,13E-06	1,10E-07	8,01E-06	1,16E-05
IGROV-ET	GI ₅₀	3,56E-06	5,22E-08	4,56E-07	2,95E-08	1,61E-06	1,16E-05
	TGI	6,51E-06	1,04E-07	7,60E-07	6,20E-08	4,41E-06	1,16E-05
	LC ₅₀	1,19E-05	1,31E-07	1,26E-06	1,30E-07	1,21E-05	1,16E-05
SK-BR3	GI ₅₀	3,85E-06	5,77E-09	1,31E-08	2,48E-08	5,55E-07	4,23E-06
	TGI	7,33E-06	2,23E-08	8,77E-08	6,38E-08	1,06E-06	9,20E-06
	LC ₅₀	1,39E-05	1,20E-07	6,45E-07	2,69E-07	8,64E-06	1,16E-05
K562	GI ₅₀	3,52E-06	5,92E-09	2,03E-08	4,07E-09	3,16E-07	2,30E-06
	TGI	7,76E-04	4,24E-08	7,33E-08	1,71E-08	7,75E-07	4,94E-06
	LC ₅₀	1,57E-05	8,40E-07	1,40E-06	9,38E-08	3,78E-06	1,06E-05
PANC-1	GI ₅₀	3,21E-06	2,96E-08	5,09E-07	3,01E-08	1,37E-06	1,16E-05
	TGI	6,62E-06	7,38E-08	1,26E-06	9,19E-08	3,90E-06	1,16E-05
	LC ₅₀	1,37E-05	8,54E-07	1,29E-05	1,45E-05	1,10E-05	1,16E-05
LOVO	GI ₅₀	3,30E-06	2,03E-08	2,76E-07	2,61E-08	9,38E-07	1,16E-05
	TGI	6,20E-06	4,11E-08	5,22E-07	8,21E-08	3,16E-06	1,16E-05
	LC ₅₀	1,16E-05	9,65E-08	9,83E-07	1,45E-05	9,27E-06	1,16E-05
LOVO-DOX	GI ₅₀	4,88E-06	8,74E-08	6,61E-07	1,15E-07	9,04E-07	1,16E-05
	TGI	1,24E-05	5,24E-07	7,46E-06	1,74E-06	3,77E-06	1,16E-05
	LC ₅₀	1,57E-05	1,31E-05	1,29E-05	1,45E-05	1,39E-05	1,16E-05
HELA	GI ₅₀	3,40E-06	3,32E-08	3,82E-08	2,03E-08	1,50E-06	1,16E-05
	TGI	5,90E-06	5,66E-08	6,60E-08	4,76E-08	3,48E-06	1,16E-05
	LC ₅₀	1,02E-05	1,58E-07	1,14E-07	1,12E-07	8,11E-06	1,16E-05
HELA-APL	GI ₅₀	3,24E-06	2,11E-08	3,56E-08	2,03E-08	9,39E-07	1,16E-05
	TGI	5,98E-06	4,44E-08	6,03E-08	4,65E-08	2,78E-06	1,16E-05
	LC ₅₀	1,11E-05	9,35E-08	1,02E-07	1,07E-07	7,69E-06	1,16E-05

		27	28	29	30	31	32
A549	GI ₅₀	6,26E-08	5,25E-08	4,80E-06	3,47E-09	1,83E-09	2,38E-06
	TGI	2,06E-07	1,63E-07	1,14E-05	1,05E-08	5,97E-09	4,29E-06
	LC ₅₀	1,89E-06	2,27E-06	1,14E-05	8,90E-08	9,21E-08	7,70E-06
HT29	GI ₅₀	7,56E-08	7,65E-08	1,14E-05	2,03E-09	1,97E-09	3,48E-06
	TGI	1,42E-06	2,05E-06	1,14E-05	1,35E-08	1,62E-08	6,10E-06
	LC ₅₀	1,42E-05	1,22E-05	1,14E-05	1,54E-05	3,68E-06	1,07E-05
SW-620	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MEL-28	GI ₅₀	6,14E-08	5,68E-08	3,74E-06	1,09E-09	8,32E-10	2,41E-06
	TGI	1,34E-07	1,35E-07	1,14E-05	3,66E-09	2,54E-09	4,14E-06
	LC ₅₀	5,94E-07	6,92E-07	1,14E-05	1,07E-08	8,06E-09	7,13E-06
OVCAR	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						

ES 2 466 025 T3

A498	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
DU145	GI ₅₀	7,55E-08	3,58E-08	2,30E-06	2,63E-09	4,44E-10	2,48E-06
	TGI	8,48E-07	1,27E-06	7,93E-06	7,44E-09	9,51E-10	4,83E-06
	LC ₅₀	1,42E-05	1,22E-05	1,14E-05	1,41E-05	2,23E-06	9,39E-06
MCP	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MB231	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
H-MEC-1	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
LNCAP	GI ₅₀	2,61E-08	2,29E-08	8,78E-07	9,68E-08	4,19E-10	1,77E-06
	TGI	6,46E-08	5,04E-08	6,07E-06	1,20E-07	1,63E-08	3,36E-06
	LC ₅₀	2,61E-07	1,11E-07	1,14E-05	1,47E-07	9,07E-08	6,41E-06
SK-OV3	GI ₅₀		<i>f</i>				
	TGI						
	LC ₅₀						
IGROV	GI ₅₀	4,07E-08	4,90E-08	2,19E-06	6,95E-10	4,13E-10	1,97E-06
	TGI	1,02E-07	1,55E-07	1,14E-05	3,32E-09	1,07E-09	3,91E-06
	LC ₅₀	1,02E-06	1,57E-06	1,14E-05	2,31E-07	1,26E-08	7,74E-06
IGROV-ET	GI ₅₀	1,65E-07	1,38E-07	3,12E-06	2,54E-08	2,91E-09	2,85E-06
	TGI	3,87E-07	3,52E-07	1,14E-05	8,24E-08	7,49E-09	5,24E-06
	LC ₅₀	9,15E-07	8,98E-07	1,14E-05	1,54E-05	2,09E-06'	9,67E-06
SK-BR3	GI ₅₀	5,58E-08	4,73E-08	8,89E-07	5,27E-10	3,96E-10	2,63E-07
	TGI	1,97E-07	1,64E-07	7,98E-06	2,29E-09	1,22E-09	1,66E-06
	LC ₅₀	1,05E-06	1,22E-06	1,14E-05	2,67E-07	6,07E-08	7,52E-06
K562	GI ₅₀	2,17E-08	2,83E-08	6,29E-07	3,12E-10	2,26E-10	6,94E-07
	TGI	5,66E-08	1,35E-07	3,90E-06	2,49E-09	7,92E-10	2,20E-06
	LC ₅₀	2,06E-07	2,69E-06	1,14E-05	9,51E-06	1,26E-07	6,81E-06
PANC-1	GI ₅₀	9,25E-08	5,92E-08	6,55E-06	2,89E-09	8,07E-10	2,56E-06
	TGI	1,45E-06	1,97E-07	1,14E-05	1,55E-08	6,68E-09	4,75E-06
	LC ₅₀	1,42E-05	1,22E-05	1,14E-05	1,54E-05	1,77E-06	8,79E-06
LOVO	GI ₅₀	8,04E-08	6,63E-08	2,85E-06	2,00E-09	6,88E-10	1,89E-06
	TGI	2,36E-07	2,12E-07	1,14E-05	8,07E-09	3,49E-09	3,76E-06
	LC ₅₀	7,07E-07	6,87E-07	1,14E-05	1,54E-05	1,82E-06	7,39E-06
LOVO-DOX	GI ₅₀	4,31E-07	3,62E-07	4,09E-06	2,07E-07	9,05E-09	8,02E-07
	TGI	1,42E-05	1,22E-06	1,14E-05	2,07E-06	1,48E-06	2,48E-06
	LC ₅₀	1,42E-05	1,22E-05	1,14E-05	1,54E-05	7,21E-06	6,76E-06
HELA	GI ₅₀	9,78E-08	3,86E-08	6,30E-06	1,15E-09	6,78E-10	2,53E-07
	TGI	2,75E-07	7,55E-08	1,14E-05	4,53E-09	2,04E-09	4,18E-07
	LC ₅₀	7,86E-07	2,89E-07	1,14E-05	2,17E-08	1,12E-08	6,89E-07
HELA-APL	GI ₅₀	9,51E-08	5,59E-08	4,29E-06	1,86E-09	5,76E-10	3,39E-08
	TGI	3,04E-07	1,30E-07	1,14E-05	5,50E-09	1,96E-09	6,05E-08
	LC ₅₀	9,51E-07	6,82E-07	1,14E-05	1,95E-08	9,96E-09	1,08E-07

		33	34	35	36	37	38
A549	GI ₅₀	2,62E-08	5,53E-08	2,93E-06	5,56E-09	2,64E-08	4,73E-07
	TGI	6,24E-08	1,84E-07	5,96E-06	2,29E-08	7,13E-08	1,42E-06
	LC ₅₀	1,49E-07	6,11E-07	1,21E-05	8,38E-08	8,75E-07	4,71E-06
HT29	GI ₅₀	1,73E-08	6,20E-08	6,02E-07	2,73E-09	2,90E-08	6,53E-07
	TGI	2,71E-07	1,65E-07	48,18E-06	1,17E-08	2,62E-07	1,67E-06
	LC ₅₀	9,81E-06	1,64E-06	1,44E-05	1,56E-05	1,05E-05	4,73E-06
SW-620	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						

ES 2 466 025 T3

MEL-28	GI ₅₀	1,28E-08	3,27E-08	3,90E-07	1,84E-09	1,41E-08	2,72E-07
	TGI	3,67E-08	6,03E-08	8,63E-07	4,01E-09	3,42E-08	4,83E-07
	LC ₅₀	9,79E-08	1,11E-07	3,19E-06	8,71E-09	8,21E-08	8,60E-07
OVCAR	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
A498	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
DU145	GI ₅₀	8,02E-09	5,11E-08	5,70E-07	3,58E-09	7,50E-09	2,86E-07
	TGI	1,56E-08	9,87E-08	1,20E-06	9,55E-09	1,48E-08	5,64E-07
	LC ₅₀	4,41E-06	5,37E-08	1,03E-05	1,04E-05	4,43E-06	1,11E-06
MCF	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MB231	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
H-MEC-1	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
LNCAP	GI ₅₀	2,86E-09	2,20E-08	1,89E-07	4,60E-10	2,86E-09	3,38E-07
	TGI	5,64E-09	5,21E-08	3,97E-07	1,37E-09	5,26E-09	5,18E-07
	LC ₅₀	1,11E-08	1,47E-07	8,34E-07	5,06E-09	9,67E-09	7,96E-07
SIC-0V3	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
IGROV	GI ₅₀	9,85E-08	2,92E-08	4,20E-07	1,12E-09	7,24E-09	3,81E-07
	TGI	4,26E-07	5,83E-08	1,69E-06	3,79E-09	2,63E-08	7,86E-07
	LC ₅₀	1,58E-06	1,17E-07	8,63E-06	1,04E-08	1,81E-06	4,18E-06
IGROV-ET	GI ₅₀		8,95E-08	2,30E-06	2,77E-08	2,99E-08	3,65E-07
	TGI		2,62E-07	6,35E-06	7,17E-08	1,04E-07	6,75E-07
	LC ₅₀		8,60E-07	1,44E-05	1,56E-05	5,71E-06	1,48E-06
SK-BR3	GI ₅₀	4,83E-09	1,27E-08	3,96E-07	2,87E-09	4,15E-09	1,94E-07
	TGI	1,39E-08	7,01E-08	1,10E-06	6,65E-09	1,01E-08	4,57E-07
	LC ₅₀	3,85E-07	6,26E-07	9,35E-06	1,54E-08	4,01E-07	1,07E-06
K562	GI ₅₀	5,49E-09	1,62E-08	1,93E-07	2,46E-10	5,05E-09	1,93E-07
	TGI	1,59E-07	4,50E-08	1,13E-06	7,00E-10	1,37E-08	5,10E-07
	LC ₅₀	2,83E-06	1,46E-07	9,77E-06	5,11E-09	7,37E-07	1,54E-06
PANC-1	GI ₅₀	1,99E-08	5,11E-08	4,71E-07	2,82E-09	3,09E-08	6,16E-07
	TGI	1,22E-07	1,23E-07	1,41E-06	9,72E-09	9,57E-08	1,38E-06
	LC ₅₀	4,51E-06	8,41E-07	1,44E-05	2,60E-06	2,69E-06	4,50E-06
LOVO	GI ₅₀	1,99E-08	2,87E-08	5,64E-07	2,12E-09	1,62E-08	3,58E-07
	TGI	5,36E-08	5,32E-08	2,14E-06	5,91E-09	1,18E-07	7,93E-07
	LC ₅₀	1,45E-07	9,86E-08	1,44E-05	1,56E-08	6,40E-06	2,51E-06
LOVO-DOX	GI ₅₀	3,67E-07	1,40E-07	5,75E-06	2,46E-07	8,68E-08	1,54E-06
	TGI	9,40E-07	4,10E-07	1,44E-05	1,09E-06	8,97E-07	3,08E-06
	LC ₅₀	5,90E-06	1,20E-05	1,44E-05	1,56E-05	6,96E-06	6,15E-06
HELA	GI ₅₀	5,02E-09	3,35E-08	3,96E-07	1,46E-09	4,04E-09	3,17E-07
	TGI	1,61E-08	6,24E-08	8,37E-07	3,85E-09	8,55E-09	5,45E-07
	LC ₅₀	9,69E-08	1,16E-07	3,39E-06	9,82E-09	4,73E-08	9,35E-07
HELA-APL	GI ₅₀	5,24E-09	3,39E-08	4,58E-07	1,85E-09	7,10E-09	2,95E-07
	TGI	1,91E-08	6,05E-08	1,09E-06	4,30E-09	2,06E-08	5,49E-07
	LC ₅₀	1,15E-07	1,08E-07	5,92E-06	1,00E-08	7,70E-08	1,02E-06

		39	40	41	42	43	44
A549	GI ₅₀	8,49E-09	1,95E-07	4,31E-08	5,74E-08	2,61E-08	2,74E-08
	TGI	4,51E-08	4,47E-07	7,35E-08	1,47E-07	6,21E-08	5,67E-08
	LC ₅₀	1,49E-06	1,03E-06	1,25E-07	2,37E-06	1,48E-07	4,70E-07

ES 2 466 025 T3

HT29	GI ₅₀	5,34E-09	3,37E-07	4,27E-08	3,97E-08	2,42E-08	3,88E-08
	TGI	1,97E-07	1,05E-06	1,20E-07	1,31E-07	1,90E-07	1,54E-06
	LC ₅₀	3,77E-06	3,84E-06	1,47E-05	1,65E-05	1,67E-05	1,11E-05
SW-620	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MEL-28	GI ₅₀	3,03E-09	1,62E-07	3,37E-08	3,01E-08	9,09E-09	2,34E-08
	TGI	5,43E-09	3,34E-07	6,45E-08	5,68E-08	3,27E-08	4,59E-08
	LC ₅₀	9,76E-09	6,88E-07	1,23E-07	1,07E-07	9,10E-08	9,01E-08
OVCAR	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
A498	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
DU145	GI ₅₀	3,52E-09	5,63E-06	4,53E-08	3,74E-08	1,36E-08	2,34E-08
	TGI	9,85E-09	1,60E-07	7,55E-08	8,25E-08	6,70E-08	7,19E-08
	LC ₅₀	2,01E-06	1,63E-06	2,74E-07	2,47E-07	2,92E-06	1,11E-05
MCF	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MB231	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
H-MEC-1	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
LNCAP	GI ₅₀	7,35E-10	4,81E-08	9,50E-10	5,96E-09	6,58E-09	4,53E-09
	TGI	2,49E-09	1,62E-07	3,14E-08	2,24E-08	2,02E-08	2,04E-08
	LC ₅₀	6,73E-09	5,09E-07	9,28E-08	6,37E-08	8,87E-08	4,80E-08
SK-OV3	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
IGROV	GI ₅₀	3,13E-09	9,13E-08	1,57E-08	2,86E-08	1,06E-08	3,26E-08
	TGI	7,47E-09	3,17E-07	4,37E-08	6,63E-08	4,96E-08	7,80E-08
	LC ₅₀	5,26E-07	1,28E-06	1,21E-07	1,53E-07	3,84E-07	1,11E-05
IGROV-ET	GI ₅₀	4,19E-08	2,89E-07	4,18E-08	2,80E-07	6,85E-08	4,92E-08
	TGI	8,86E-08	5,33E-07	8,71E-08	1,02E-06	3,69E-07	4,43E-07
	LC ₅₀	2,44E-06	9,80E-07	1,47E-05	1,65E-05	5,80E-06	1,11E-05
SK-BR3	GI ₅₀	2,68E-09	4,26E-08	3,23E-08		5,83E-09	3,27E-09
	TGI	6,98E-09	9,76E-08	7,22E-08		2,42E-08	1,19E-08
	LC ₅₀	5,57E-08	5,24E-07	3,52E-07		1,64E-07	7,61E-08
K562	GI ₅₀	1,06E-09	4,14E-08	2,04E-08	1,78E-08	3,11E-09	7,97E-09
	TGI	5,58E-09	1,31E-07	5,05E-08	5,96E-08	1,38E-08	7,79E-08
	LC ₅₀	6,98E-07	7,76E-07	1,25E-07	6,94E-07	8,95E-07	1,11E-05
PANC-1	GI ₅₀	4,91E-09	3,21E-07	3,77E-08	3,90E-08	2,29E-08	7,52E-08
	TGI	1,47E-08	7,47E-07	1,00E-07	1,15E-08	8,27E-08	3,44E-07
	LC ₅₀	2,36E-06	2,57E-06	1,47E-05	5,27E-06	2,15E-06	1,11E-05
LOVO	GI ₅₀	3,72E-09	2,13E-07	3,78E-08	3,77E-08	3,12E-08	3,39E-08
	TGI	9,00E-09	5,52E-07	9,40E-08	7,26E-08	8,67E-08	1,43E-07
	LC ₅₀	9,71E-07	1,68E-06	1,47E-05	2,93E-06	1,67E-05	1,11E-05
LOVO-DOX	GI ₅₀	3,26E-07	3,54E-07	2,70E-07	5,15E-07	4,23E-07	2,97E-07
	TGI	9,12E-07	8,10E-07	1,18E-06	1,44E-06	1,15E-06	9,19E-07
	LC ₅₀	4,12E-06	2,79E-06	1,47E-05	1,65E-05	1,67E-05	1,11E-05
HELA	GI ₅₀	2,84E-09	1,11E-07	2,82E-08	2,81E-08	9,39E-09	2,02E-08
	TGI	5,69E-09	2,76E-07	5,81E-08	6,25E-08	3,99E-08	4,20E-08
	LC ₅₀	1,14E-08	6,61E-07	1,20E-07	1,39E-07	1,45E-07	8,75E-08
HELA-APL	GI ₅₀	2,76E-09	1,53E-07	3,01E-08	3,46E-08	2,41E-08	2,50E-08
	TGI	5,20E-09	3,44E-07	6,31E-08	6,70E-08	7,32E-08	5,96E-08
	LC ₅₀	9,82E-09	7,75E-07	1,32E-07	1,30E-07	4,23E-07	3,52E-07

ES 2 466 025 T3

		45	46	47	48	49	50
A549	GI ₅₀	1,62E-07	2,89E-08	1,02E-05	8,10E-06	1,84E-07	3,76E-06
	TGI	4,13E-07	6,18E-08	1,02E-05	1,02E-05	4,31E-07	1,13E-05
	LC ₅₀	1,50E-06	2,77E-06	1,02E-05	1,02E-05	1,01E-06	1,13E-05
HT29	GI ₅₀	8,36E-08	4,29E-08	1,02E-05	6,71E-06	1,94E-07	8,90E-06
	TGI	1,41E-06	1,17E-07	1,02E-05	1,02E-05	5,88E-07	1,13E-05
	LC ₅₀	1,00E-05	1,17E-05	1,02E-05	1,02E-05	1,13E-05	1,13E-05
SW-620	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MEL-28	GI ₅₀	1,17E-07	2,96E-08	8,70E-06	3,19E-06	1,81E-07	2,53E-06
	TGI	2,85E-07	5,64E-08	1,02E-05	1,02E-05	3,56E-07	8,36E-06
	LC ₅₀	6,89E-07	1,07E-07	1,02E-05	1,02E-05	7,01E-07	1,13E-05
OVCAR	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
A498	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
DU145	GI ₅₀	3,59E-08	2,34E-08	4,12E-06	2,55E-06	1,07E-07	1,80E-06
	TGI	1,03E-07	4,96E-08	1,02E-05	6,26E-06	1,25E-06	9,18E-04
	LC ₅₀	1,00E-05	1,05E-07	1,02E-05	1,02E-05	1,13E-05	1,13E-03
MCF	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MB231	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
H-MEC-1	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
LNCAP	GI ₅₀	3,83E-09	1,47E-08	4,49E-07	1,67E-06	4,05E-08	9,48E-07
	TGI	1,73E-08	2,96E-08	2,92E-06	3,24E-06	1,75E-07	3,68E-06
	LC ₅₀	5,15E-08	5,92E-08	1,02E-05	6,31E-06	4,42E-07	1,13E-05
SK-OV3	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
IGROV	GI ₅₀	5,69E-08	2,99E-08	4,22E-06	3,52E-06	1,65E-07	2,42E-06
	TGI	3,92E-07	7,24E-08	1,02E-05	1,02E-05	4,32E-07	1,13E-05
	LC ₅₀	1,00E-05	1,17E-05	1,02E-05	1,02E-05	1,13E-06	1,13E-03
IGROV-ET	GI ₅₀	8,65E-08	2,85E-07	4,92E-06	3,72E-06	2,80E-07	3,29E-06
	TGI	4,97E-07	1,35E-06	1,02E-05	1,02E-05	6,16E-07	1,13E-05
	LC ₅₀	1,00E-05	1,17E-05	1,02E-05	1,02E-05	1,13E-05	1,13E-05
SK-BR3	GI ₅₀	2,83E-09	1,86E-08	3,01E-07	6,82E-07	4,96E-08	1,31E-05
	TGI	7,56E-09	5,32E-08	1,37E-06	4,00E-06	1,86E-06	1,13E-05
	LC ₅₀	1,33E-07	2,47E-07	1,02E-05	1,02E-05	1,13E-05	1,13E-05
K562	GI ₅₀	1,76E-08	2,30E-08	1,73E-07	5,15E-07	3,77E-08	8,91E-07
	TGI	1,50E-07	6,48E-08	2,32E-06	2,73E-06	3,11E-07	1,13E-05
	LC ₅₀	1,00E-05	4,25E-06	1,02E-05	1,02E-05	5,10E-06	1,13E-05
PANC-1	GI ₅₀	2,29E-07	6,19E-08	1,02E-05	4,42E-06	1,79E-07	2,45E-06
	TGI	1,24E-06	3,98E-07	1,02E-05	1,02E-05	5,64E-07	1,13E-05
	LC ₅₀	1,00E-05	1,17E-05	1,02E-05	1,02E-05	3,92E-06	1,13E-05
LOVO	GI ₅₀	1,30E-07	5,53E-08	9,16E-06	4,01E-06	2,50E-07	4,94E-06
	TGI	2,83E-07	3,04E-07	1,02E-05	1,02E-05	4,71E-07	1,13E-05
	LC ₅₀	6,14E-07	1,17E-05	1,02E-05	1,02E-05	8,90E-07	1,13E-05
LOVO-DOX	GI ₅₀	4,79E-07	4,26E-07	1,02E-05	1,02E-05	6,72E-07	1,01E-05
	TGI	3,14E-06	1,35E-06	1,02E-05	1,02E-05	1,13E-05	1,13E-05
	LC ₅₀	1,00E-05	1,17E-05	1,02E-05	1,02E-05	1,13E-05	1,13E-05
HELA	GI ₅₀	1,64E-08	2,64E-08	4,10E-06	2,17E-06	1,89E-07	3,75E-06
	TGI	3,62E-08	5,01E-08	1,02E-05	5,11E-06	4,18E-07	1,13E-05
	LC ₅₀	7,97E-08	9,74E-08	1,02E-05	1,02E-05	9,29E-07	1,13E-05

ES 2 466 025 T3

HELA-APL	GI ₅₀	2,84E-08	2,77E-08	3,74E-06	1,87E-06	1,82E-07	3,11E-06
	TGI	1,21E-07	5,20E-08	1,02E-05	3,83E-06	3,57E-07	1,13E-05
	LC ₅₀	7,83E-07	9,78E-08	1,02E-05	7,87E-06	7,01E-07	1,13E-05

		51	52	53	54	55	56
A549	GI ₅₀	2,85E-09	8,01E-09	3,34E-09	2,02E-08	6,84E-08	3,02E-08
	TGI	6,59E-09	5,78E-08	8,17E-09	6,63E-08	2,86E-07	6,87E-08
	LC ₅₀	5,42E-07	9,73E-07	2,21E-06	6,36E-07	1,22E-06	7,05E-07
HT29	GI ₅₀	5,24E-09	6,14E-09	4,33E-09	2,99E-08	7,57E-08	4,88E-08
	TGI	2,37E-06	2,25E-06	1,83E-08	1,23E-07	1,81E-06	5,71E-07
	LC ₅₀	1,18E-08	7,78E-06	2,74E-06	1,20E-05	1,27E-05	1,20E-05
SW-620	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MEL-28	GI ₅₀	2,71E-09	4,07E-09	2,21E-09	1,55E-08	8,86E-08	2,63E-08
	TGI	4,64E-09	1,55E-08	4,00E-09	3,61E-08	2,65E-07	4,90E-08
	LC ₅₀	7,94E-09	5,27E-08	7,20E-09	8,39E-08	6,98E-07	9,14E-08
OVCAR	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
A498	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
DU145	GI ₅₀	5,24E-09	4,92E-09	3,58E-09	3,76E-09	5,90E-08	4,10E-08
	GI ₅₀	5,24E-09	4,92E-09	3,58E-09	3,76E-09	5,90E-08	4,10E-08
	IC ₅₀	1,88E-05	5,95E-05	3,95E-05	2,80E-05	2,27E-05	1,80E-05
MCF	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MB231	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
H-MEC-1	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
LNCAP	GI ₅₀	2,31E-09	2,39E-09	1,87E-09	7,42E-09	1,71E-08	1,22E-08
	TGI	3,96E-09	4,66E-09	3,95E-09	2,93E-08	3,60E-08	2,88E-08
	LC ₅₀	6,82E-09	9,06E-09	8,33E-09	1,09E-07	7,57E-08	6,77E-08
SK-0V3	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
IGROV	GI ₅₀	3,35E-09	7,32E-09	2,74E-09	6,56E-09	6,92E-08	3,42E-08
	TGI	6,45E-09	4,33E-08	6,72E-09	3,94E-08	2,71E-07	6,93E-08
	LC ₅₀	1,18E-04	3,06E-06	2,74E-06	3,37E-06	1,58E-06	1,06E-06
IGROV-ET	GI ₅₀	4,36E-08	3,95E-08	1,02E-08	3,70E-08	2,48E-07	4,02E-08
	TGI	1,18E-07	1,19E-07	1,40E-06	1,20E-07	6,24E-07	7,97E-08
	LC ₅₀	1,18E-05	8,53E-06	6,45E-06	1,20E-05	4,18E-06	1,20E-05
SK-BR3	GI ₅₀	5,05E-09	6,18E-09	2,95E-09	1,27E-08		5,71E-09
	TGI	3,44E-07	2,58E-07	2,99E-08	1,54E-07		1,86E-08
	LC ₅₀	1,18E-05	1,19E-05	1,82E-06	1,20E-05		4,22E-07
K562	GI ₅₀	3,15E-09	4,51E-09	1,54E-09	1,88E-09	5,84E-08	6,89E-09
	TGI	7,75E-09	2,13E-08	1,30E-08	5,18E-09	2,72E-07	8,68E-08
	LC ₅₀	6,53E-07	8,06E-08	5,83E-07	2,70E-06	1,04E-06	1,20E-05
PANC-1	GI ₅₀	3,53E-09	2,15E-08	3,36E-09	2,30E-08	1,48E-07	9,02E-08
	TGI	7,73E-09	6,24E-08	1,01E-08	6,48E-08	1,90E-06	9,53E-07
	LC ₅₀	5,20E-07	6,10E-07	1,44E-06	5,31E-06	1,27E-05	1,20E-05
LOVO	GI ₅₀	3,93E-09	9,17E-09	3,82E-09	3,85E-09	1,51E-07	2,30E-08
	TGI	8,86E-09	2,96E-08	8,54E-09	1,44E-08	3,56E-07	4,82E-08
	LC ₅₀	1,18E-05	8,57E-08	2,94E-06	1,20E-05	8,37E-07	1,01E-07

ES 2 466 025 T3

LOVO-DOX	GI ₅₀	3,52E-07	2,73E-07	5,79E-08	3,38E-07	3,33E-07	3,33E-07
	TGI	1,18E-05	1,19E-05	1,45E-06	1,20E-05	2,57E-06	1,33E-06
	LC ₅₀	1,18E-05	1,19E-05	5,24E-06	1,20E-05	1,27E-05	1,20E-05
HELA	GI ₅₀	3,43E-09	5,98E-09	3,12E-09	2,19E-08	1,48E-07	2,718E-08
	TGI	6,63E-09	2,25E-08	7,55E-09	6,41 E-08	3,63E-07	5,31E-08
	LC ₅₀	1,55E-08	1,85E-06	8,39E-08	3,76E-07	8,87E-07	1,04E-07
HELA-APL	GI ₅₀	3,49E-09	7,05E-09	2,99E-09	1,33E-08	1,11E-07	2,59E-08
	TGI	6,18E-09	2,14E-08	1,22E-08	1,43E-07	3,23E-07	5,83E-08
	LC ₅₀	1,09E-08	9,23E-08	3,89E-08	4,59E-07	9,15E-07	2,04E-07

		57	58	59	60	61	62
A549	GI ₅₀	3,74E-08	2,16E-07	1,59E-08	3,60E-09	2,43E-08	4,56E-09
	TGI	1,01E-07	5,17E-07	4,85E-08	1,31E-08	5,01E-08	1,65E-08
	LC ₅₀	1,50E-06	1,24E-06	2,73E-07	7,60E-08	1,04E-07	3,34E-07
HT29	GI ₅₀	4,46E-08	2,97E-07	3,83E-09	2,28E-09	6,58E-09	4,03E-09
	TGI	4,38E-06	1,54E-06	1,60E-08	1,31E-08	1,40E-06	2,83E-07
	LC ₅₀	1,22E-05	1,24E-05	4,28E-06	1,28E-05	1,31E-05	1,25E-05
SW-620	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MEL-28	GI ₅₀	2,93E-08	2,41E-07	3,56E-09	1,91E-09	6,19E-09	2,46E-09
	TGI	5,56E-08	4,69E-07	1,10E-08	4,27E-09	1,88E-08	4,92E-09
	LC ₅₀	1,06E-07	9,69E-07	3,04E-06	9,55E-09	6,07E-08	9,78E-09
OVCAR	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
A498	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
DU145	GI ₅₀	5,21E-08	4,68E-08	4,09E-09	1,80E-09	5,14E-09	3,30E-09
	TGI	1,22E-05	8,88E-08	1,02E-08	1,36E-06	9,34E-09	1,04E-08
	LC ₅₀	1,22E-05	1,24E-05	1,64E-06	7,13E-06	7,97E-06	3,59E-06
MCK	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MB231	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
H-MEC-1	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
LNCAP	GI ₅₀	1,51E-08	2,99E-08	1,03E-09	4,15E-10	1,17E-09	3,01E-09
	TGI	3,23E-08	7,16E-08	2,67E-09	1,42E-09	2,94E-09	5,03E-09
	LC ₅₀	6,93E-08	2,40E-07	6,43E-09	5,03E-09	6,92E-09	8,40E-09
SK-OV3	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
IGROV	GI ₅₀	2,88E-08	9,39E-08	3,01E-09	1,38E-09	4,82E-09	2,59E-09
	TGI	6,60E-08	3,05E-07	7,33E-09	4,03E-09	9,64E-09	6,55E-09
	LC ₅₀	6,48E-06	1,04E-06	1,10E-07	1,18E-08	5,25E-07	3,90E-06
IGROV-ET	GI ₅₀	2,52E-07	1,88E-07	4,48E-09	2,09E-08	2,25E-07	2,66E-08
	TGI	5,44E-07	4,22E-07	1,07E-07	5,31E-08	7,12E-07	6,95E-08
	LC ₅₀	1,17E-06	9,49E-07	3,04E-06	2,89E-06	4,77E-06	2,92E-06
SK-BR3	GI ₅₀	6,42E-09	2,09E-08		4,31E-10	4,28E-09	1,01E-09
	TGI	3,18E-08	7,56E-08		1,22E-09	9,00E-09	4,74E-09
	LC ₅₀	3,82E-07	2,55E-06		4,22E-08	2,45E-07	1,03E-07
K562	GI ₅₀	8,82E-09	2,64E-08	1,80E-09	8,09E-10	2,56E-09	1,94E-09
	TGI	8,88E-08	9,42E-08	9,83E-09	1,32E-08	8,62E-09	1,10E-08
	LC ₅₀	1,22E-05	1,24E-05	3,29E-06	8,57E-06	6,42E-07	6,02E-06

ES 2 466 025 T3

PANC-1	GI ₅₀	5,29E-08	3,79E-07	4,76E-09	3,31E-09	4,69E-09	3,86E-09
	TGI	1,34E-06	1,27E-06	4,23E-08	1,19E-08	1,54E-08	1,35E-08
	LC ₅₀	1,22E-05	1,24E-05	3,75E-06	1,28E-05	1,31E-05	4,75E-06
LOVO	GI ₅₀	8,59E-08	1,39E-07	5,80E-09	3,27E-09	1,71E-08	5,03E-09
	TGI	2,74E-07	2,85E-07	2,33E-08	8,23E-09	7,09E-08	1,79E-08
	LC ₅₀	8,77E-07	5,81E-07	1,19E-06	2,90E-06	8,23E-06	1,54E-06
LOVO-DOX	GI ₅₀	7,74E-07	4,83E-07	1,23E-07	1,63E-07	4,95E-07	1,36E-07
	TGI	6,22E-06	2,26E-06	7,09E-07	7,57E-07	1,76E-06	5,58E-07
	LC ₅₀	1,22E-05	1,24E-05	3,93E-06	1,28E-05	1,31E-05	1,31E-05
HELA	GI ₅₀	2,68E-08	3,94E-08	2,44E-09	1,03E-09	3,56E-09	2,37E-09
	TGI	5,64E-08	7,08E-08	5,08E-09	3,41E-09	6,49E-09	5,11E-09
	LC ₅₀	1,12E-07	1,65E-07	1,06E-08	1,28E-08	1,18E-08	1,10E-08
HELA-APL	GI ₅₀	2,23E-08	6,10E-08	3,32E-09	1,37E-09	2,98E-09	2,30E-09
	TGI	5,05E-08	1,90E-07	7,69E-09	3,58E-09	5,60E-09	4,88E-09
	LC ₅₀	1,15E-07	1,16E-06	5,92E-08	9,27E-09	1,05E-08	1,03E-08

		63	64	65	66	67	68
A549	GI ₅₀	2,40E-08	5,19E-09	2,29E-08	7,62E-09	3,27E-08	2,81E-08
	TGI	6,14E-08	3,66E-08	5,60E-08	3,97E-08	6,87E-08	1,13E-07
	LC ₅₀	2,73E-07	1,12E-06	3,13E-07	8,74E-07	7,97E-07	6,29E-06
HT29	GI ₅₀	9,17E-09	3,58E-09	4,51E-09	5,86E-09	3,79E-08	6,66E-09
	TGI	3,27E-07	1,32E-08	1,96E-07	1,81E-07	1,02E-07	1,50E-08
	LC ₅₀	1,35E-05	1,30E-05	1,32E-05	1,32E-05	1,19E-05	1,42E-05
SW-620	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MEL-28	GI ₅₀	5,64E-09	2,65E-09	3,78E-09	5,34E-09	2,04E-08	5,45E-09
	TGI	1,70E-08	6,24E-09	1,08E-08	1,89E-08	4,53E-08	1,57E-08
	LC ₅₀	5,26E-08	2,05E-08	4,20E-08	7,45E-08	1,00E-07	5,21E-08
OVCAR	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
A498	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
DU145	GI ₅₀	3,48E-09	2,89E-09	2,63E-09	3,39E-09	3,59E-08	4,68E-09
	TGI	7,24E-09	1,53E-07	6,45E-09	1,60E-09	7,54E-08	1,50E-09
	LC ₅₀	4,40E-06	1,30E-05	4,77E-06	3,86E-06	3,50E-06	1,42E-05
MCP	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MB231	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
H-MEC-1	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
LNCAP	GI ₅₀	2,86E-09	1,02E-09	8,75E-10	1,99E-09	3,00E-09	1,59E-09
	TGI	5,36E-09	2,67E-09	2,54E-09	3,83E-09	9,00E-09	3,70E-09
	LC ₅₀	1,00E-08	6,12E-09	6,16E-09	7,39E-09	3,74E-08	8,64E-09
SK-0V3	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
IGROV	GI ₅₀	5,40E-09	1,78E-09	4,07E-09	2,99E-09	3,12E-08	3,94E-09
	TGI	1,50E-08	4,41E-09	1,14E-08	6,76E-09	7,86E-08	8,01E-09
	LC ₅₀	4,49E-09	1,09E-08	2,99E-06	1,60E-07	6,85E-07	3,51E-08
IGROV-ET	GI ₅₀	7,59E-08	3,48E-08	7,60E-08	3,83E-08	2,68E-08	2,90E-07
	TGI	5,37E-07	1,71E-07	4,06E-07	1,79E-07	6,27E-08	1,66E-06
	LC ₅₀	1,33E-05	8,30E-06	3,30E-06	5,59E-06	2,68E-06	8,63E-06

ES 2 466 025 T3

SK-BR3	GI ₅₀	3,93E-09	7,17E-10	2,97E-09	6,50E-09	8,71E-09	7,20E-09
	TGI	8,98E-09	1,50E-07	7,66E-09	3,31E-07	3,74E-08	1,53E-07
	LC ₅₀	1,98E-07	1,30E-05	2,09E-07	1,32E-05	2,84E-07	1,42E-05
K562	GI ₅₀	3,86E-09	8,60E-10	1,22E-09	4,33E-09	3,39E-08	2,65E-09
	TGI	7,92E-09	4,71E-09	1,39E-08	1,25E-08	3,97E-08	6,60E-09
	LC ₅₀	6,34E-07	8,12E-07	7,80E-06	4,84E-07	2,09E-06	2,34E-07
PANC-1	GI ₅₀	4,60E-09	2,46E-09	3,99E-09	4,57E-09	2,74E-08	3,90E-09
	TGI	1,74E-08	1,09E-08	1,23E-08	2,34E-08	9,27E-08	1,28E-08
	LC ₅₀	4,27E-06	1,30E-05	4,25E-06	6,40E-06	2,78E-06	2,07E-06
LOVO	GI ₅₀	8,63E-09	4,15E-09	6,78E-09	5,27E-09	2,86E-08	1,20E-08
	TGI	5,48E-08	1,03E-08	3,69E-08	2,09E-08	7,30E-08	4,80E-08
	LC ₅₀	1,35E-05	1,25E-05	2,96E-06	4,35E-06	1,06E-05	1,93E-06
LOVO-DOX	GI ₅₀	3,98E-07	3,20E-07	3,99E-07	3,70E-07	3,68E-07	4,72E-07
	TGI	1,09E-06	2,76E-06	1,05E-06	1,89E-06	9,75E-07	1,42E-05
	LC ₅₀	1,35E-05	1,30E-05	1,32E-05	1,32E-05	1,27E-05	1,42E-05
HELA	GI ₅₀	3,16E-09	2,40E-09	2,34E-09	2,41E-09	3,02E-08	4,00E-09
	TGI	6,29E-09	4,89E-09	4,82E-09	4,68E-09	6,74E-08	7,06E-09
	LC ₅₀	1,25E-08	1,00E-08	9,99E-09	9,07E-09	3,95E-07	1,24E-08
HELA-APL	GI ₅₀	1,10E-08	2,39E-09	2,00E-09	3,05E-09	2,97E-08	3,81E-09
	TGI	3,98E-08	4,80E-09	4,10E-09	6,24E-09	6,47E-08	6,32E-09
	LC ₅₀	1,50E-07	9,63E-09	8,46E-09	1,27E-08	3,27E-07	1,04E-08

		69	70	71	72	73	74
A549	GI ₅₀	5,57E-06	5,06E-06	2,11E-06	5,19E-08	3,25E-06	2,64E-06
	TGI	2,23E-05	5,06E-05	1,05E-05	1,04E-07	6,05E-06	7,09E-06
	LC ₅₀	5,57E-05	5,06E-05	3,16E-05	4,15E-06	1,13E-05	1,61E-05
HT29	GI ₅₀	1,11E-06	1,01E-05	5,27E-06	1,04E-06	5,65E-06	5,32E-07
	TGI	1,11E-06	1,01E-05	5,27E-06	1,04E-06	1,23E-05	1,61E-06
	LC ₅₀	1,11E-05	5,06E-05	5,27E-05	5,19E-06	1,23E-05	1,61E-05
SW-620	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MEL-28	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
OVCAR	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
A498	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
DU145	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MCP	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MB231	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
H-MEC-1	GI ₅₀					6,65E-06	2,64E-07
	TGI					1,23E-05	4,33E-06
	LC ₅₀					1,23E-05	1,61E-05
LNCAP	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
SK-OV3	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						

ES 2 466 025 T3

IGROV	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
IGROV-ET	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
SK-BR3	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
K562	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
PANC-1	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
LOVO	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
LOVO-DOX	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
HELA	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
HELA-APL	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						

		75	76	77	ET729	ET594	ET770
A549	GI ₅₀	8,89E-07	4,13E-07	3,01E-07	1,82E-08	4,90E-08	3,24E-09
	TGI	4,01E-06	8,40E-07	7,28E-07	5,71E-08	1,31E-07	6,98E-09
	LC ₅₀	1,27E-05	4,65E-06	3,65E-06	1,34E-06	6,54E-07	5,20E-06
HT29	GI ₅₀	3,30E-07	6,27E-07	1,89E-07	2,05E-09	4,90E-08	5,86E-09
	TGI	9,33E-07	1,30E-06	9,08E-07	1,91E-08	9,80E-08	1,30E-08
	LC ₅₀	1,61E-05	1,30E-05	1,31E-05	1,34E-05	1,63E-06	1,30E-05
SW-620	GI ₅₀					3,27E-08	
	TGI					9,80E-08	
	LC ₅₀					3,27E-06	
MEL-28	GI ₅₀		2,38E-07	6,31E-08	7,52E-10	3,27E-08	2,63E-09
	TGI		5,49E-07	1,75E-07	2,11E-09	6,54E-08	5,34E-09
	LC ₅₀		1,27E-06	7,56E-07	7,07E-09	1,31E-07	1,08E-08
OVCAR	GI ₅₀					3,27E-08	
	TGI					1,14E-07	
	LC ₅₀					1,63E-05	
A498	GI ₅₀					8,17E-08	
	TGI					3,27E-07	
	LC ₅₀					1,14E-05	
DU145	GI ₅₀		4,92E-07	3,01E-07	5,68E-10	3,27E-08	4,16E-09
	TGI		1,34E-06	1,16E-06	3,17E-09	8,17E-08	3,20E-08
	LC ₅₀		1,30E-05	1,31E-05	1,34E-05	1,63E-07	1,30E-05
MCF	GI ₅₀					3,27E-08	
	TGI					9,80E-08	
	LC ₅₀					3,27E-06	
MB231	GI ₅₀					3,27E-08	
	TGI					1,14E-07	
	LC ₅₀					1,63E-06	
H-MEC-1	GI ₅₀	2,79E-07					
	TGI	1,64E-06					
	LC ₅₀	1,61E-05					

ES 2 466 025 T3

LNCAP	GI ₅₀		4,66E-08	4,35E-08	3,69E-10		1,48E-09
	TGI		8,07E-08	7,10E-08	8,68E-10		3,06E-09
	LC ₅₀		2,57E-07	1,18E-07	3,77E-09		6,34E-09
SK-OV3	GI ₅₀		5,47E-07	4,39E-07			
	TGI		1,90E-06	4,86E-06			
	LC ₅₀		1,30E-05	1,31E-05			
IGROV	GI ₅₀		1,97E-07	5,80E-08	4,13E-10		3,32E-09
	TGI		6,48E-07	2,72E-07	9,86E-10		8,51E-09
	LC ₅₀		5,25E-06	6,32E-06	7,45E-09		1,30E-05
IGROV-ET	GI ₅₀		5,13E-07	6,52E-07	2,54E-08		1,21E-08
	TGI		9,24E-07	1,70E-06	6,19E-08		4,60E-06
	LC ₅₀		1,30E-06	1,31E-05	1,34E-05		1,30E-05
SK-BR3	GI ₅₀				3,98E-10		9,86E-10
	TGI				8,60E-10		9,48E-08
	LC ₅₀				7,11E-09		1,30E-05
K562	GI ₅₀		2,69E-08	1,66E-08	5,99E-10		1,65E-09
	TGI		1,30E-07	1,01E-07	2,97E-09		8,02E-09
	LC ₅₀		1,30E-05	1,31E-05	2,74E-06		6,63E-06
PANC-1	GI ₅₀		6,95E-07	4,18E-07	1,05E-09		5,53E-09
	TGI		4,97E-06	2,72E-06	5,32E-09		1,15E-07
	LC ₅₀		1,30E-05	1,31E-05	1,34E-06		1,30E-05
LOVO	GI ₅₀		2,74E-07	2,41E-07	2,01E-09		3,09E-09
	TGI		6,83E-07	9,17E-07	6,50E-09		5,93E-09
	LC ₅₀		1,30E-06	1,31E-05	1,34E-05		1,14E-08
LOVO-DOX	GI ₅₀		2,66E-06	9,29E-07	2,05E-07		7,41E-08
	TGI		8,13E-06	5,66E-06	6,98E-07		1,30E-05
	LC ₅₀		1,30E-05	1,31E-05	1,34E-05		1,30E-05
HELA	GI ₅₀				3,33E-10		5,09E-09
	TGI				6,75E-10		1,26E-08
	LC ₅₀				1,78E-09		1,86E-07
HELA-APL	GI ₅₀				3,41E-10		2,96E-09
	TGI				6,79E-10		6,01E-09
	LC ₅₀				1,58E-09		1,22E-08

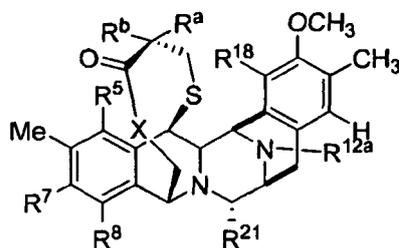
		ET743	ET745	ET759B	ET637-quinona	ET594-quinona	ET736-quinona
A549	GI ₅₀	2,52E-09	7,43E-07	2,62E-08	4,42E-09	2,35E-06	2,56E-08
	TGI	5,51E-09	4,77E-06	6,13E-08	1,09E-08	4,91E-06	5,29E-08
	LC ₅₀	1,21E-08	1,34E-05	7,02E-07	5,15E-08	1,03E-05	1,09E-07
HT29	GI ₅₀	3,41E-09	5,22E-07	4,19E-08	3,32E-09	6,53E-07	5,12E-08
	TGI	1,11E-08	2,65E-06	2,29E-06	7,78E-09	1,71E-06	1,28E-07
	LC ₅₀	1,31E-05	1,34E-05	1,29E-05	2,26E-06	1,63E-05	1,30E-05
SW-620	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
MEL-28	GI ₅₀	7,42E-10	6,02E-07	1,97E-08	2,96E-09	4,13E-07	1,23E-07
	TGI	3,06E-09	2,21E-06	4,91E-08	5,34E-09	7,38E-07	3,00E-07
	LC ₅₀	1,12E-08	8,62E-06	1,23E-07	9,61E-09	1,32E-06	7,18E-07
OVCAR	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
A498	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
DU145	GI ₅₀	6,18E-10	4,88E-07	3,91E-07	3,74E-09	1,99E-06	4,51E-08
	TGI	1,29E-09	2,67E-06	3,20E-06	6,30E-09	5,39E-06	7,63E-08
	LC ₅₀	4,33E-06	1,34E-05	1,19E-05	1,53E-08	1,46E-05	1,29E-07
MCP	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						

ES 2 466 025 T3

MB231	GI ₅₀						
	TGI						
	LC ₅₀						
H-MEC-1	GI ₅₀	9,03E-09	6,34E-07				
	TGI	6,88E-08	3,67E-06				
	LC ₅₀	1,31E-05	1,34E-05				
LNCAP	GI ₅₀	2,30E-10	6,52E-07	4,64E-09	1,78E-09	2,74E-07	2,48E-08
	TGI	5,29E-10	2,39E-06	1,67E-08	3,64E-09	4,98E-07	4,46E-08
	LC ₅₀	1,22E-09	9,81E-06	5,22E-08	7,44E-09	9,01E-07	7,99E-08
SK-OV3	GI ₅₀	1,31E-09	1,32E-06				
	TGI	1,30E-08	5,48E-06				
	LC ₅₀	1,31E-05	1,34E-05				
IGROV	GI ₅₀	5,79E-10	7,74E-07	2,29E-08	2,76E-09	4,52E-07	6,71E-08
	TGI	2,60E-09	3,26E-06	6,52E-08	5,80E-09	9,58E-07	2,15E-07
	LC ₅₀	1,03E-08	1,34E-05	1,00E-05	1,21E-08	3,64E-06	7,35E-07
IGROV-ET	GI ₅₀	4,29E-09	3,70E-06	5,82E-08	3,42E-08	4,37E-06	5,10E-07
	TGI	7,86E-09	8,45E-06	2,73E-07	6,91E-08	9,11E-06	7,82E-07
	LC ₅₀	1,86E-08	2,34E-05	1,71E-06	1,39E-07	1,63E-05	1,20E-06
SK-BR3	GI ₅₀	4,79E-10	6,29E-07	5,37E-09	7,58E-10	3,02E-07	5,33E-09
	TGI	1,72E-09	3,15E-06	1,16E-08	2,67E-09	5,93E-07	1,13E-08
	LC ₅₀	8,57E-09	1,34E-05	8,81E-08	8,51E-09	1,16E-06	1,92E-07
K562	GI ₅₀	3,47E-10	8,84E-07	6,00E-09	5,66E-10	1,37E-07	4,96E-09
	TGI	6,05E-10	3,90E-06	3,79E-08	1,97E-09	4,78E-07	1,37E-08
	LC ₅₀	1,06E-09	1,34E-05	1,29E-05	1,44E-08	1,62E-06	1,05E-07
PANC-1	GI ₅₀	1,59E-09	1,32E-06	3,55E-08	3,72E-09	1,58E-06	3,94E-07
	TGI	6,34E-09	9,22E-06	1,22E-07	8,24E-09	4,86E-06	9,57E-07
	LC ₅₀	3,99E-08	1,34E-05	1,10E-05	3,42E-09	1,49E-05	1,30E-05
LOVO	GI ₅₀	1,56E-09	5,55E-06	3,27E-07	3,98E-09	7,59E-07	2,65E-07
	TGI	4,23E-09	1,34E-05	6,21E-08	8,51E-09	2,91E-06	5,96E-07
	LC ₅₀	1,14E-08	1,34E-05	1,18E-07	6,08E-06	1,63E-05	1,30E-06
LOVO-DOX	GI ₅₀	2,95E-08	6,25E-06	1,92E-07	2,62E-07	6,27E-06	7,47E-07
	TGI	1,10E-07	1,34E-05	6,25E-07	9,62E-07	1,31E-05	3,28E-06
	LC ₅₀	1,31E-05	1,34E-05	1,29E-05	9,00E-08	1,63E-05	1,30E-05
HELA	GI ₅₀			2,13E-08	2,24E-09	3,43E-07	3,32E-06
	TGI			6,42E-08	4,88E-09	6,20E-07	6,14E-06
	LC ₅₀			5,27E-07	1,06E-08	1,12E-06	1,14E-07
HELA-APL	GI ₅₀			3,59E-08	2,39E-09	3,98E-07	5,55E-08
	TGI			1,02E-07	5,12E-09	6,74E-07	7,84E-08
	LC ₅₀			1,04E-06	1,09E-08	1,14E-06	1,11E-07

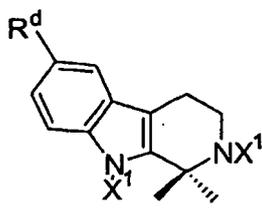
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



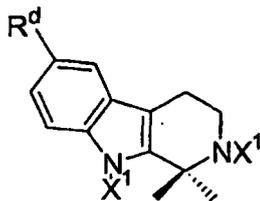
5 en la que

R^a y R^b junto con el carbono al que están unidos forman un grupo de fórmula:



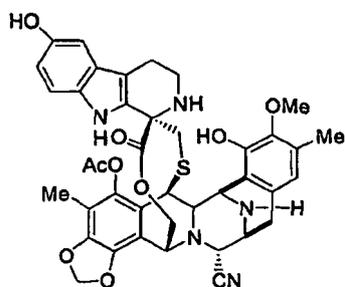
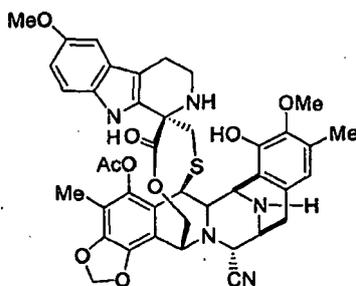
- 10 en la que cada X¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno o R' sustituido o sin sustituir, OR', -
 (C=O)R', alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir,
 alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y aralquilo sustituido o sin sustituir; en donde R' se
 selecciona entre el grupo que consiste en H, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, C(=O)H, C(=O)CH₃, CO₂H,
 CO₂CH₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, aralquilo y heterocíclico;
 15 en la que R^d es R' sustituido o sin sustituir, OR', -(C=O)R', alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin
 sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o
 aralquilo sustituido o sin sustituir; en la que R' se selecciona entre el grupo que consiste en OH, NO₂, NH₂, SH,
 CN, halógeno, C(=O)H, C(=O)CH₃, CO₂H CO₂CH₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, aralquilo
 y heterocíclico;
 20 R⁷ es -OCH₃ y R⁸ es -OH o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo -O-CH₂-O-;
 R^{12a} es hidrógeno, acilo, alquenilo o alquil-O-CO-;
 R²¹ es -H, -OH o -CN;
 X es -O- o -NH-;
 25 R⁵ y R¹⁸ son -OX₁, en donde cada X₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en
 hidrógeno y un grupo acilo;
 en donde
 los sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, nitro,
 azido, grupos alcanoílo C₁₋₆, carboxamido, grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos alcoxi,
 grupos ariloxi, grupos alquiltio, grupos alquilsulfonilo, grupos alquilsulfonilo, grupos aminoalquilo, grupos arilo
 30 sustituido o sin sustituir y grupos aralquilo sustituido o sin sustituir; y
 el grupo alquilo sustituido o sin sustituir es un grupo alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir;
 el grupo alquenilo sustituido o sin sustituir es un grupo alquenilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir;
 el grupo alquinilo sustituido o sin sustituir es un grupo alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir;
 el grupo alcoxi sustituido o sin sustituir es un grupo alcoxi C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir;
 35 el grupo arilo sustituido o sin sustituir es un grupo arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir;
 el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales de 1 a 4 son
 heteroátomos;
 el grupo acilo se selecciona entre alquil-CO, alquenil-CO, alquinil-CO, aril-CO y heterocíclico-CO, donde alquilo,
 alquenilo, alquinilo, arilo y heterocíclico son como se han definido anteriormente;
 el grupo aralquilo es un grupo alquilo C₁-C₁₂ sustituido con un grupo arilo C₆-C₁₈; y
 40 el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido o sin sustituir.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada X¹ en:

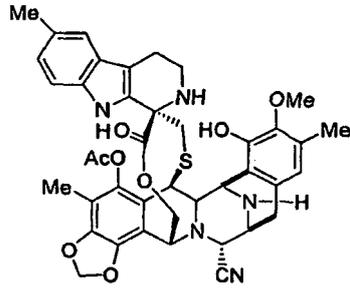


es, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

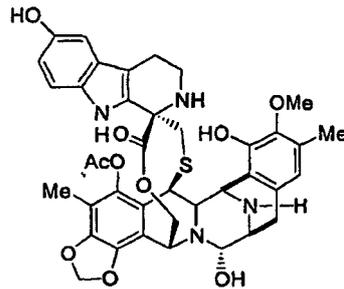
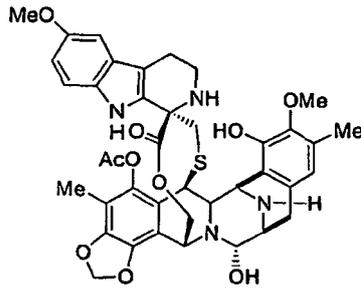
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^d es alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alquenoilo C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, alquinoilo C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir o aralquilo sustituido o sin sustituir, en donde el grupo aralquilo es un grupo alquilo C₁-C₁₂ sustituido con un grupo arilo C₆-C₁₈.
- 10 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^d es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^d es metilo o metoxi.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo -O-CH₂-O-.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R^{12a} es hidrógeno, alquil C₁-C₆-CO-, alilo o t-BOC.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R²¹ es -OH o -CN.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R⁵ es un grupo aciloxi.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R⁵ es acetiloxi.
- 25 11. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R¹⁸ es OH.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula:



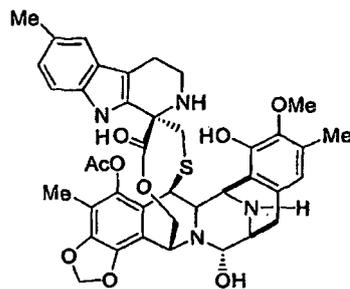
30
o



13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula:



o



5 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en cualquier reivindicación anterior, y un vehículo farmacéutico.

10 15. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una composición farmacéutica como se ha definido en la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento de cáncer.