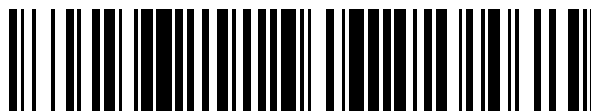


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 489 645**

51 Int. Cl.:

C07D 261/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2007** **E 07837129 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014** **EP 2064192**

54 Título: **Compuestos y métodos para inhibir la interacción de proteínas BLC con compañeros de unión**

30 Prioridad:

21.08.2006 US 838987 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.09.2014

73 Titular/es:

**INFINITY DISCOVERY, INC. (100.0%)
780 MEMORIAL DRIVE
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**CASTRO, ALFREDO C.;
DEPEW, KRISTOPHER M.;
GROGAN, MICHAEL J.;
HOLSON, EDWARD B.;
HOPKINS, BRIAN T.;
JOHANNES, CHARLES W.;
KEANEY, GREGG F.;
KONEY, NII O.;
LIU, TAO;
MANN, DAVID A.;
NEVALAINEN, MARTA;
PELUSO, STEPHANE;
PEREZ, LAWRENCE BLAS;
SNYDER, DANIEL A. y
TIBBITTS, THOMAS T.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 489 645 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

Compuestos y métodos para inhibir la interacción de proteínas Bcl con compañeros de unión

5 **Antecedentes de la invención**

La apoptosis, o muerte celular programada, es importante para el desarrollo embrionario/anatómico normal, la defensa del hospedador y la supresión de la oncogénesis. Se ha implicado una regulación defectuosa de la apoptosis con el cáncer y muchas otras patologías humanas que son el resultado de un desequilibrio entre los procesos de división celular y muerte celular. Un punto de control central de la apoptosis es la regulación de la liberación del citocromo C por parte de la mitocondria. La liberación del citocromo C la regulan, en parte, miembros de la familia de Bcl-2. La familia de proteínas de Bcl-2 incluye tanto moléculas anti-apoptóticas, tales como Bcl-2 y Bcl-XL, como moléculas pro-apoptóticas, como Bax, Bak, Bid y Bad. Bcl-2 contribuye a la progresión celular del cáncer previniendo la renovación celular normal causada por mecanismos fisiológicos de muerte celular. La sobreexpresión de Bcl-2 se ha observado en el 70 % de los cánceres de mama y muchas otras formas de cáncer.

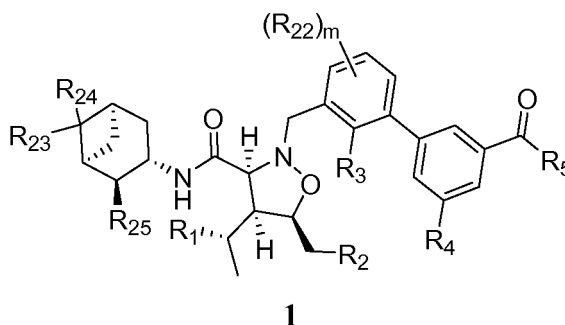
Se ha mostrado que varias moléculas pequeñas inhiben la función de Bcl-2. Sin embargo, existe la necesidad de moléculas orgánicas pequeñas adicionales que se unan a Bcl-2 y bloqueen su función anti-apoptótica en cáncer y promuevan la muerte celular en tumores.

El documento WO 2006/009869 describe isoxazolidinas que se unen a las proteínas Bcl y bloquean la función anti-apoptótica de Bcl en células cancerosas.

25 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere en general a compuestos de isoxazolidina útiles para tratar el cáncer. Los compuestos de isoxazolidina de la invención se unen a una o más proteínas Bcl y bloquean la función anti-apoptótica de Bcl en las células cancerosas y tejido tumoral que expresan la proteína Bcl.

30 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula 1:



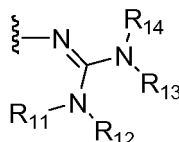
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en la que independientemente para cada caso

35 m es 0, 1, 2 ó 3;

n, o y p son independientemente para cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5;

40 R₁ es -OH, -OC(O)R₆, -OC(O)N(R₆)(R₇), o -N(R₆)(R₇);

R₂ es -OH, -N(R₈)(R₉), -N(R)C(O)N(R₈)(R₉), o -N(R)C(O)R₁₀; o tiene la fórmula **1b**;



1b

45 R₃ es alquilo C₁-C₃₀, haluro, alcoxi C₁-C₃₀, (cicloalquil) C₃-C₃₀ alcoxi C₁-C₃₀, aril (C₅-C₇)-alquiloxi (C₁-C₁₀), o -O(CH₂)₂-N(R₁₅)(R₁₆)

R₄; es -NMe₂, -NEt₂, -NH₂, -NHCH₂CHMe₂, -N(Me)CH₂CHMe₂, -NHCH₂CH₂OH, -N(Me)CH₂CH₂OH, -N(Me)CH₂CO₂H, -N(Me)CH₂C(O)NH₂, -N(Me)CH₂C(O)NHMe, -N(Me)CH₂C(O)NMe₂, -NHC(O)Me, 1-piperidinilo,

4-morfolino, (R)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinilo, -NO₂, Br, Cl, -C(O)Me.

R₅ es -N(R₁₇)(R₁₈);

5 R₆ y R₇ son independientemente para cada caso H, alquilo C₁-C₃₀, aril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroaril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), en la que heteroarilo comprende de uno a cuatro heteroátomos, o -[C(R₁₅)(R₁₆)]_n-R₁₉;

R₈ y R₉ son independientemente para cada caso H, alquilo C₁-C₃₀, aril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), o heteroaril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), en la que heteroarilo comprende de uno a cuatro heteroátomos;

10 R₁₀ es alquilo C₁-C₃₀, halo alquilo C₁-C₃₀ o -[C(R₁₅)(R₁₆)]_o-COOR;

R, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ son independientemente para cada caso H o alquilo C₁-C₃₀;

15 R₁₇ y R₁₈ son independientemente para cada caso H, alquilo C₁-C₃₀, arilalquilo C₁-C₃₀, heteroaril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), en la que heteroarilo comprende de uno a cuatro heteroátomos, alcoxi C₁-C₃₀, o -[C(R₁₉)(R₂₀)]_p-R₂₁;

20 R₁₉ y R₂₀ son independientemente para cada caso H, hidroxilo, alquilo C₁-C₃₀, alcoxi C₁-C₃₀, amino, aminoalquilo C₁-C₃₀, acilamino C₁-C₃₀, sulfonilamino, arilo (C₅-C₇), aril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo, heterociclilo (C₃-C₁₀) que comprende de uno a cuatro heteroátomos, heterociclilo (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₁₀), en la que heterociclilo comprende de uno a cuatro heteroátomos, heteroarilo (C₅-C₇) que comprende de uno a cuatro heteroátomos, o heteroaril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), en la que heteroarilo comprende de uno a cuatro heteroátomos;

25 R₂₁ es independientemente para cada caso H, alquilo C₁-C₃₀, arilo (C₅-C₇), heteroarilo (C₅-C₇) que comprende de uno a cuatro heteroátomos, heterociclilo (C₃-C₁₀) que comprende de uno a cuatro heteroátomos, heterociclilo (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₁₀), en la que heterociclilo comprende de uno a cuatro heteroátomos, alcoxi C₁-C₃₀, alquilsulfonilo C₁-C₃₀, arilsulfonilo C₅-C₇, alquilsulfonamido C₁-C₃₀, arilsulfonamido C₅-C₇, amino, amido o carboxilo;

30 R₂₂ independientemente para cada caso es haluro o alquilo C₁-C₃₀;

R₂₃ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃₀, hidroxialquilo C₁-C₃₀, alcoxi C₁-C₃₀-alquilo C₁-C₃₀, aciloxialquilo C₁-C₃₀ y haloalquilo C₁-C₃₀;

35 R₂₄ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃₀, hidroxialquilo C₁-C₃₀, alcoxi C₁-C₃₀-alquilo C₁-C₃₀, aciloxialquilo C₁-C₃₀ y haloalquilo C₁-C₃₀; y

R₂₅ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃₀, hidroxialquilo C₁-C₃₀, alcoxi C₁-C₃₀-alquilo C₁-C₃₀, aciloxialquilo C₁-C₃₀ y haloalquilo C₁-C₃₀.

40 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -OC(O)Me, -OC(O)(CH₂)₂Ph, -OC(O)CH₂CHMe₂, -OC(O)NHMe, -OC(O)NMe₂, -OC(O)NHCH₂(4-(OH)-Ph), -OC(O)NHPh, -OC(O)NHCH₂Ph, -OC(O)NH(CH₂)₄Ph, -OC(O)NH(CH₂)₂Ph, -OC(O)NH(CH₂)₂Me, -OC(O)NH(CH₂)₂NMe₂, -OC(O)NH(CH₂)₂NHC(O)Me, -OC(O)NH(CH₂)₂CHMe₂, -NHMe, -NH(CH₂)₂Ph, -NHC(O)Me y -NH(CH₂)₂NMe₂.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R₁ es -OH.

50 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R₂ es -OH, -OC(O)Me, -OCH₂CO₂H, -OCH₂CO₂Et, -N₃, -N=C(NMe₂)₂, -NH₂, -NMe₂, -NHC(O)Me, -NHC(O)CF₃, -NHC(O)Ph, -NHC(O)NHPh, -NHC(O)CH₂CH₂CO₂H, -NHC(O)CH₂CH₂CO₂Me, -NHCH₂Ph, -NHCH₂(4-piridilo), -NHCH₂(2-piridilo), -NHCH₂(4-(CO₂H)Ph), -NHCH₂(3-(CO₂H)Ph), -NH₂, -NHCHMe₂, -NHCH₂CHMe₂, -N(CH₂CHMe₂)₂, -NHCH₂(ciclopropilo), o -NHC(O)CH₂CH₂NMe₂.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R₂ es -OH o -NH₂.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R₂ es -NH₂.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R₂ es -OH.

65 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y

cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_3 es -OMe, -OEt, -OCH₂(ciclopropilo), F, -O(CH₂)₂NMe₂, -O(CH₂)₂(4-morfolino), -OCH₂(4-(MeO)Ph) o -OCH₂(2-piridilo).

5 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_3 es -OMe.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_4 es -NMe₂, -N(Me)CH₂CH₂OH, -N(Me)CH₂C(O)NMe₂, -N(Me)CH₂C(O)NHMe, o (R)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinilo.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_4 es -NMe₂.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_{22} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl y terc-butilo; y m es 0 ó 1.

25 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_{22} es F; y m es 0 ó 1.

30 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_{22} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl y terc-butilo; y m es 1.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_{22} es F; y m es 1.

40 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_{23} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, hidroximetilo, alcoximetilo, aciloximetilo y halometilo.

45 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_{24} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, hidroximetilo, alcoximetilo, aciloximetilo y halometilo.

50 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_{23} es metilo.

55 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_{24} es metilo.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_{23} es metilo; y R_{24} es metilo.

65 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_{25} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, hidroximetilo, alcoximetilo, aciloximetilo y halometilo.

70 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_{25} es metilo.

75 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_{23} es metilo; R_{24} es metilo; y R_{25} es metilo.

80 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_1 es -OH; y R_2 es -OH o -NH₂.

85 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_1 es -OH; R_2 es -OH o -NH₂; y R_3 es -OMe.

90 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_1 es -OH; R_2 es -OH o -NH₂; R_3 es -OMe.

95 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R_1 es -OH; R_2 es -OH o -NH₂; R_3 es -OMe; y R_4 es -NMe₂, -N(Me)CH₂CH₂OH, -N(Me)CH₂C(O)NMe₂, -N(Me)CH₂C(O)NHMe, o (R)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinilo.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R₁ es -OH; R₂ es -OH o -NH₂; R₃ es -OMe; y R₄ es -NMe₂.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R₁ es -OH; R₂ es -OH o -NH₂; R₂₃ es metilo; R₂₄ es metilo; y R₂₅ es metilo.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R₁ es -OH; R₂ es -OH o -NH₂; R₃ es -OMe; R₂₃ es metilo; R₂₄ es metilo; y R₂₅ es metilo.

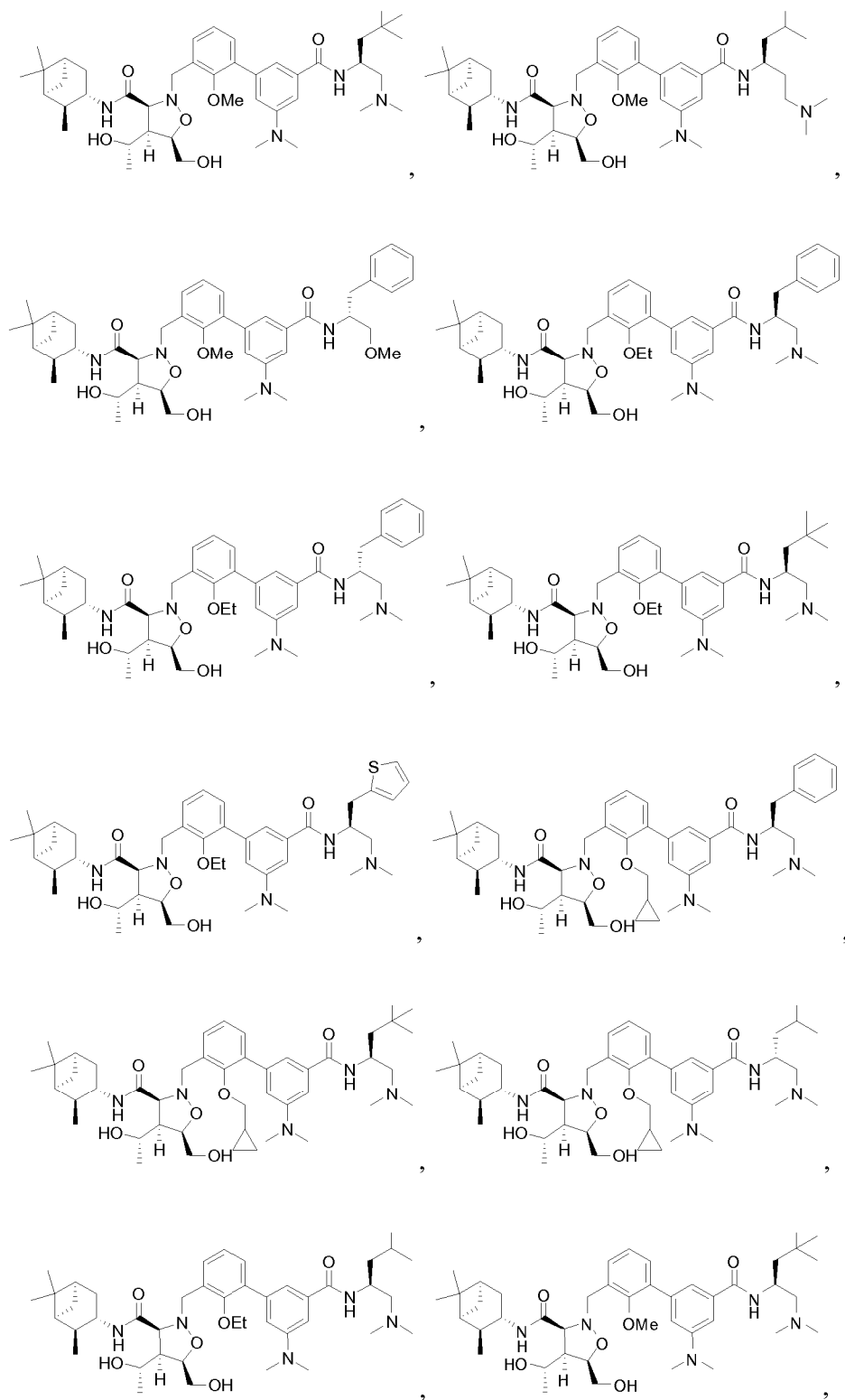
15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R₁ es -OH; R₂ es -OH o -NH₂; R₃ es -OMe; R₄ es amino; R₂₃ es metilo; R₂₄ es metilo; y R₂₅ es metilo.

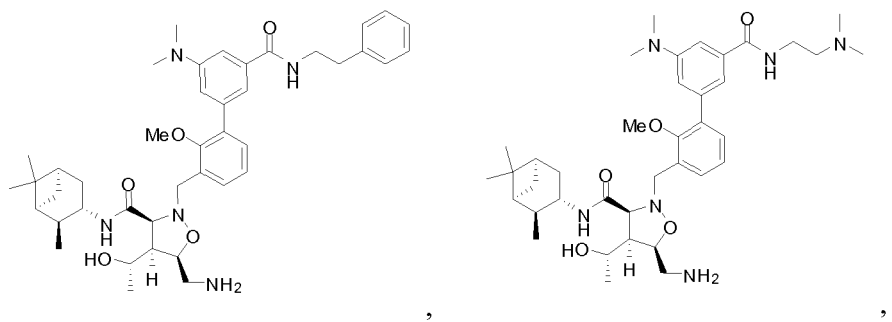
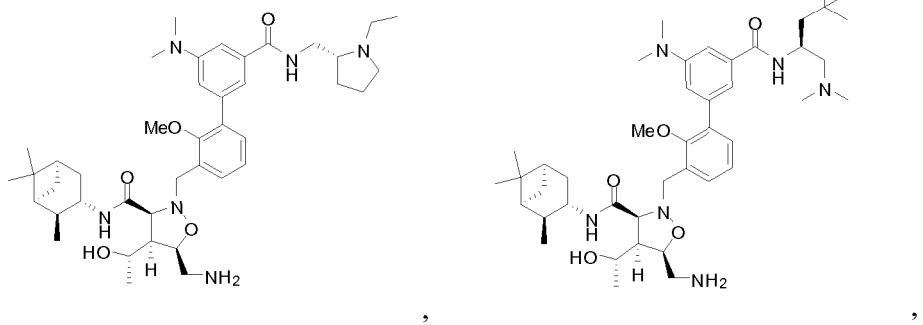
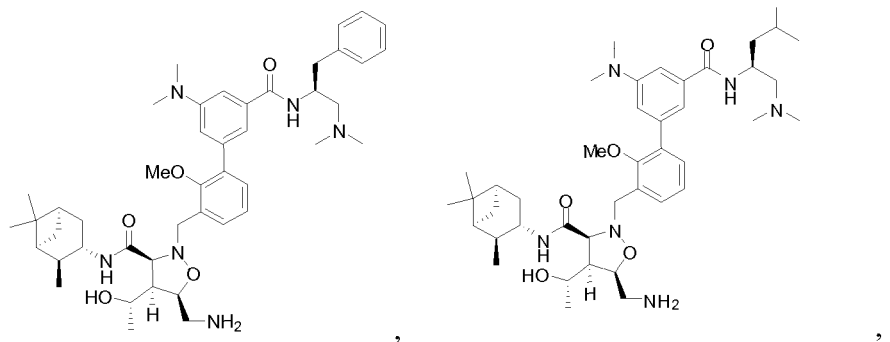
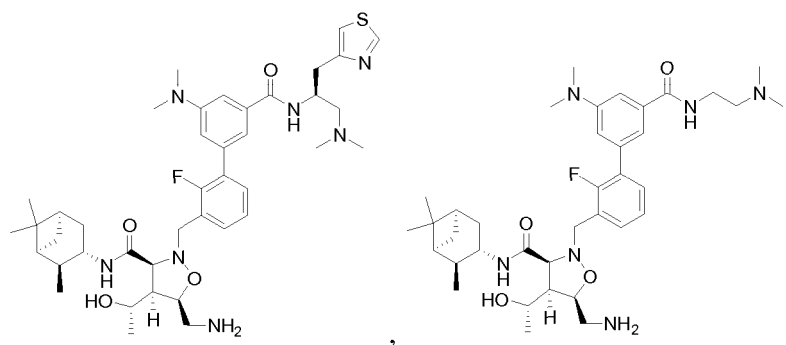
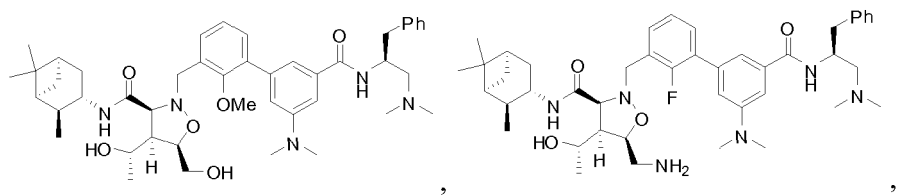
20 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R₁ es -OH; R₂ es -OH o -NH₂; R₃ es -OMe; R₄ es -NMe₂, -N(Me)CH₂CH₂OH, -N(Me)CH₂C(O)NMe₂, -N(Me)CH₂C(O)NHMe, o (R)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinilo; R₂₃ es metilo; R₂₄ es metilo; y R₂₅ es metilo.

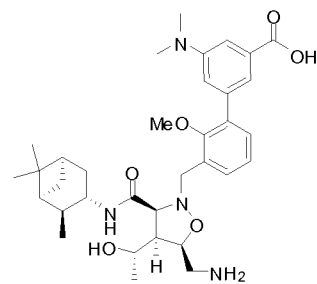
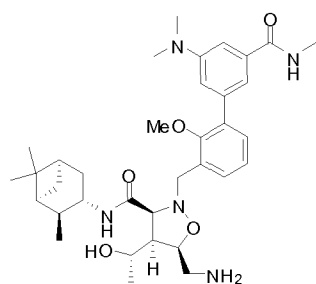
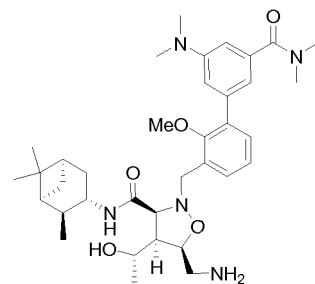
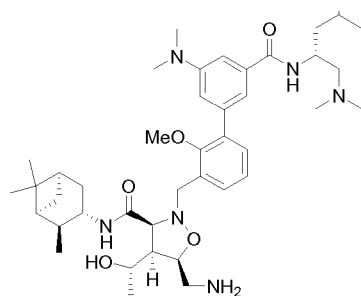
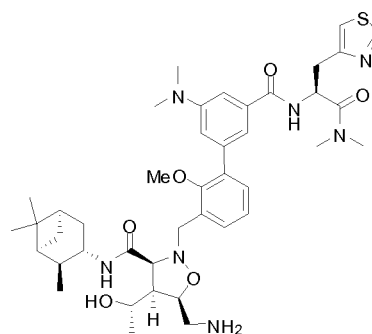
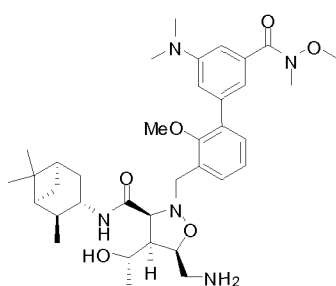
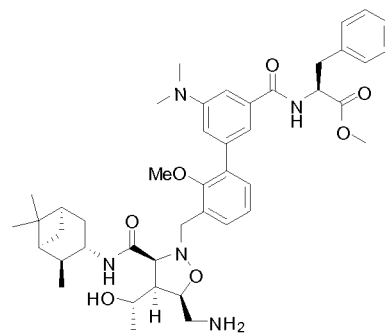
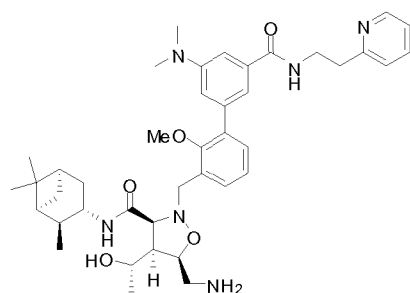
25 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente y cualquiera de las definiciones correspondientes, en el que R₁ es -OH; R₂ es -OH o -NH₂; R₃ es -OMe; R₄ es -NMe₂; R₂₃ es metilo; R₂₄ es metilo; y R₂₅ es metilo.

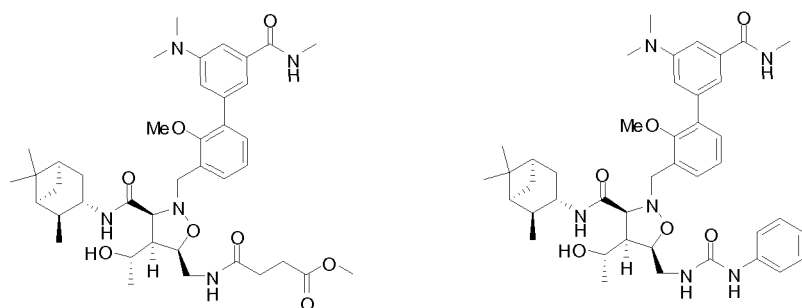
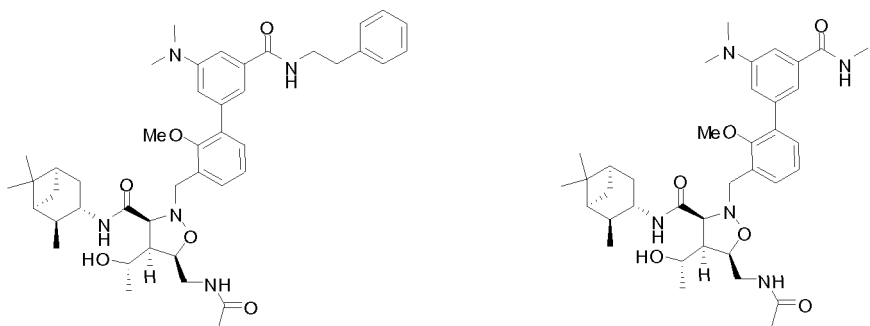
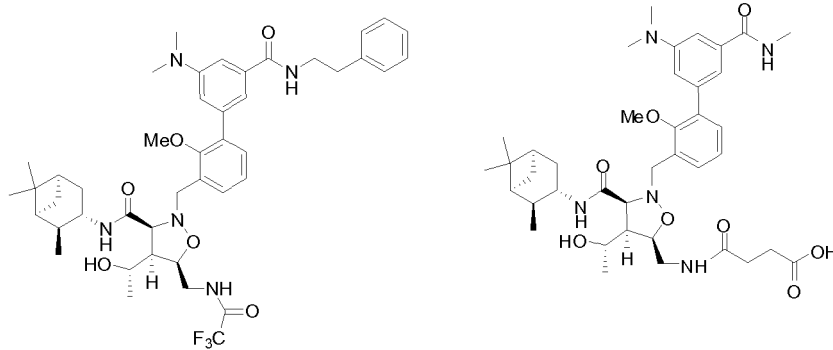
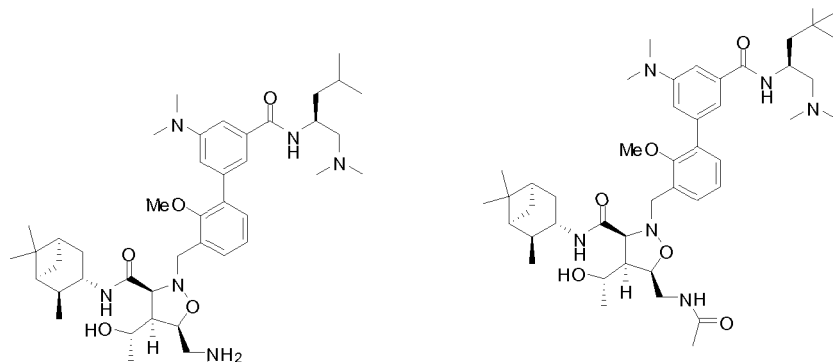
Las siguientes listas de compuestos incluyen compuestos que ya no se reivindican y, por lo tanto, simplemente se conservan con fines informativos.

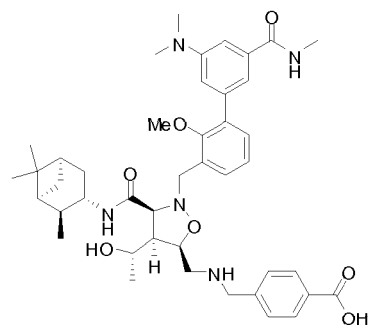
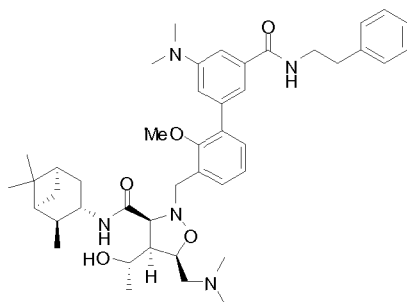
En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:





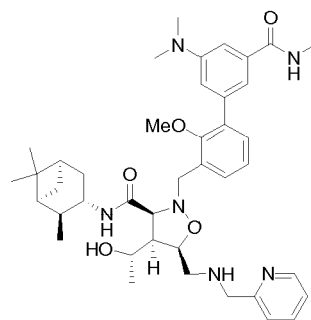
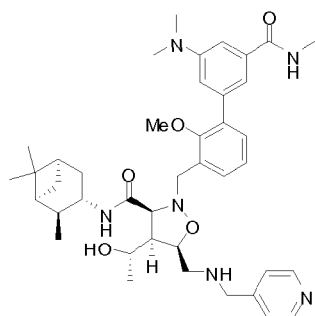






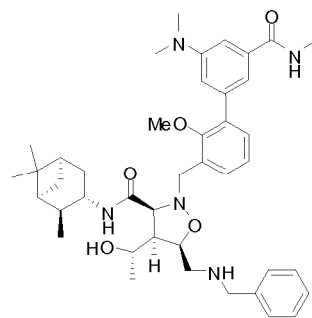
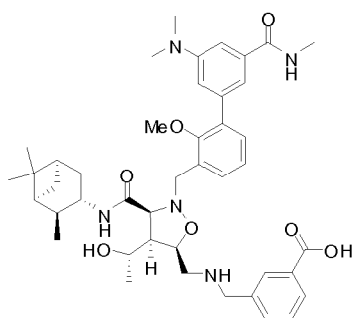
,

,



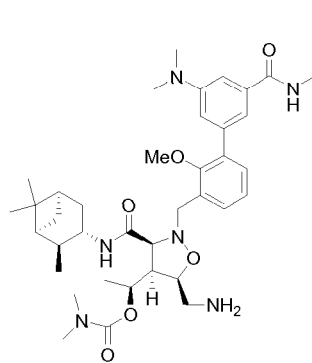
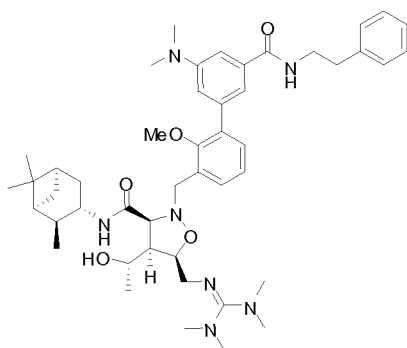
,

,

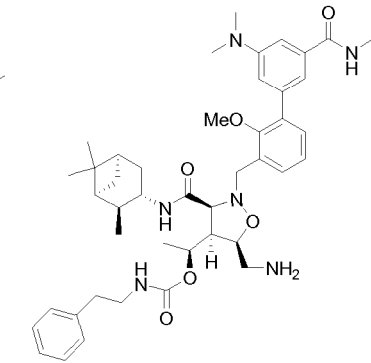


,

,

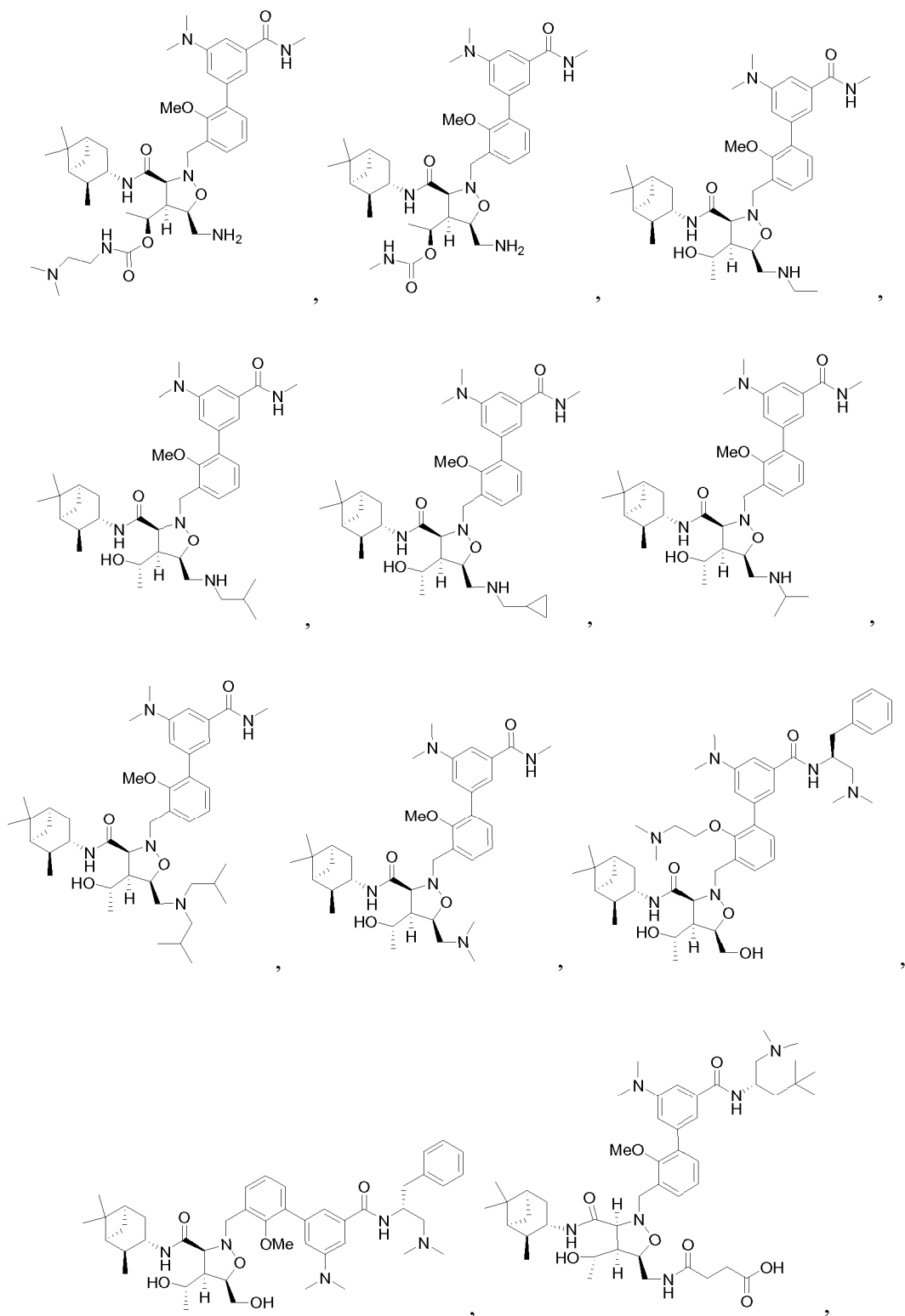


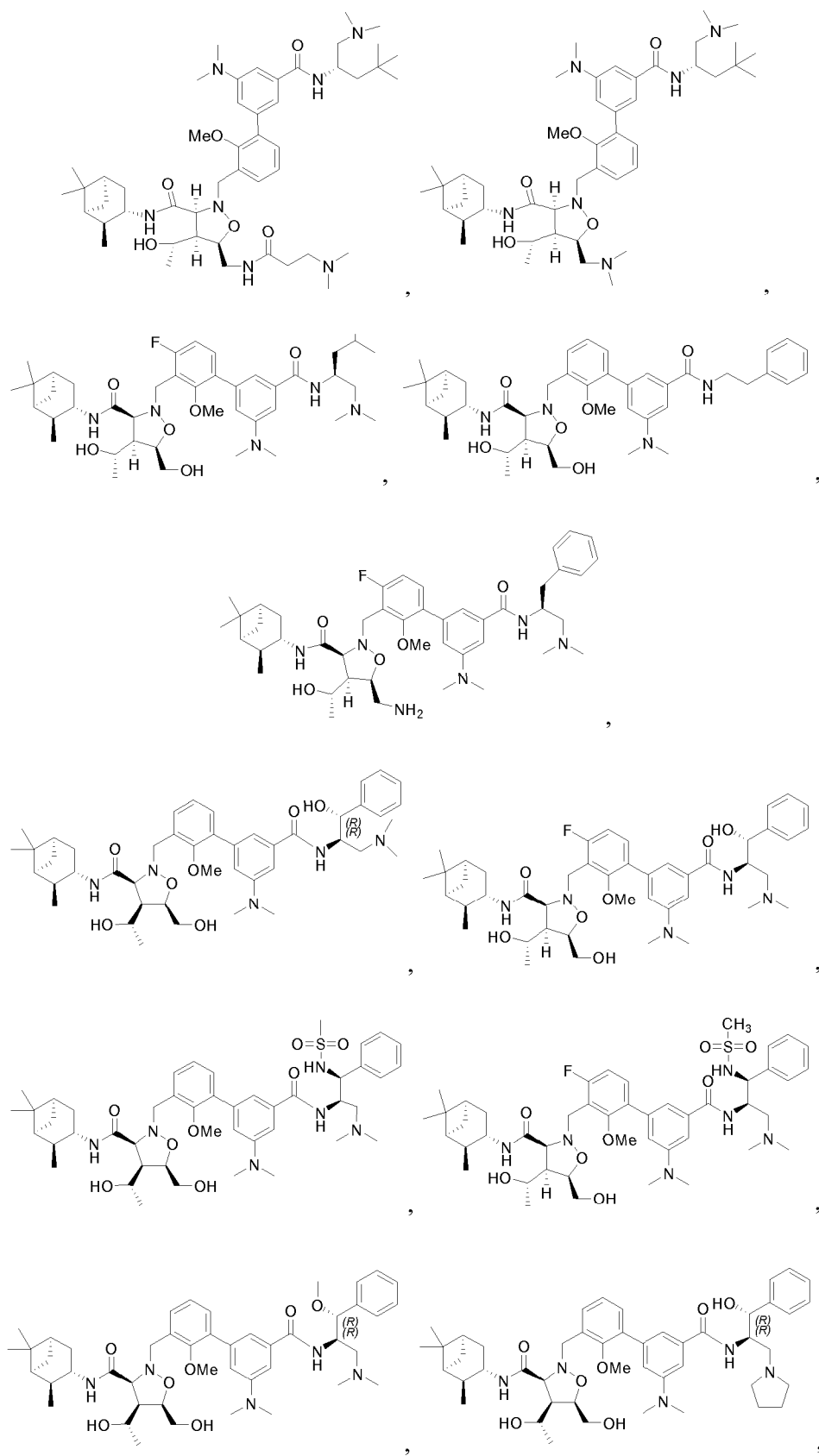
,

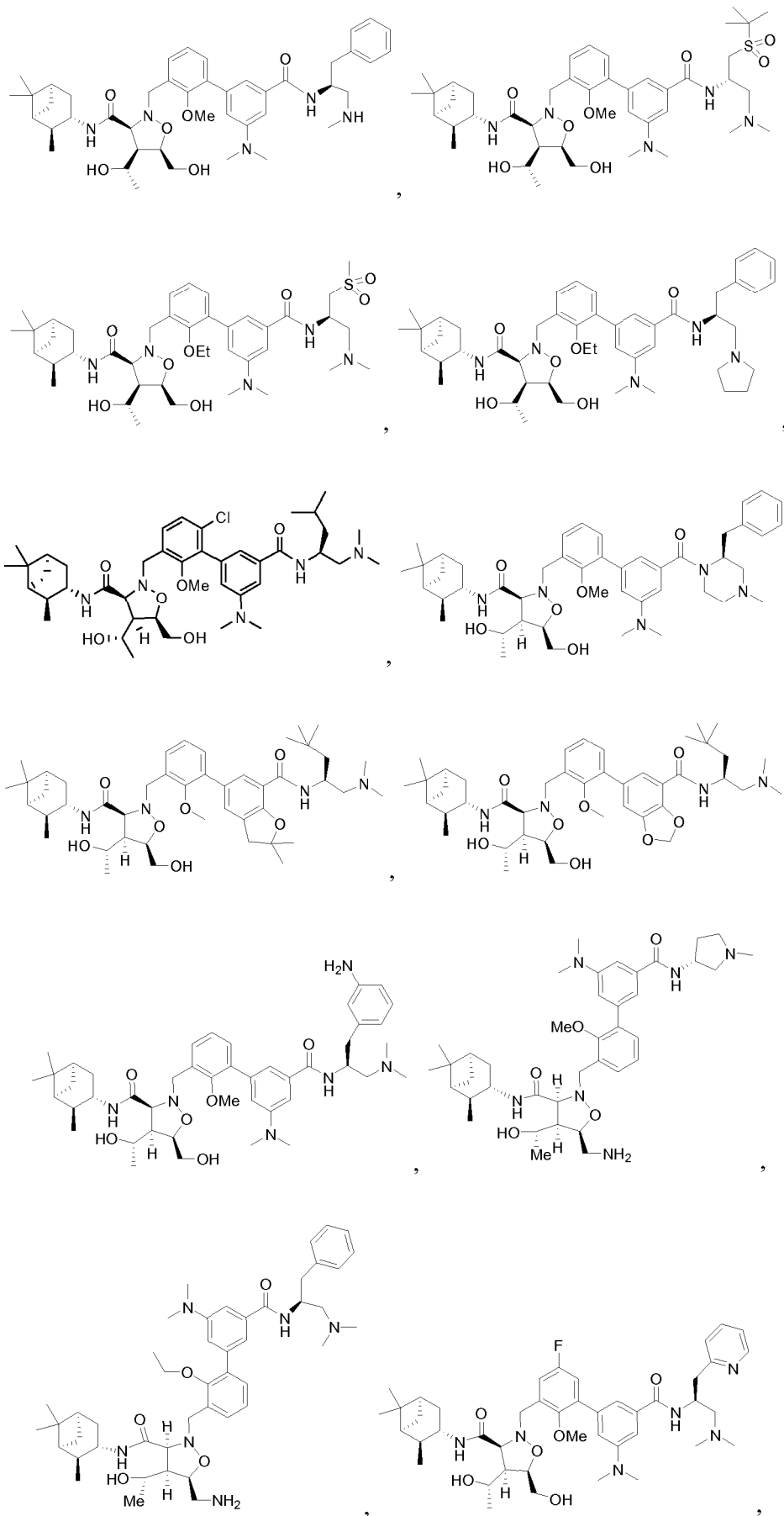


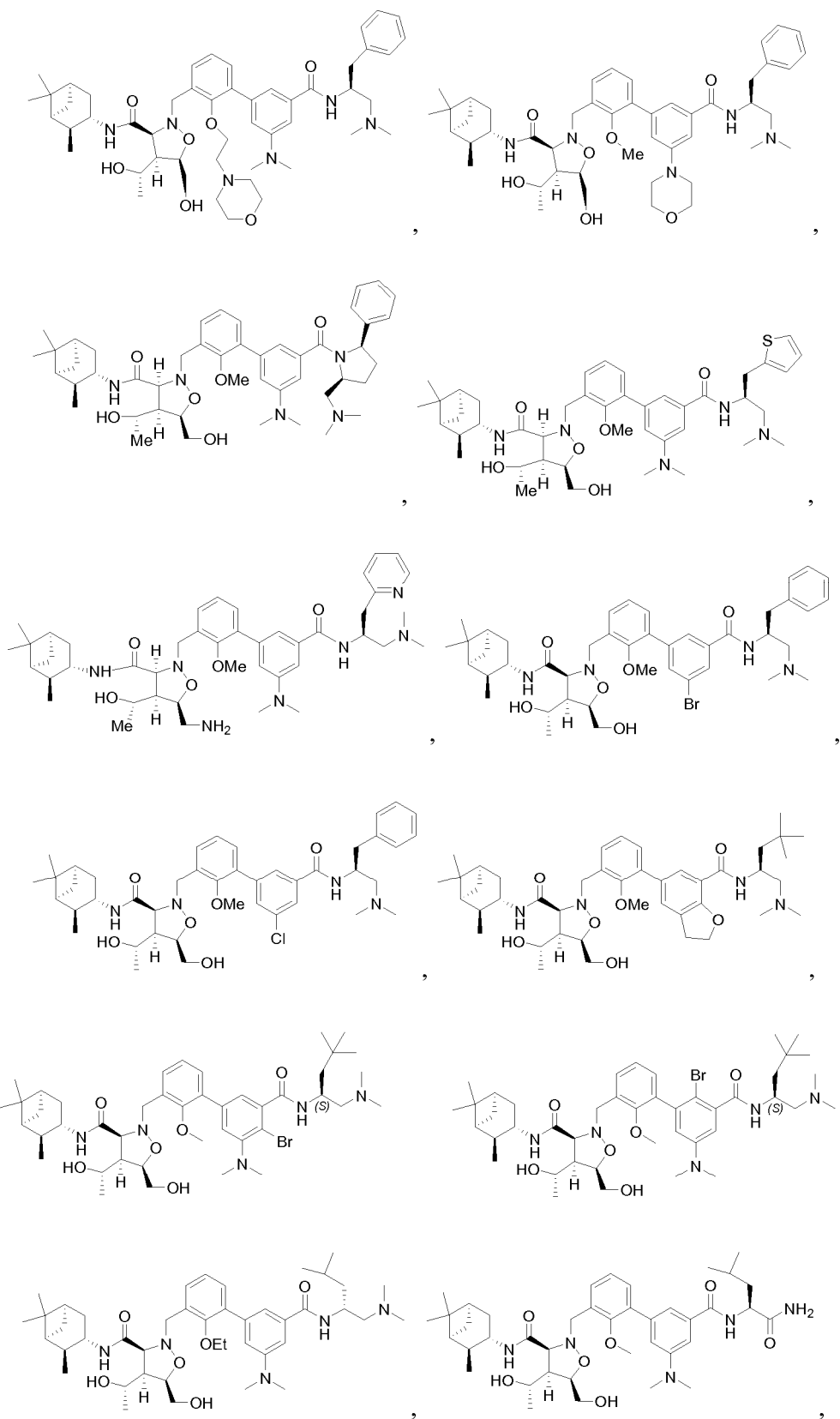
,

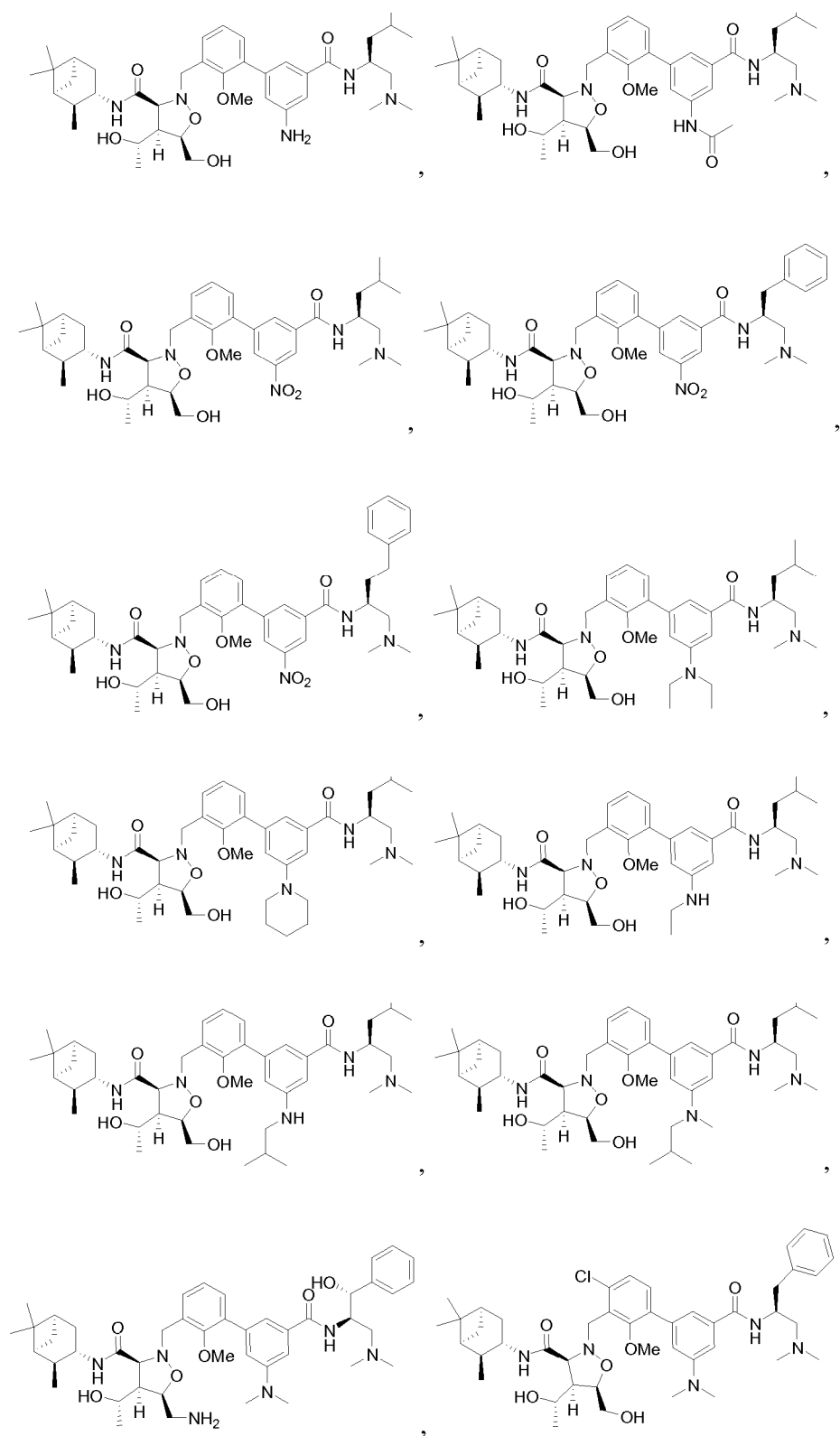
,

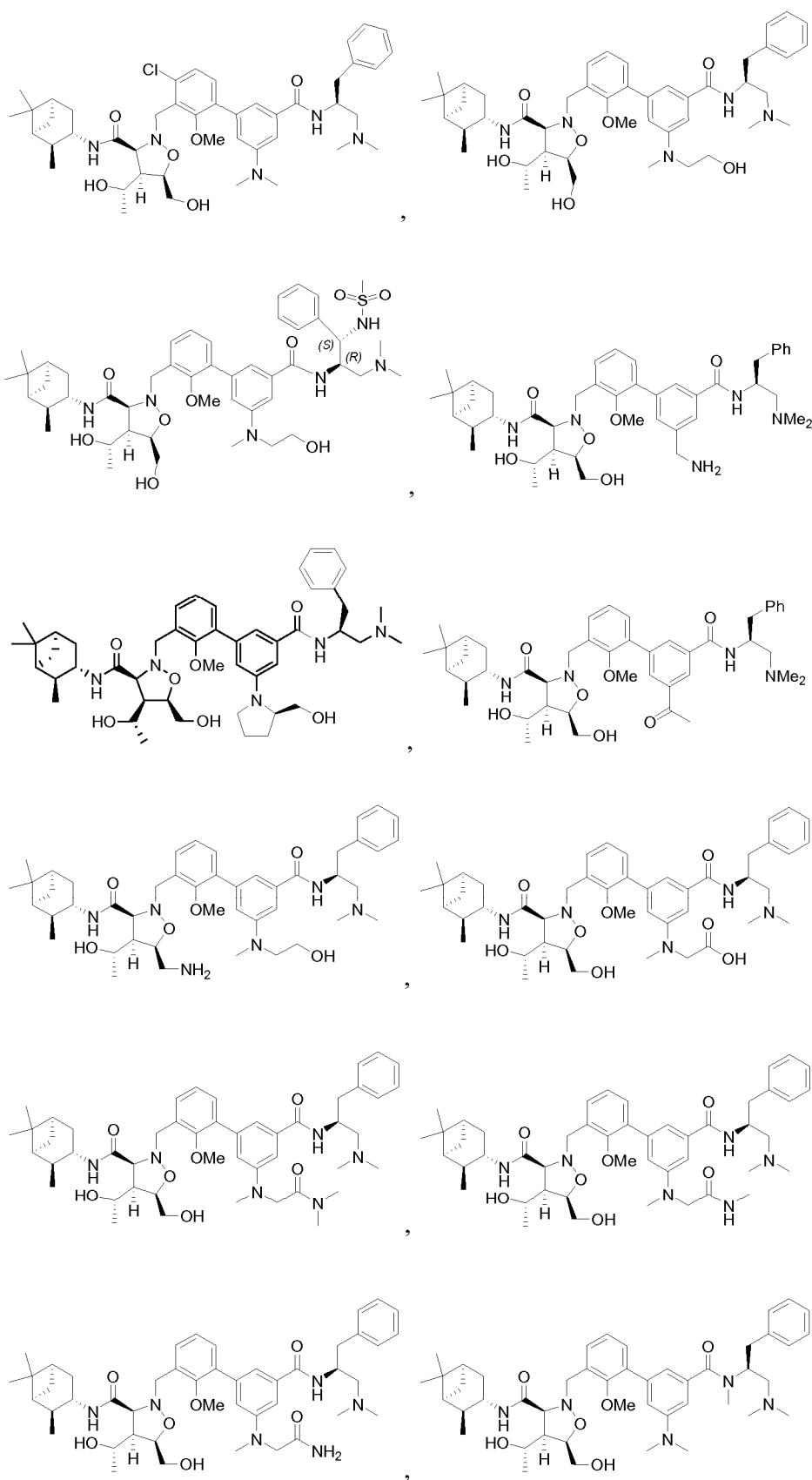


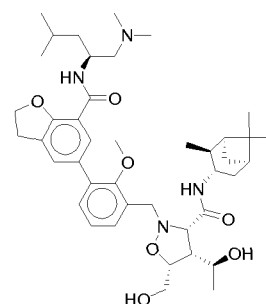
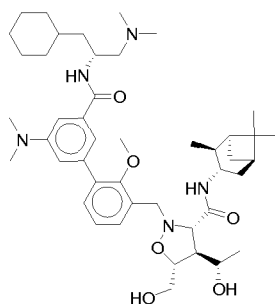
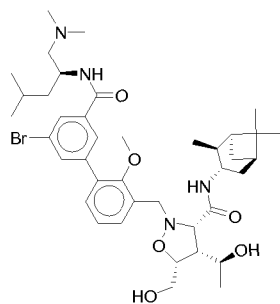
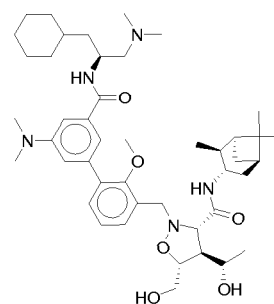
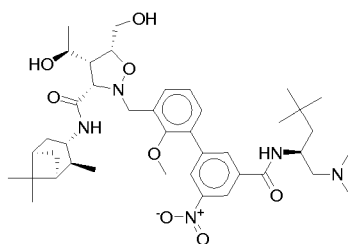
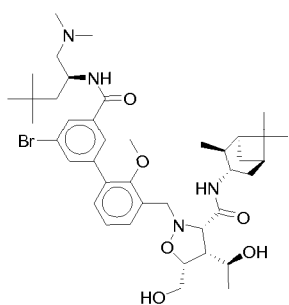
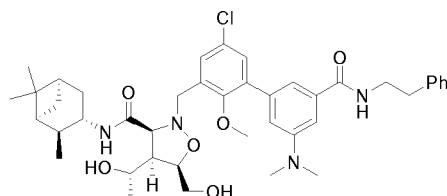
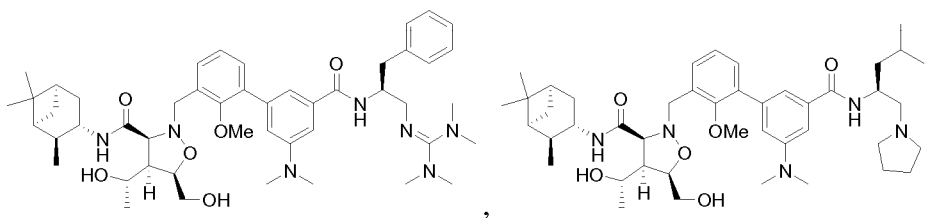
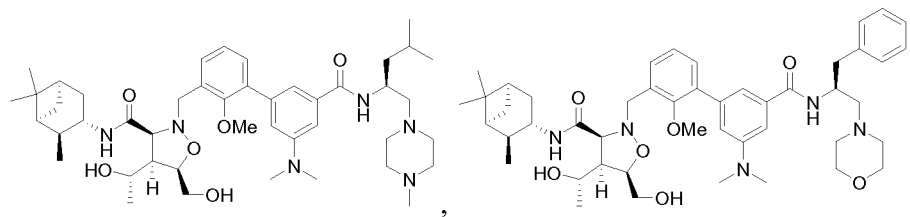
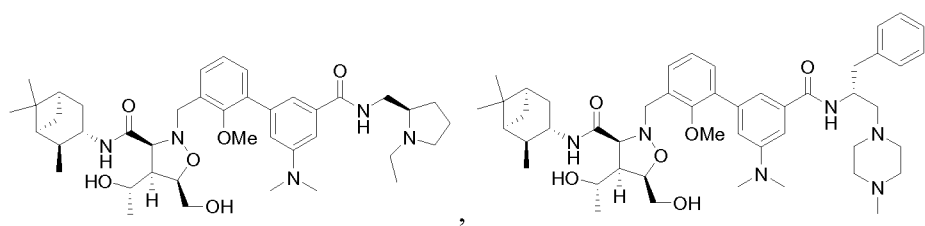


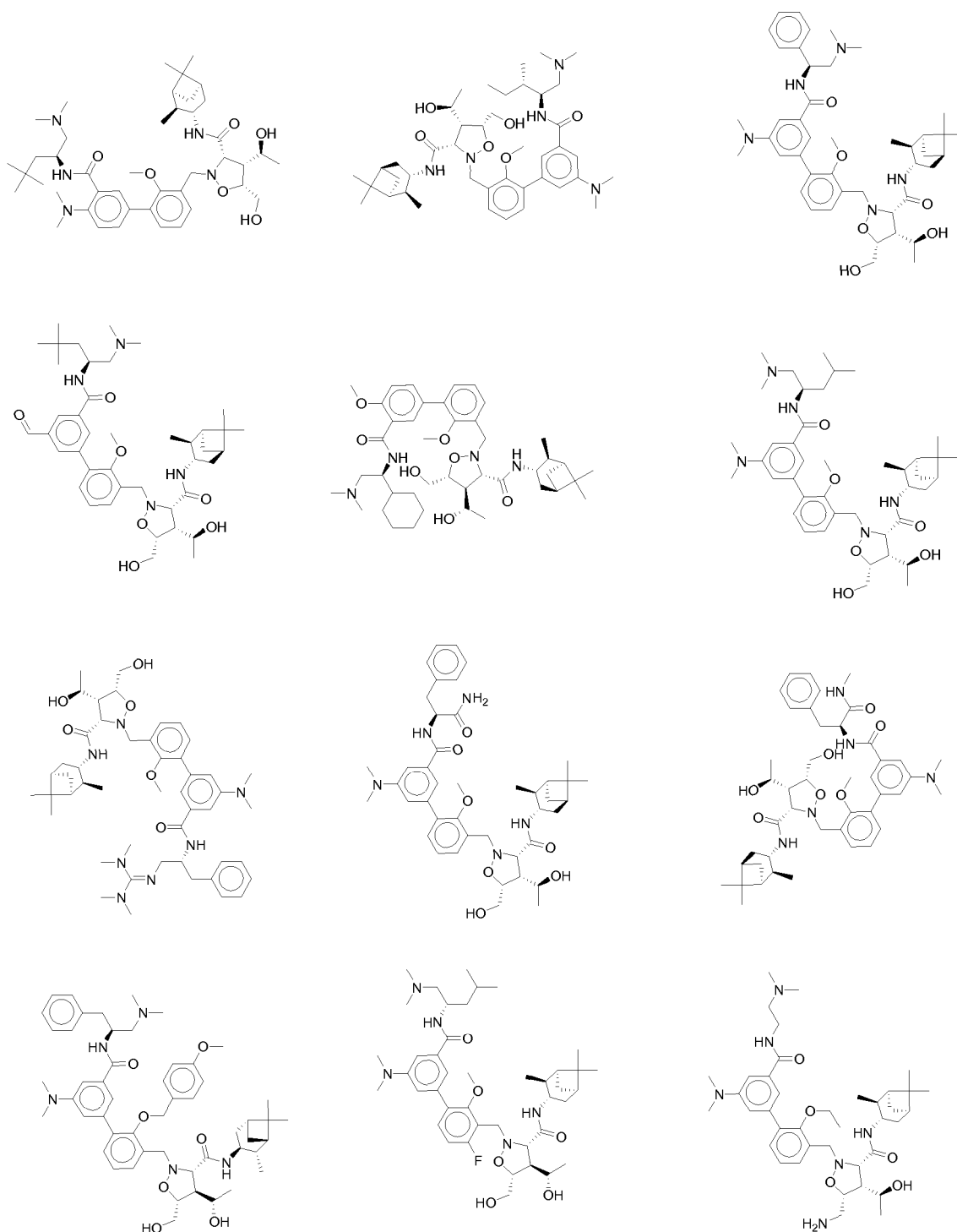


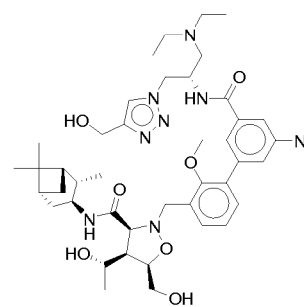
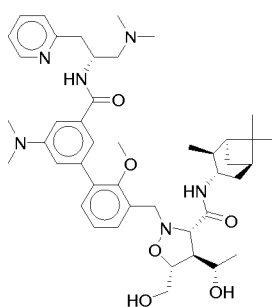
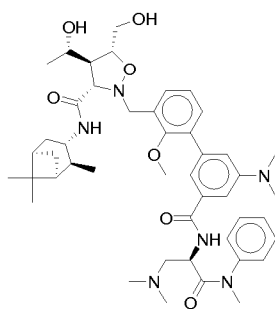
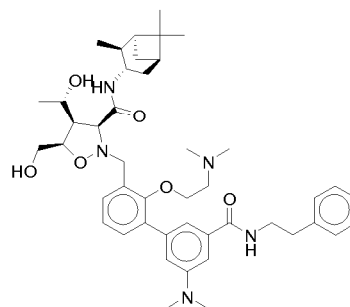
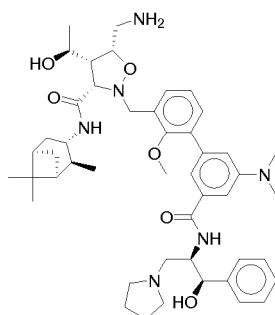
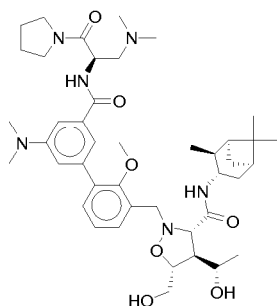
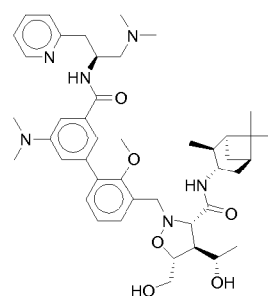
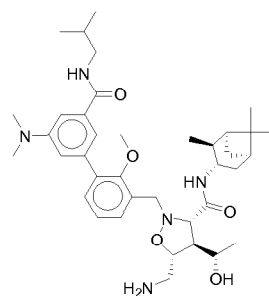
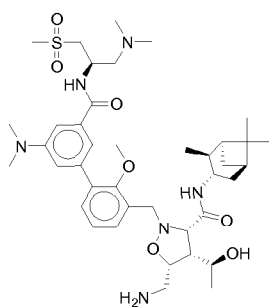
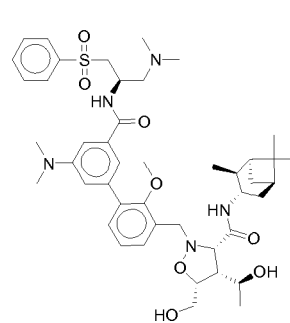
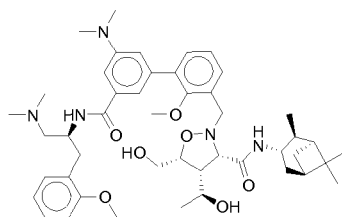
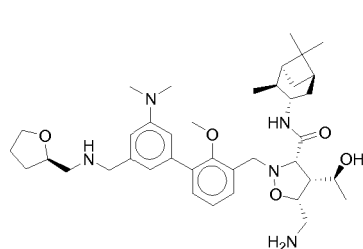


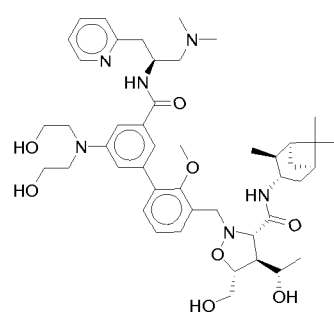
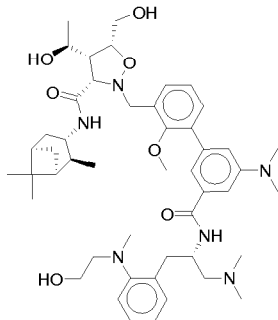
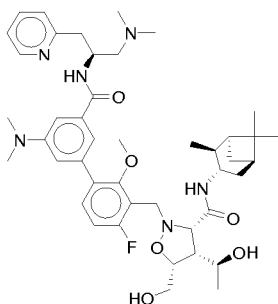
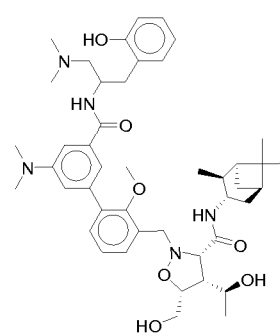
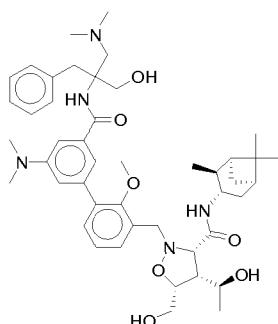
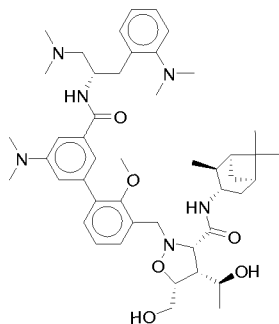
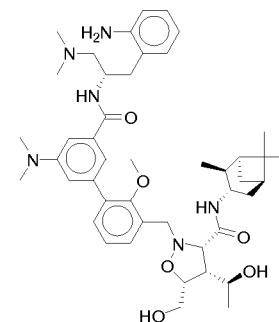
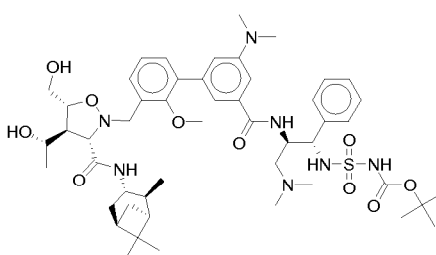
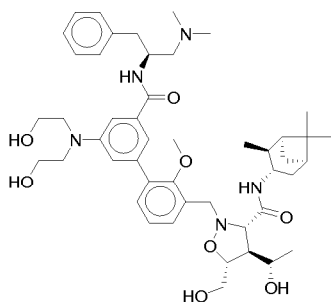
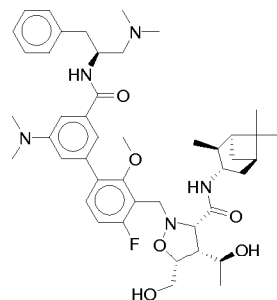
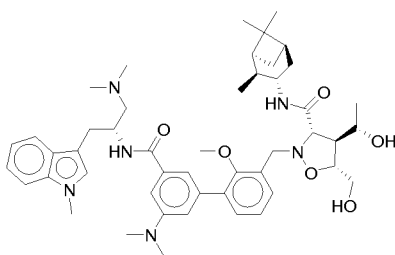
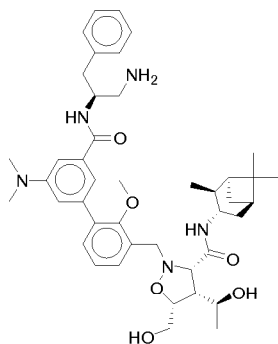


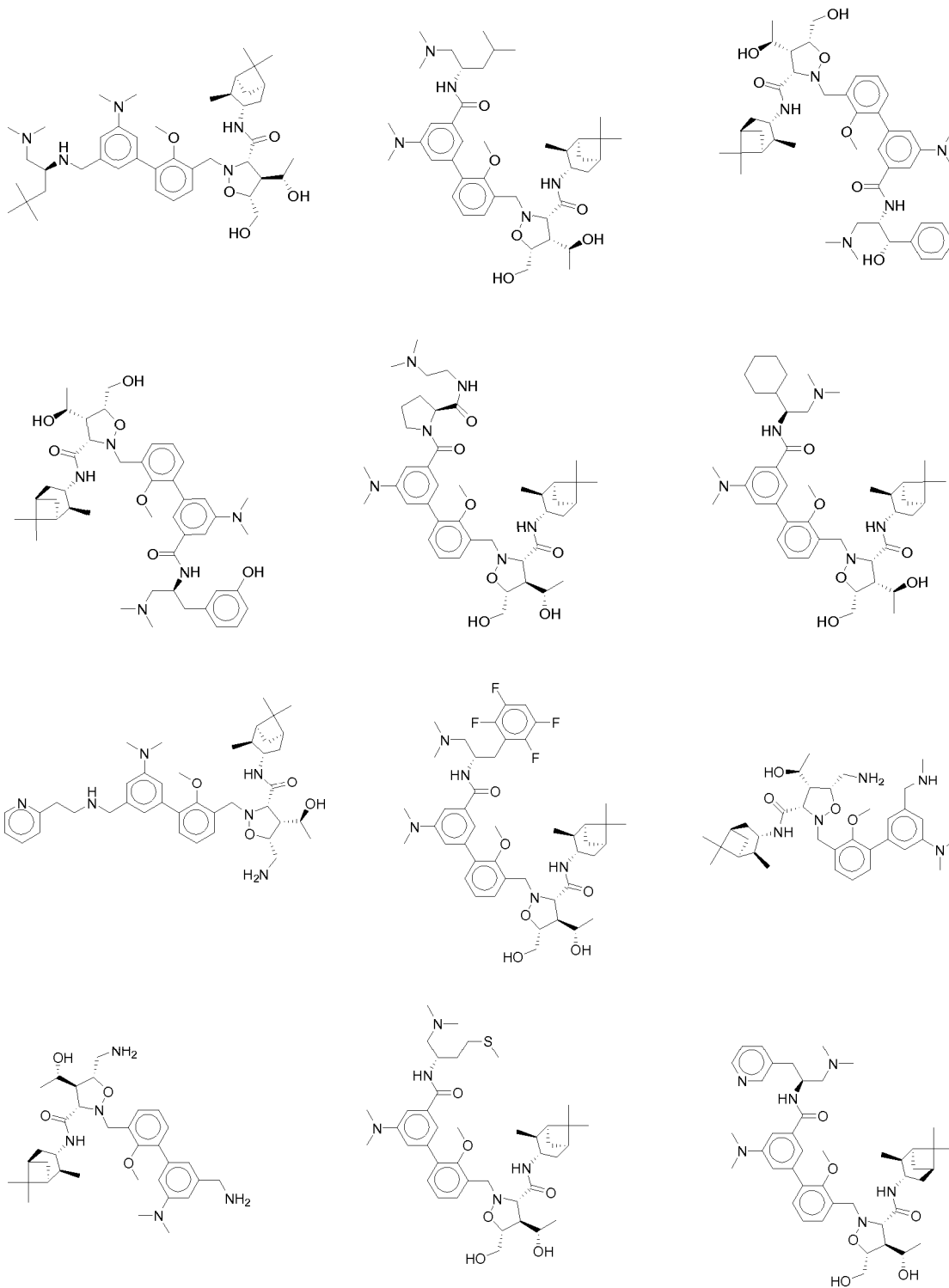


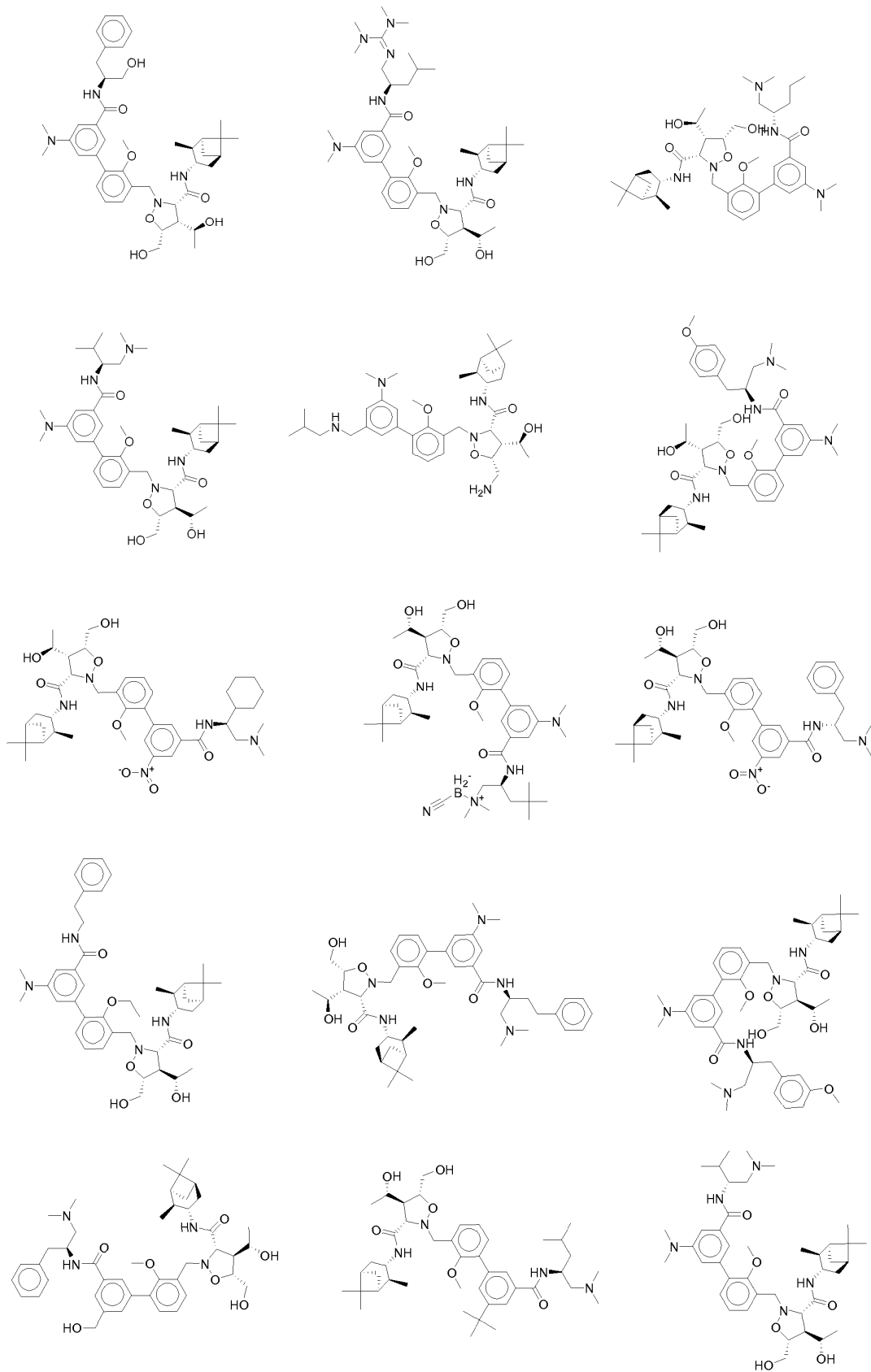


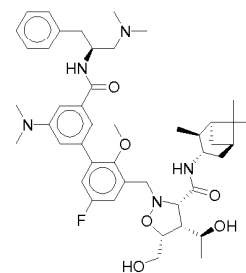
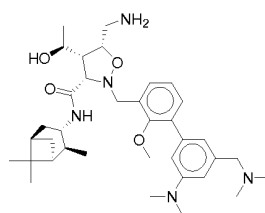
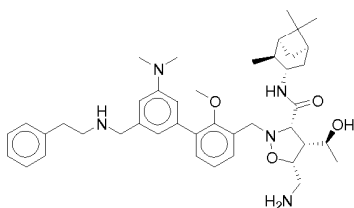
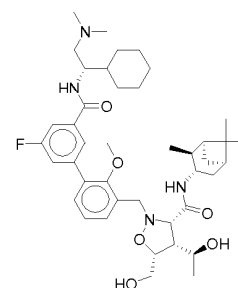
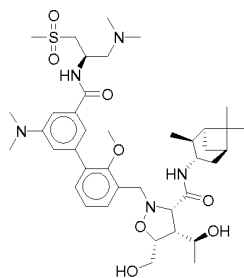
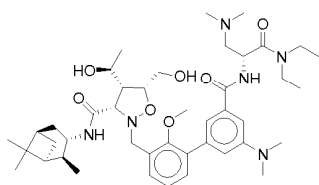
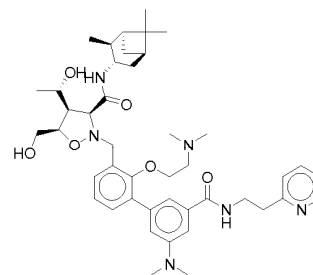
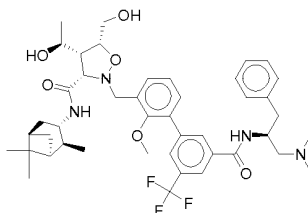
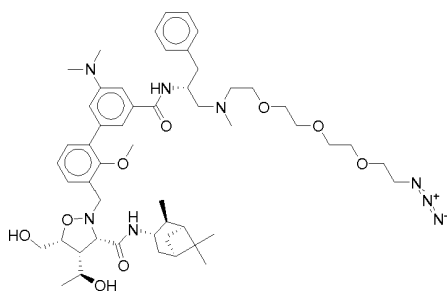
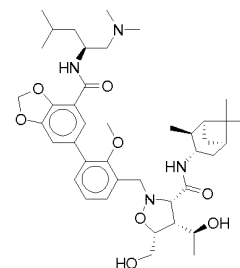
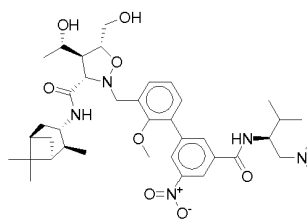
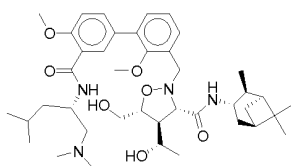
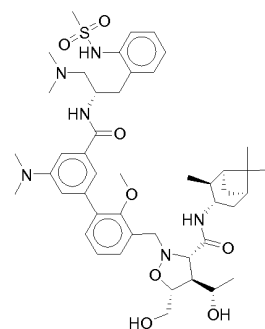
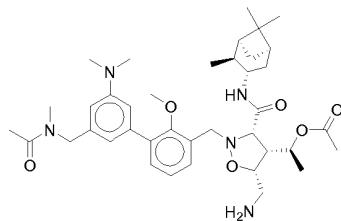
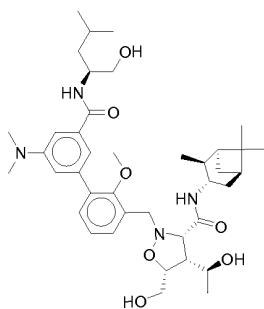


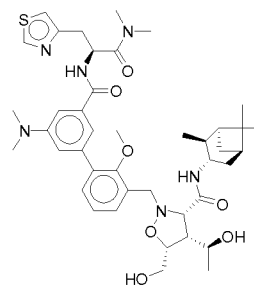
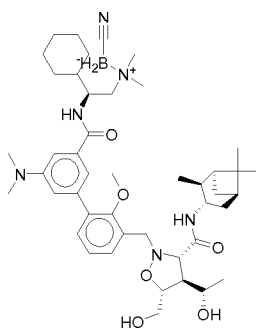
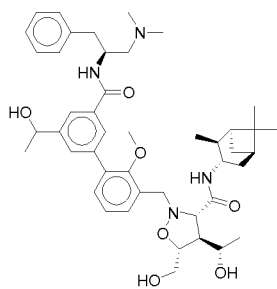
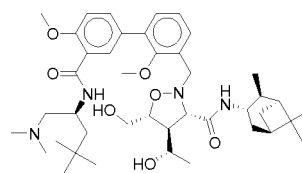
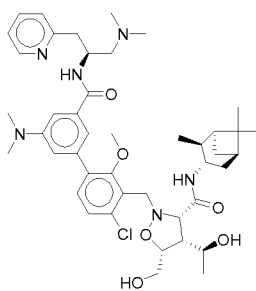
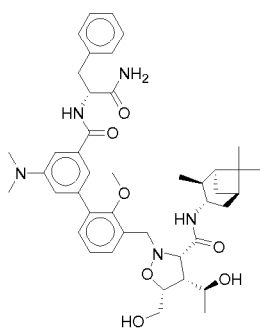
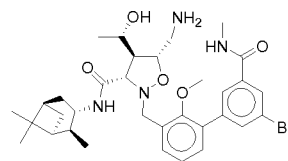
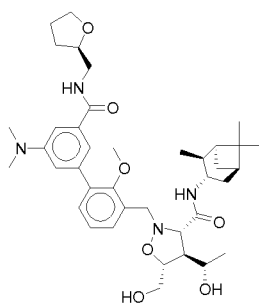
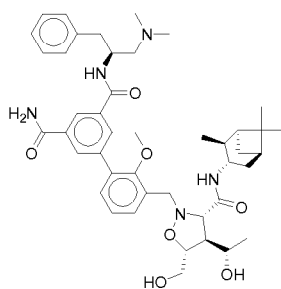
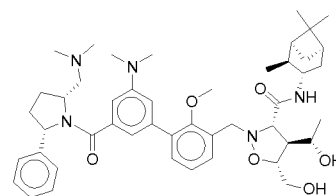
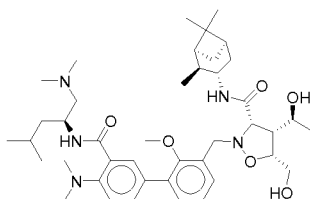
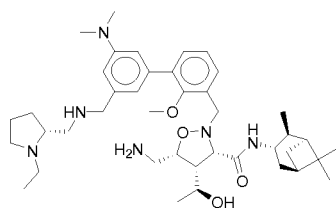
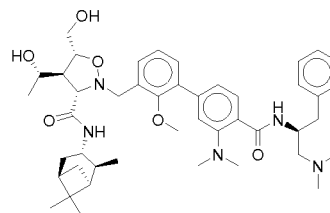
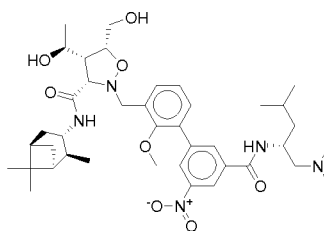
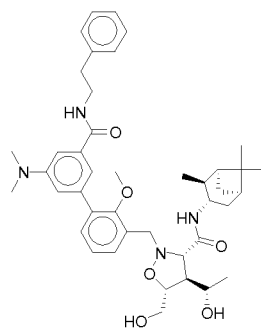


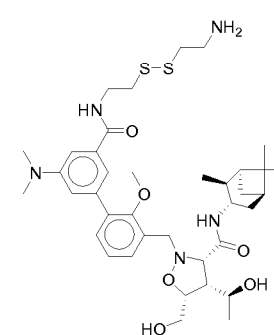
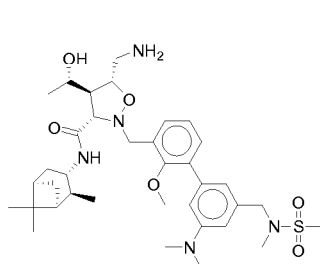
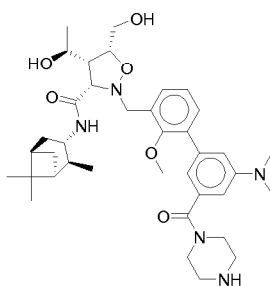
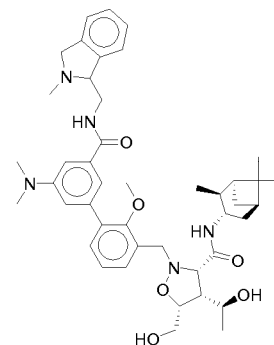
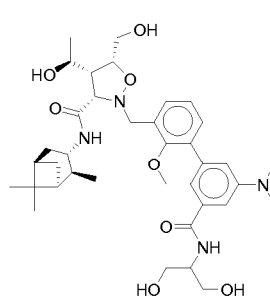
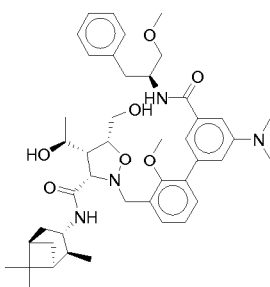
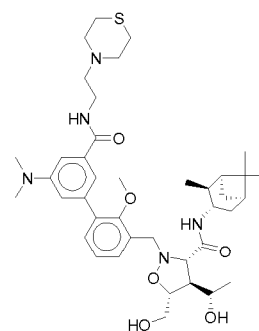
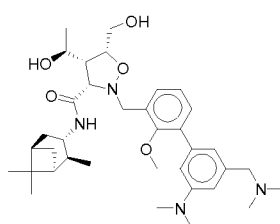
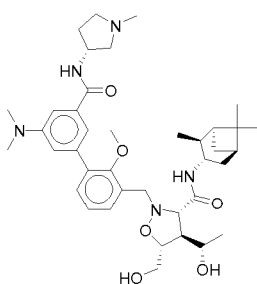
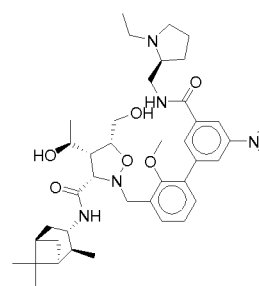
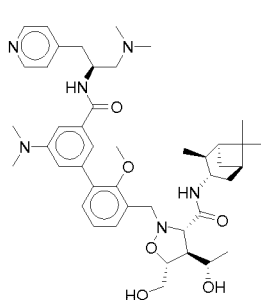
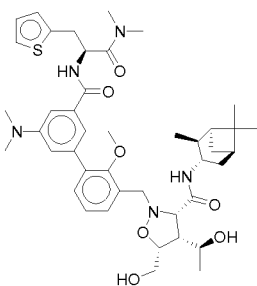
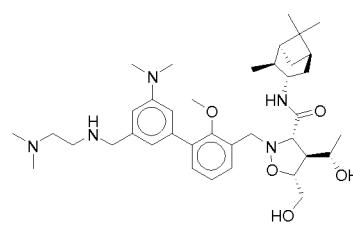
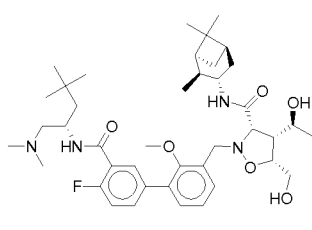
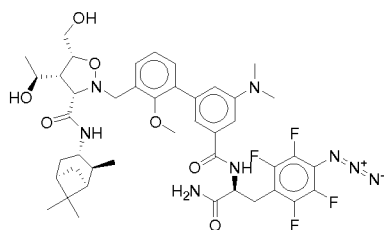


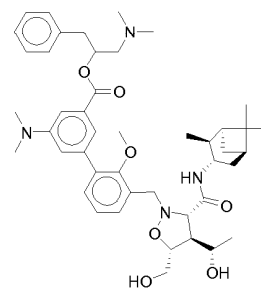
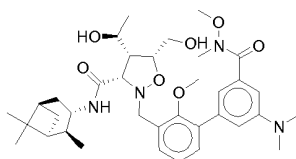
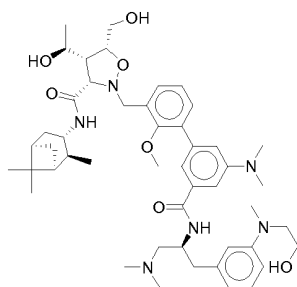
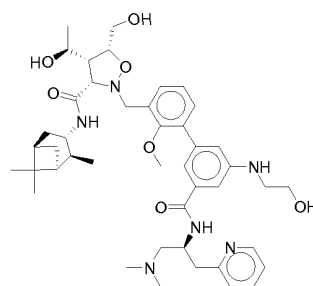
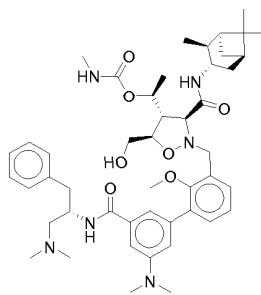
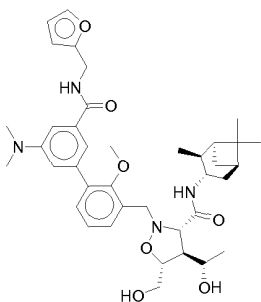
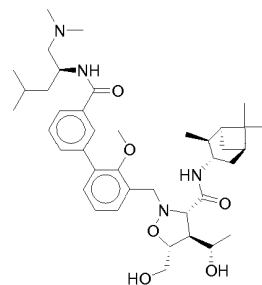
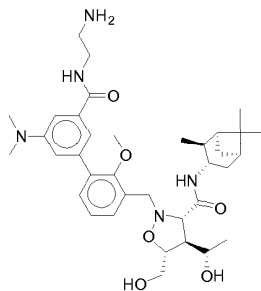
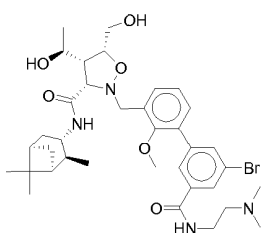
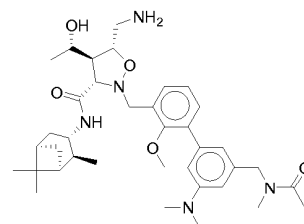
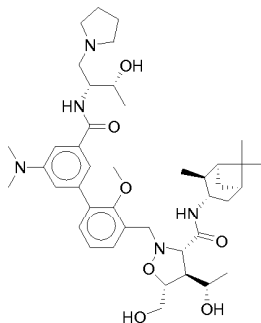
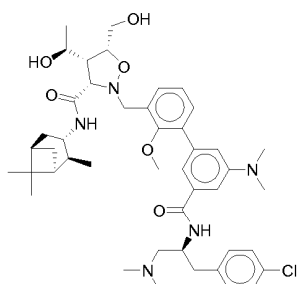
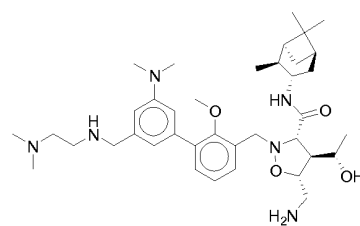
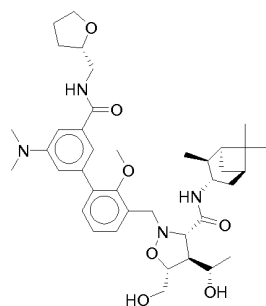
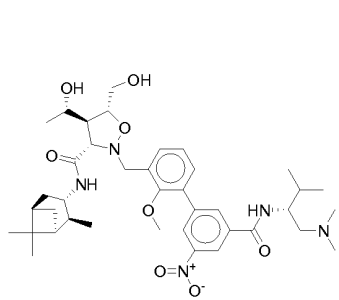


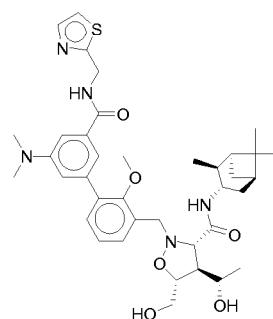
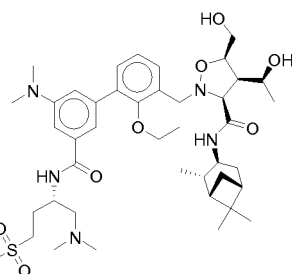
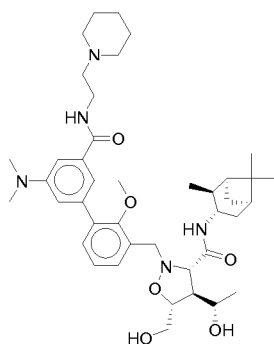
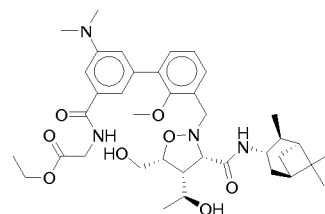
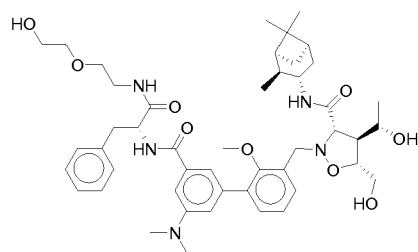
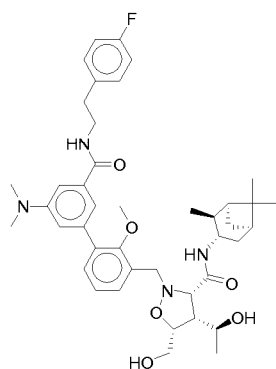
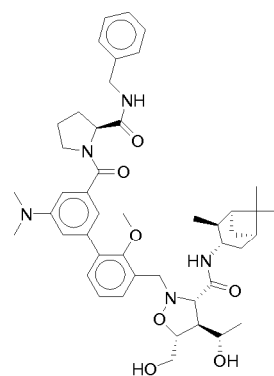
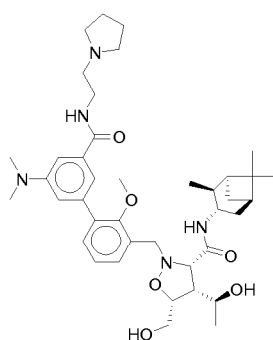
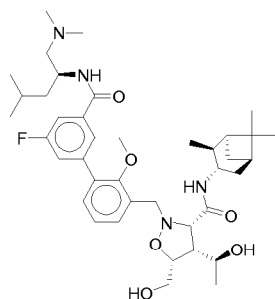
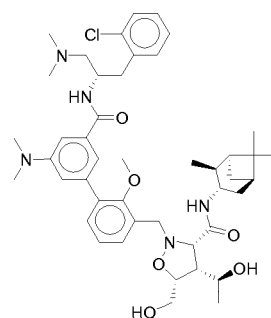
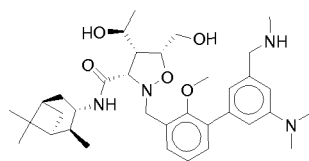
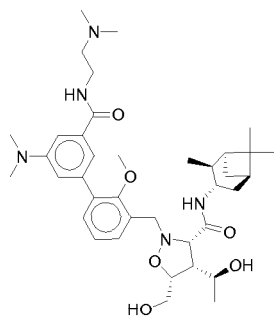


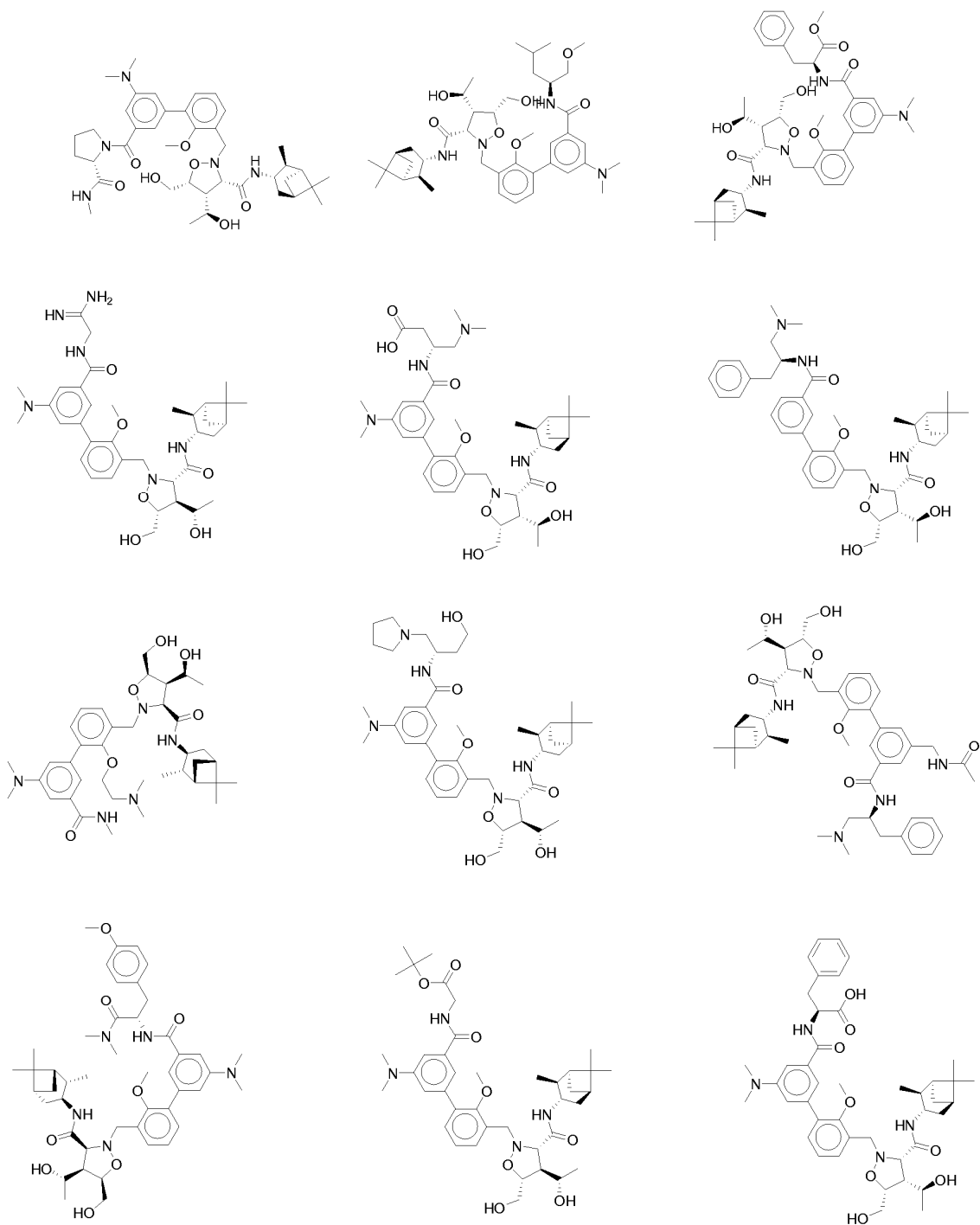


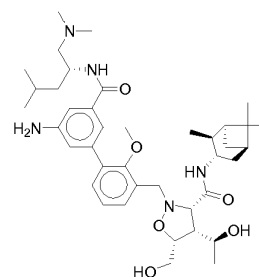
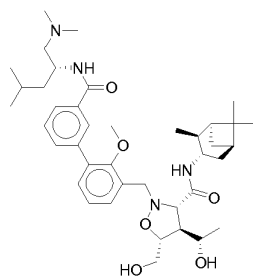
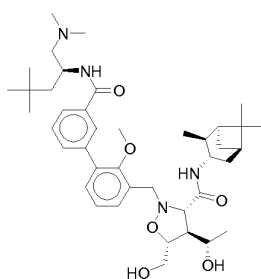
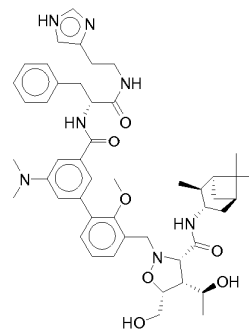
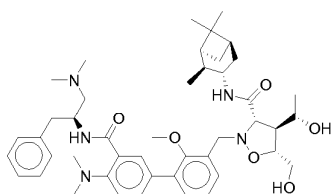
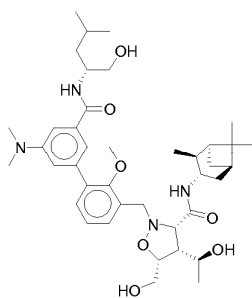
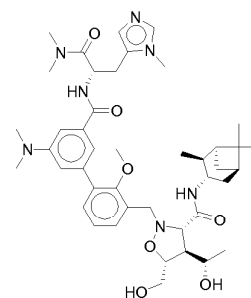
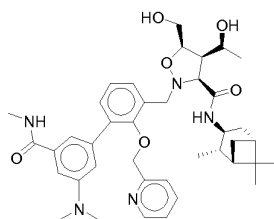
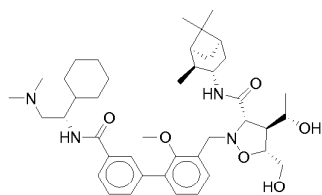
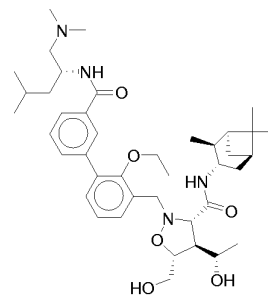
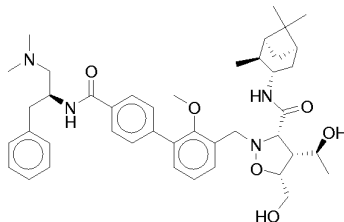
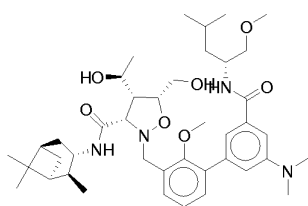


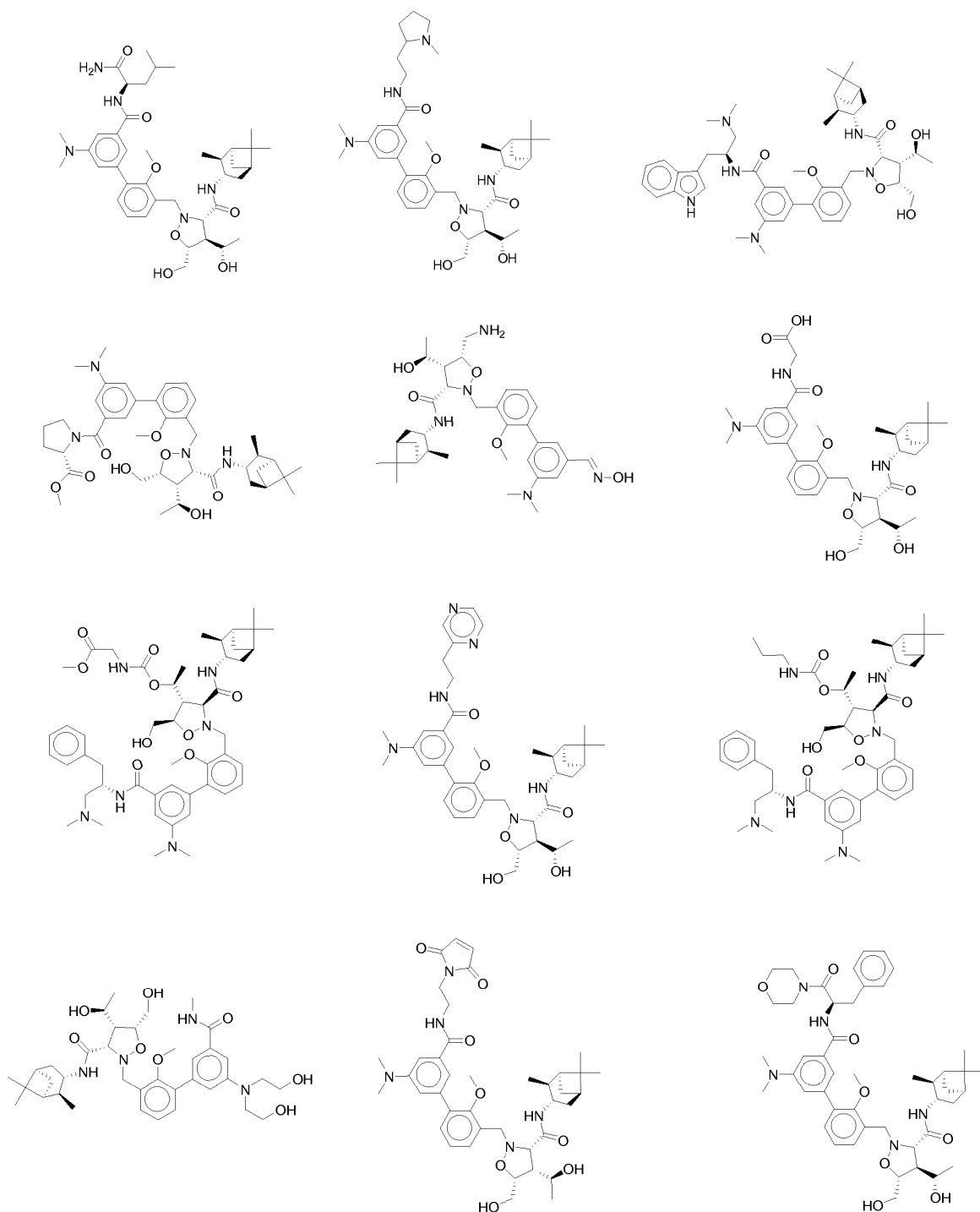


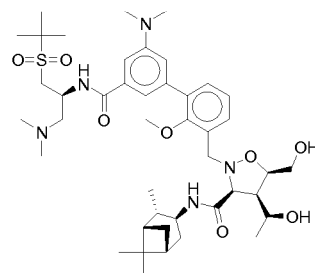
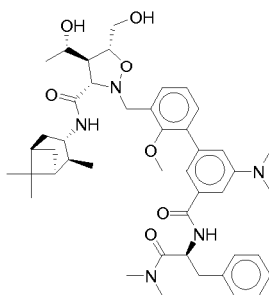
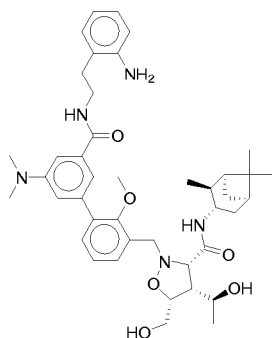
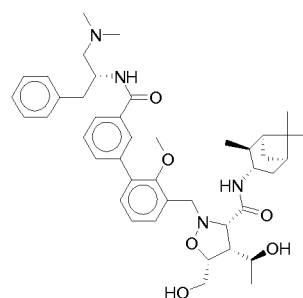
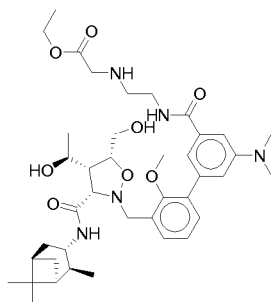
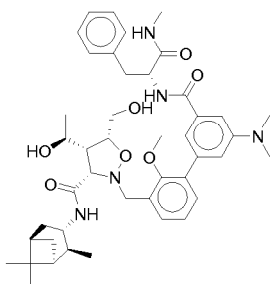
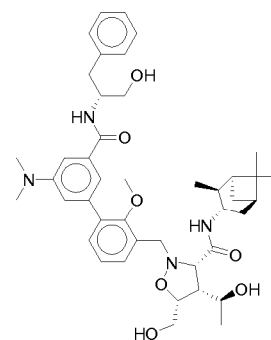
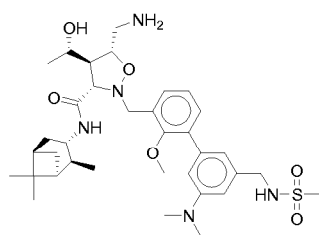
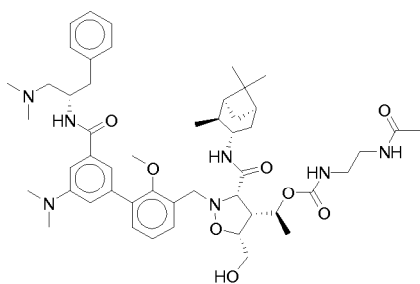
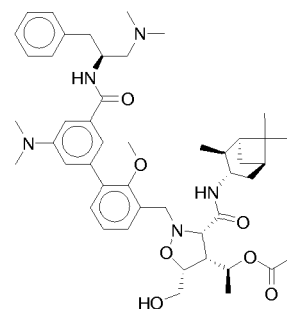
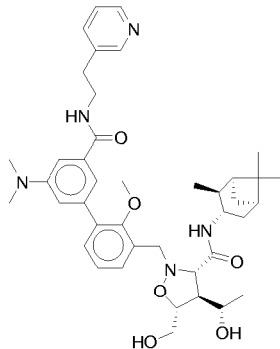
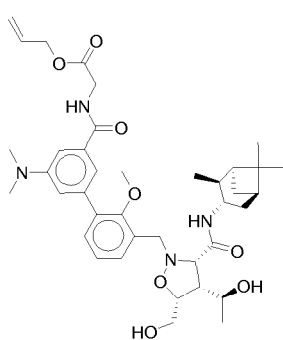


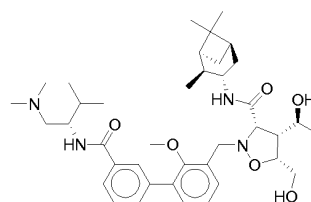
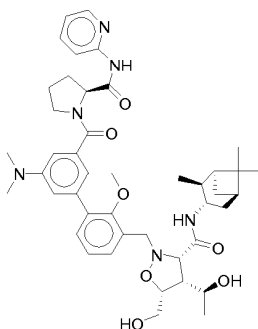
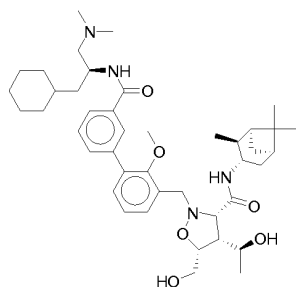
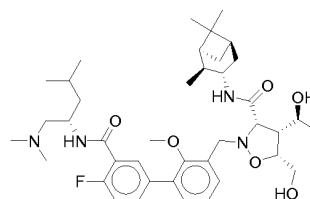
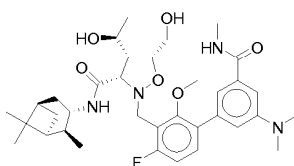
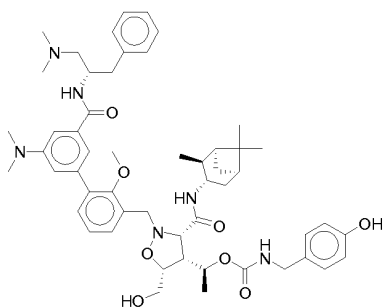
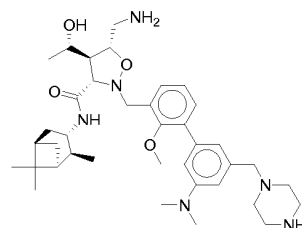
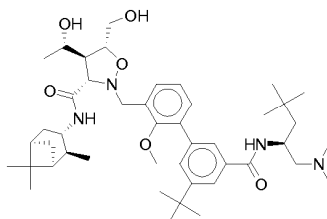
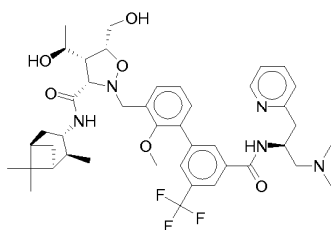
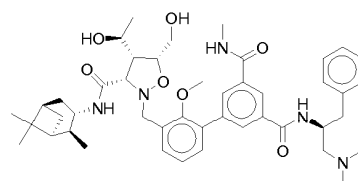
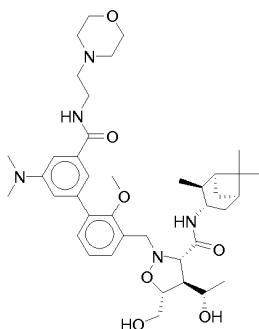
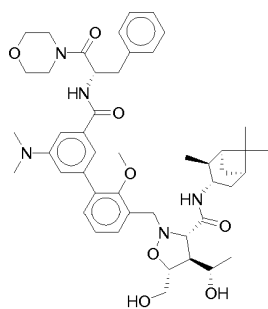
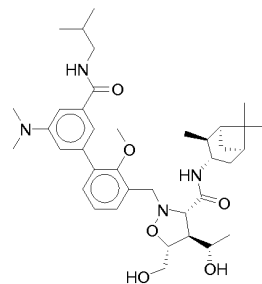
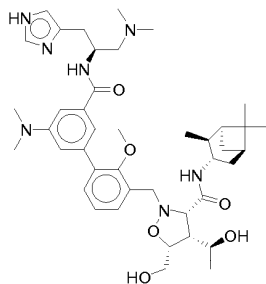
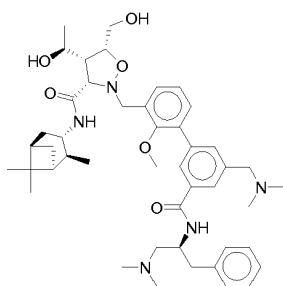


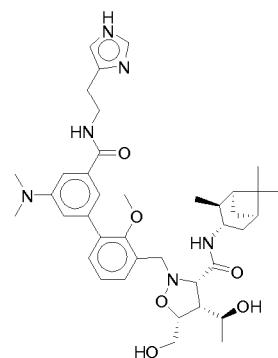
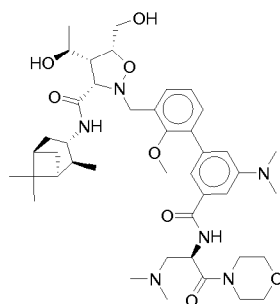
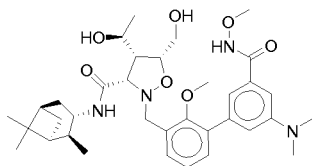
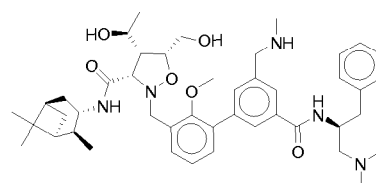
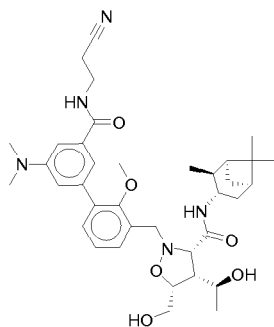
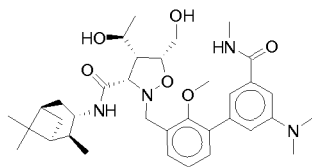
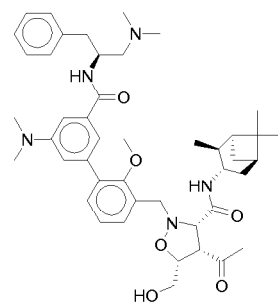
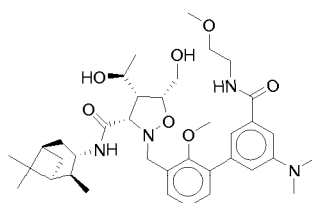
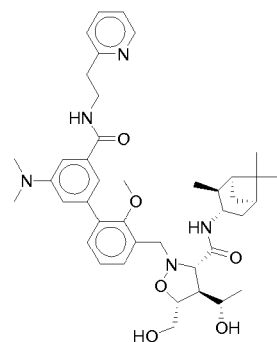
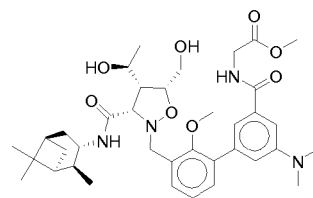
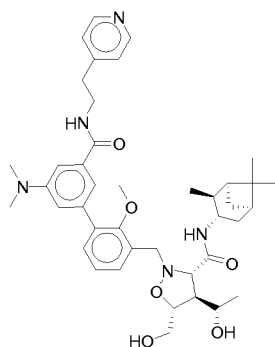
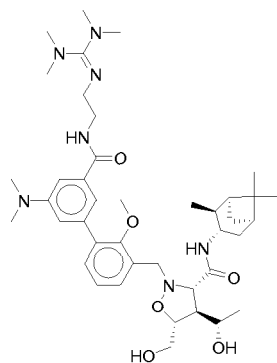


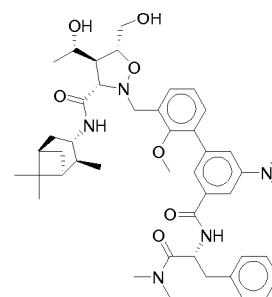
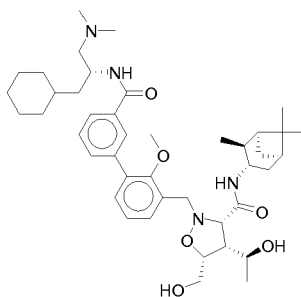
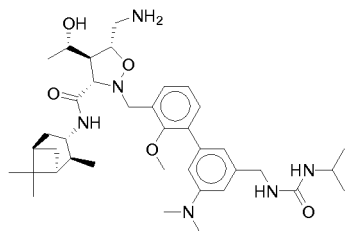
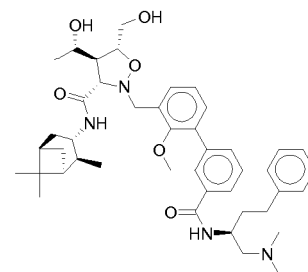
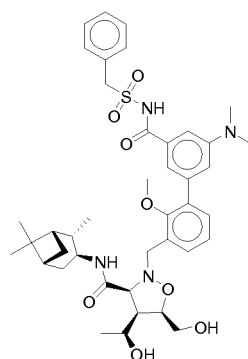
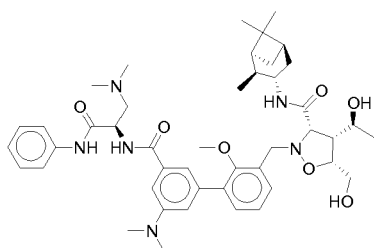
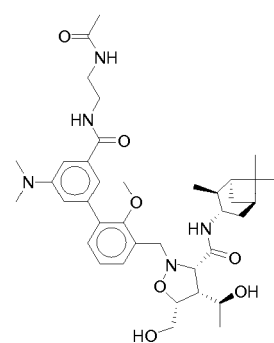
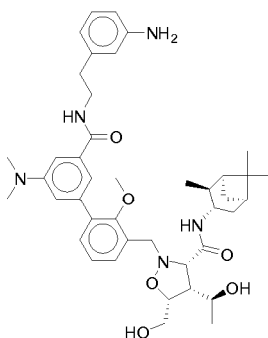
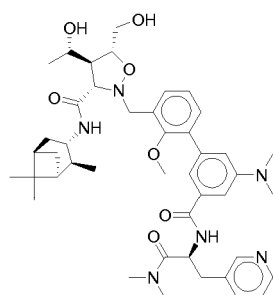
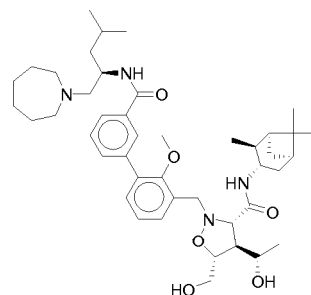
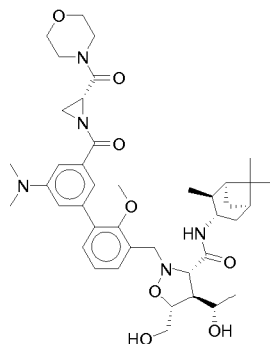
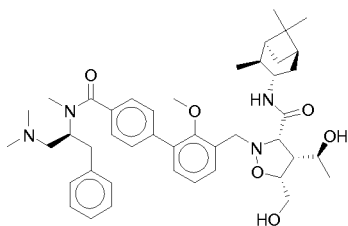


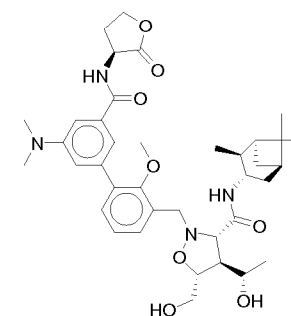
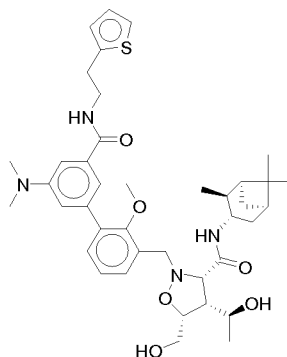
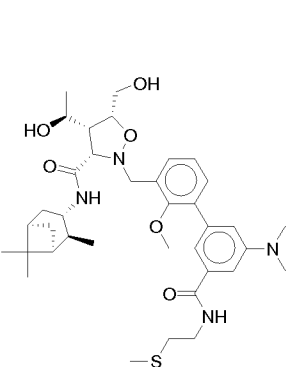
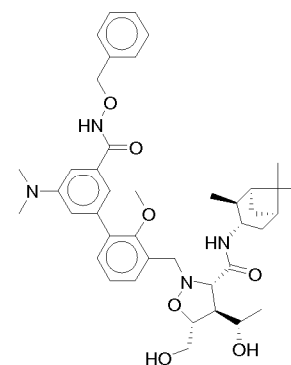
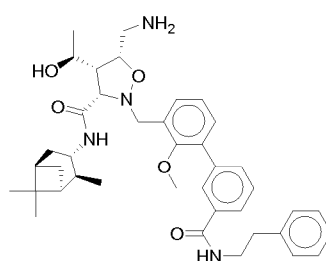
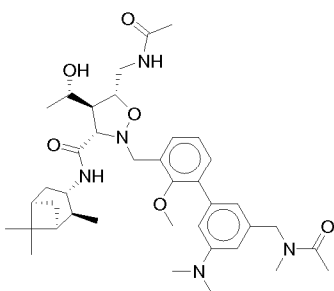
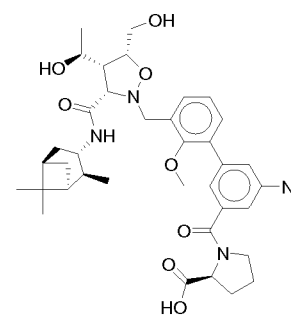
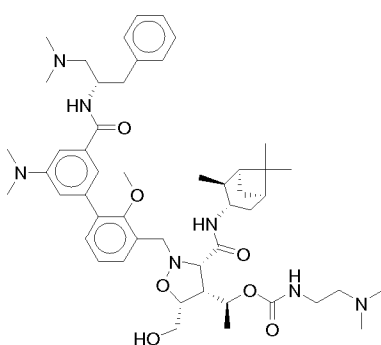
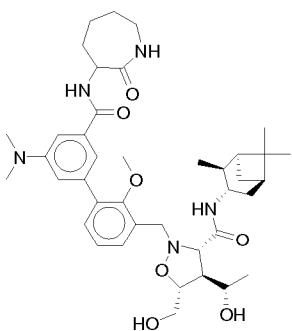
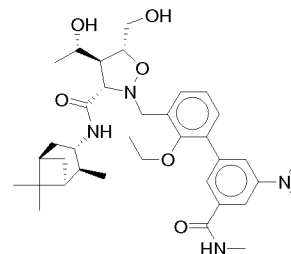
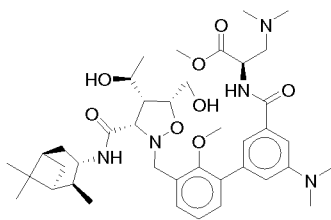
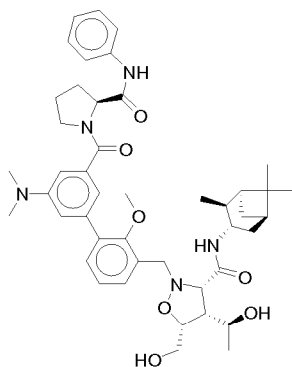


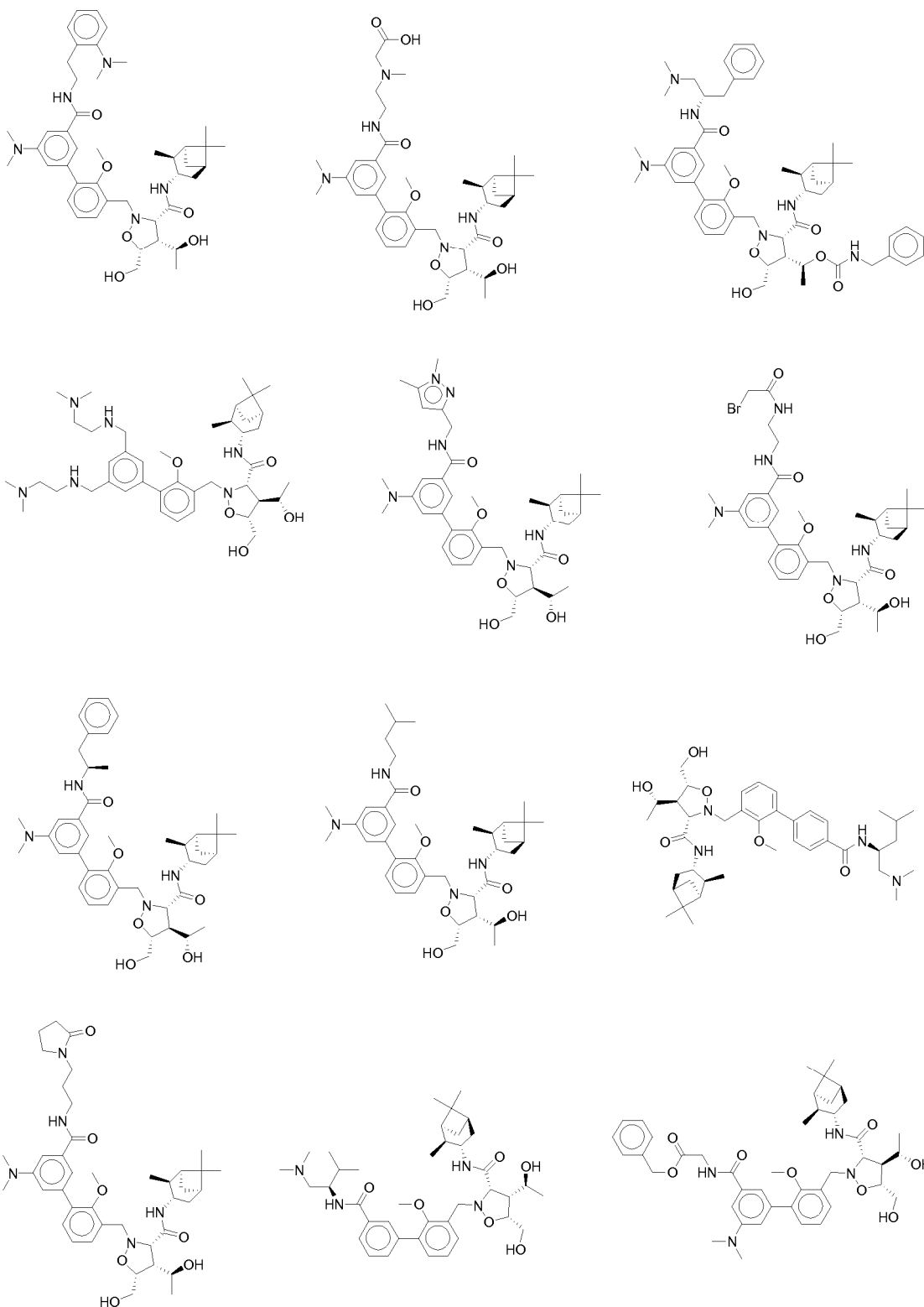


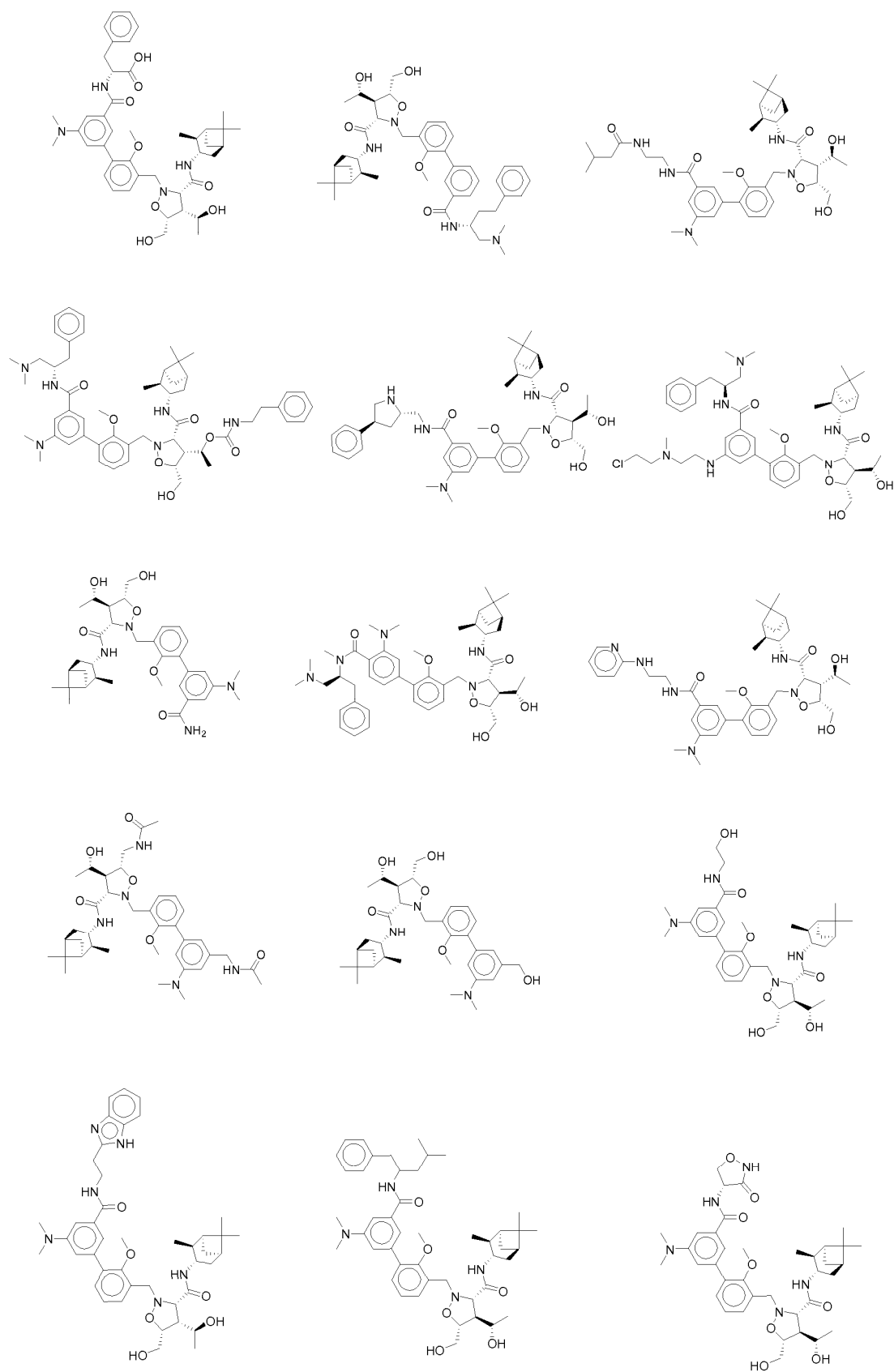


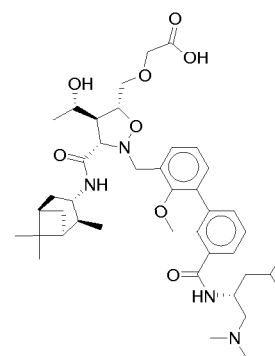
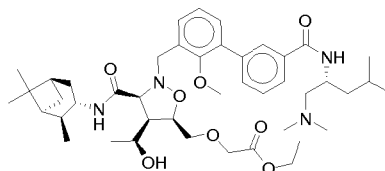
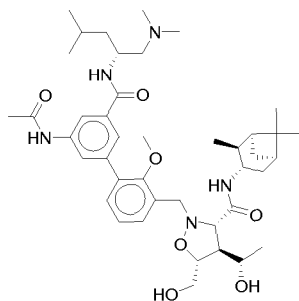
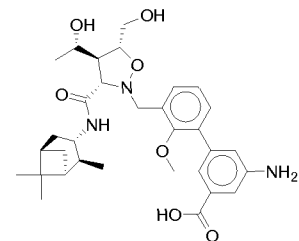
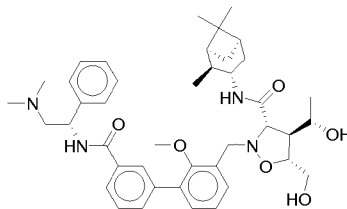
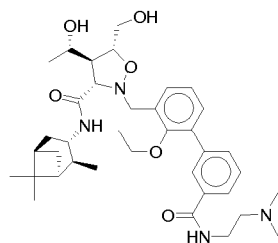
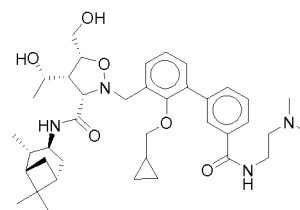
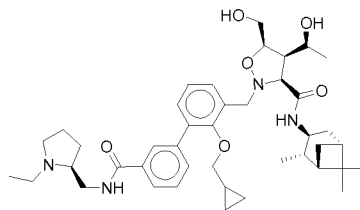
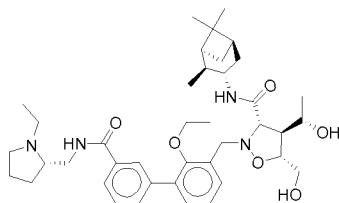
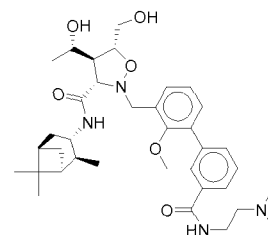
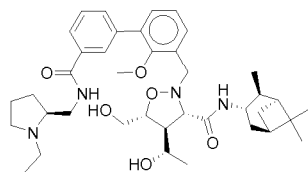
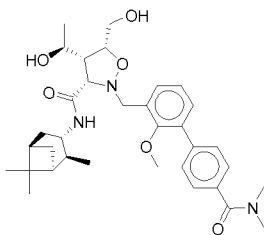
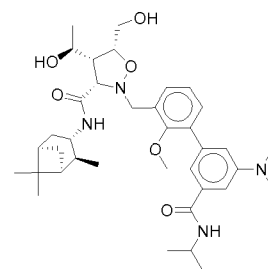
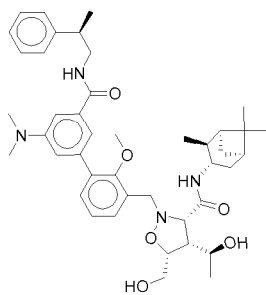
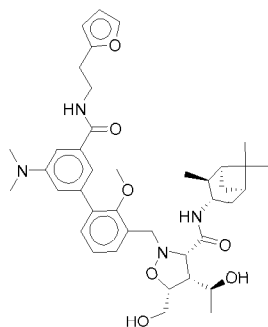


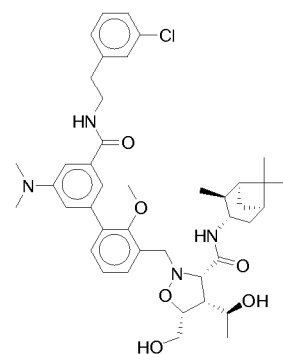
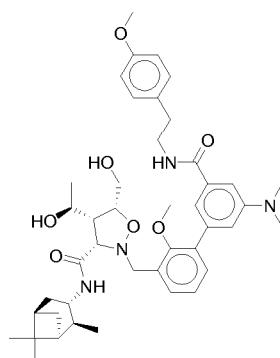
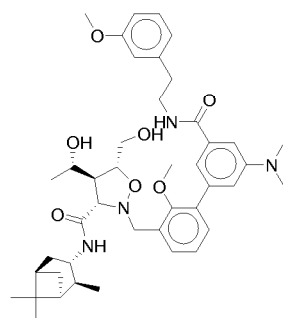
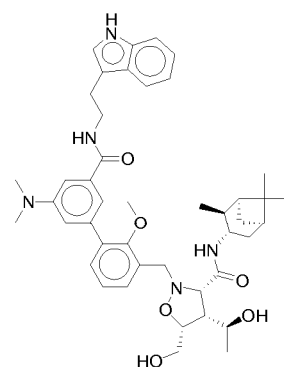
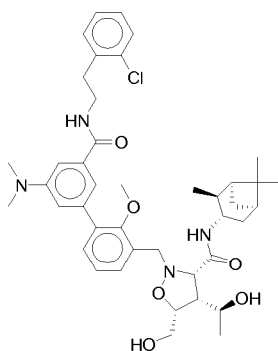
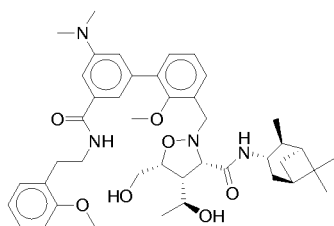
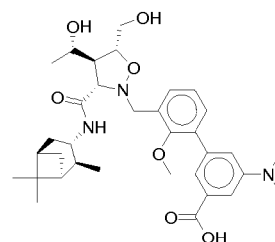
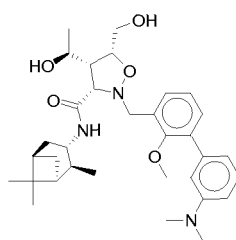
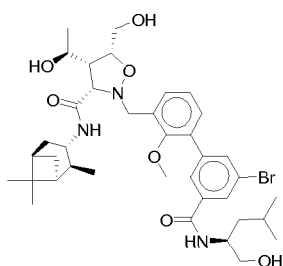
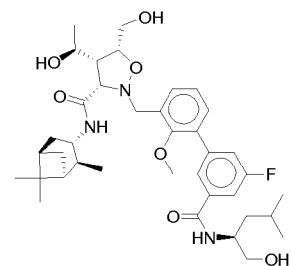
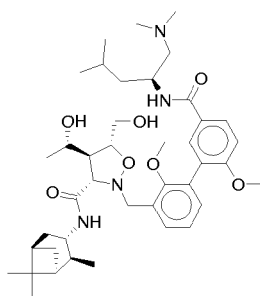
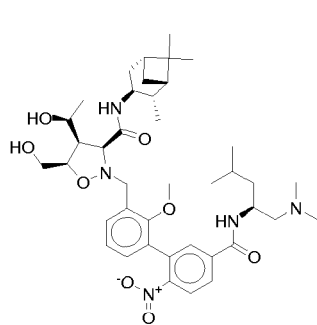


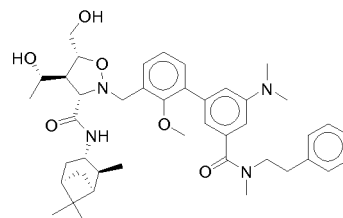
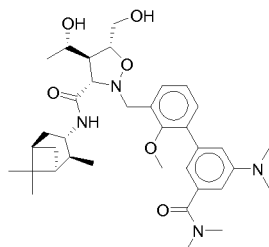
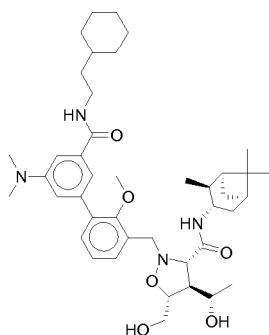
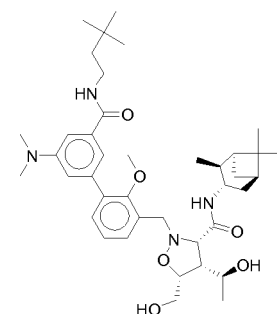
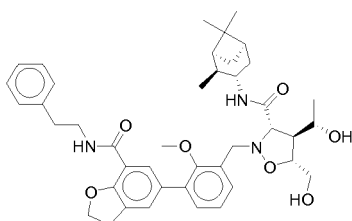
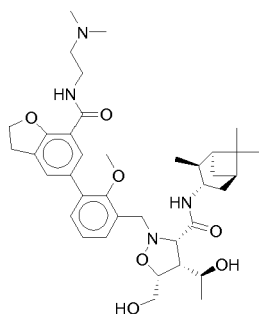
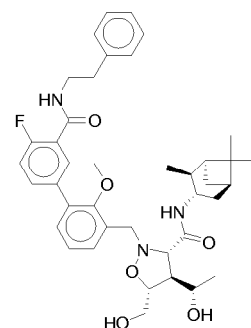
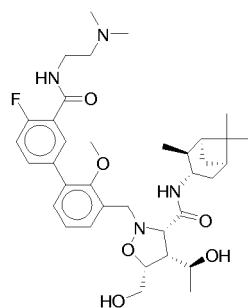
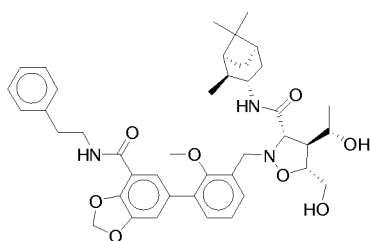
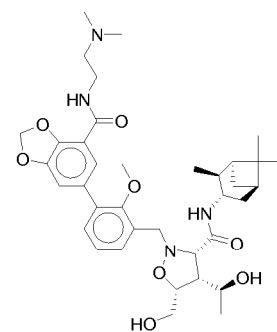
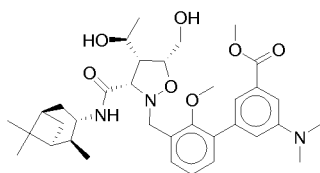
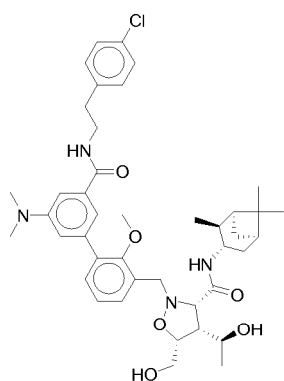


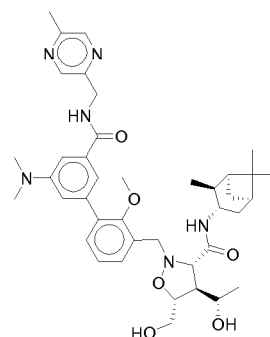
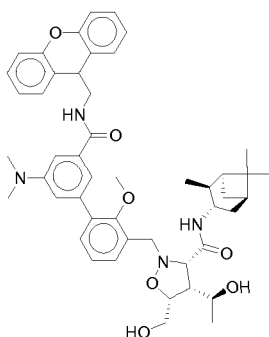
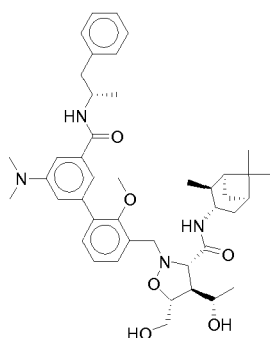
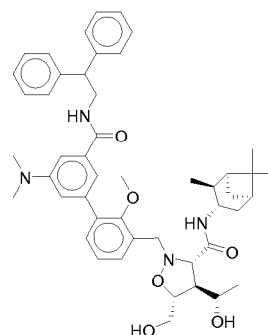
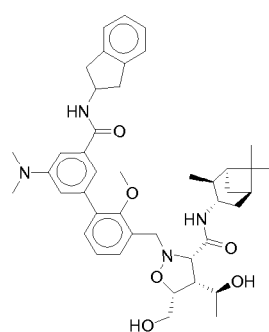
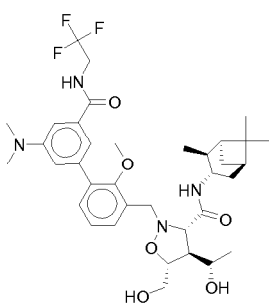
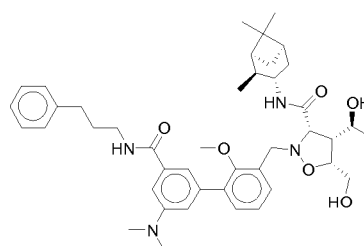
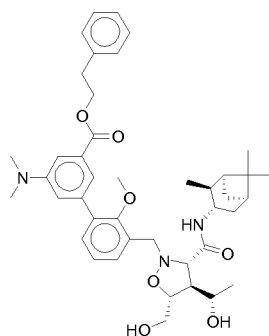
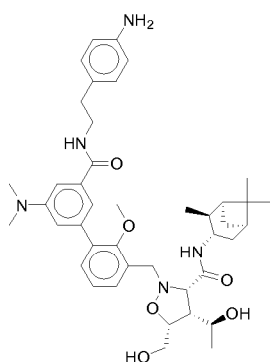
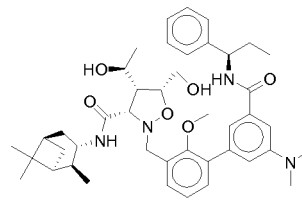
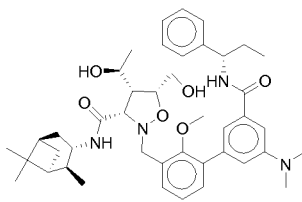
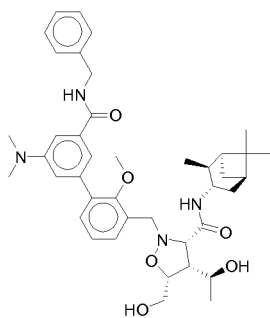


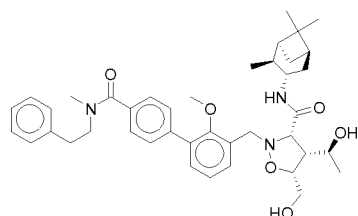
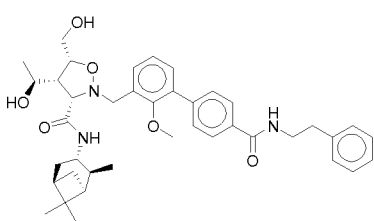
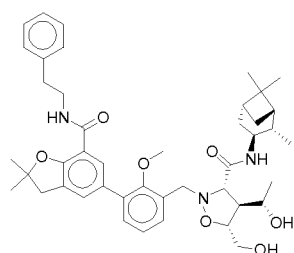
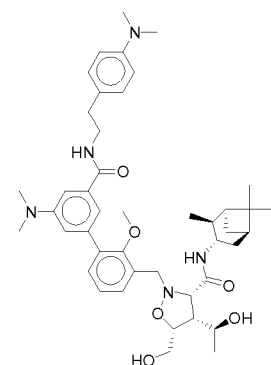
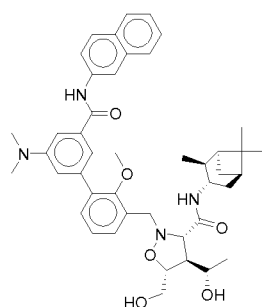
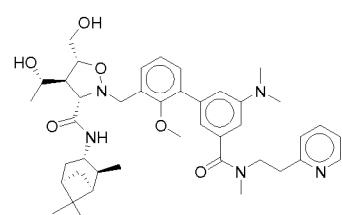
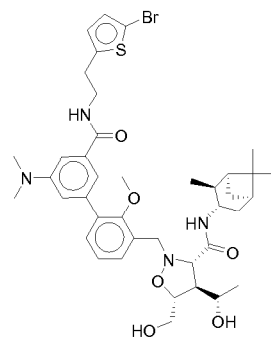
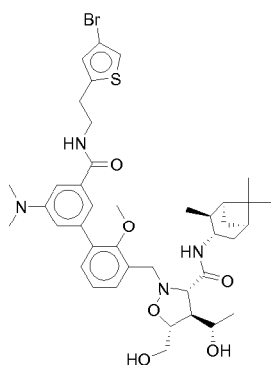
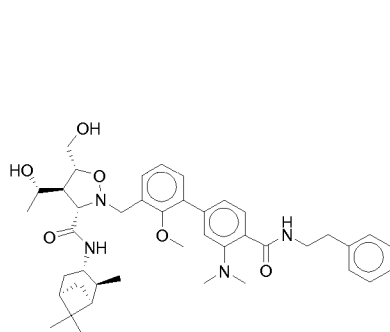
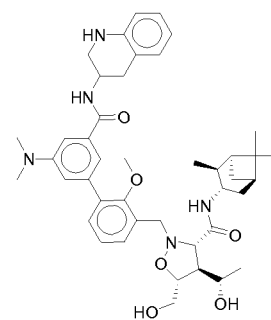
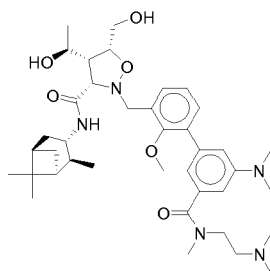
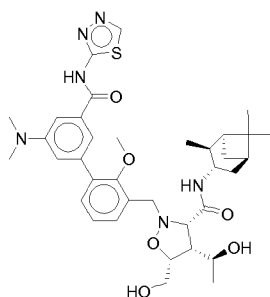


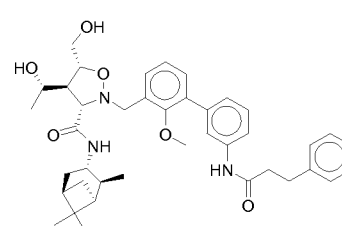
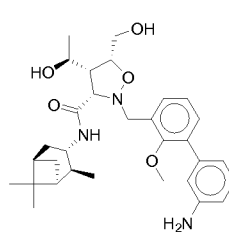
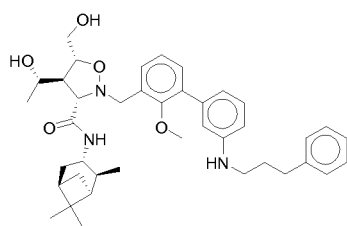
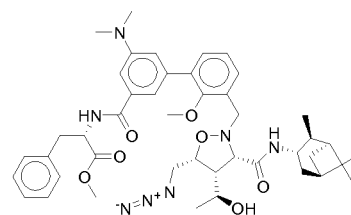
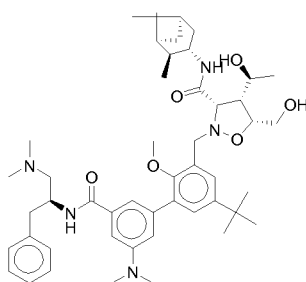
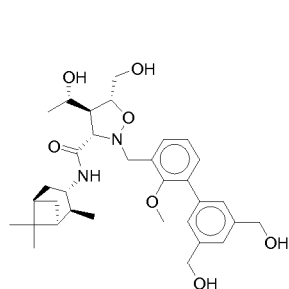
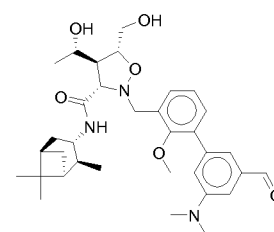
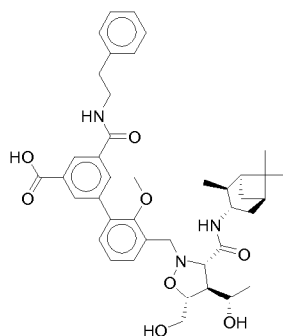
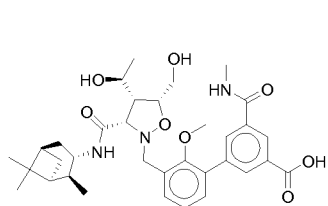
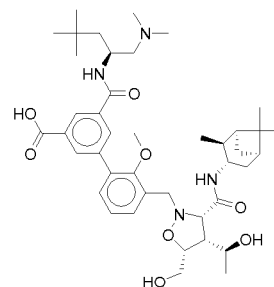
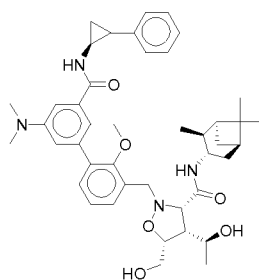
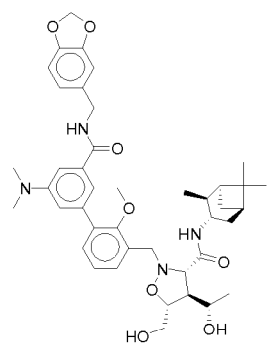
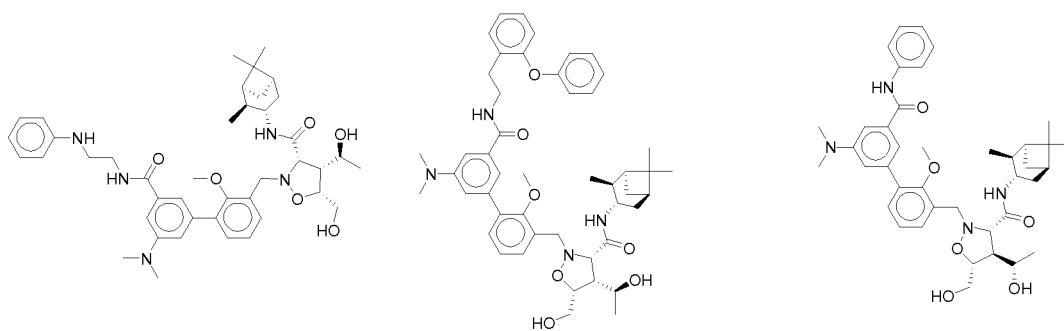


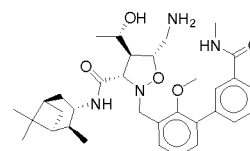
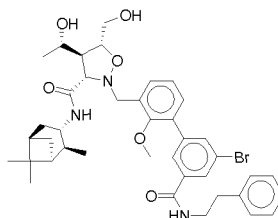
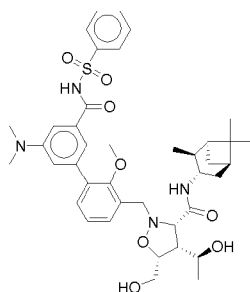
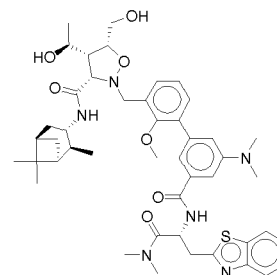
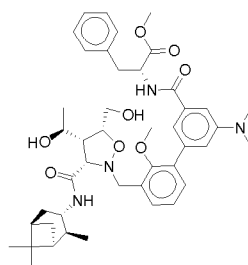
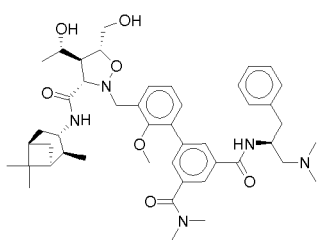
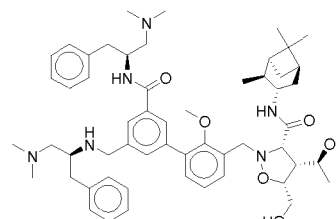
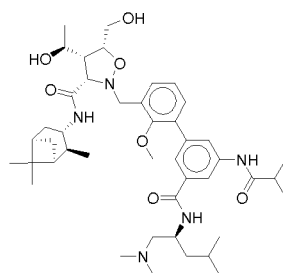
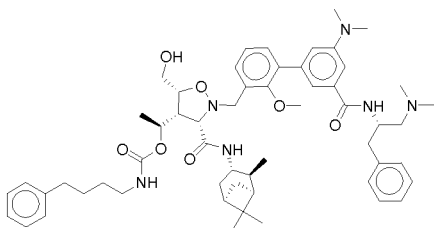
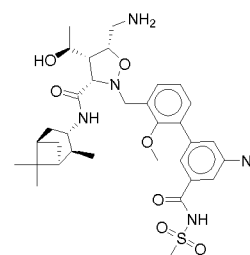
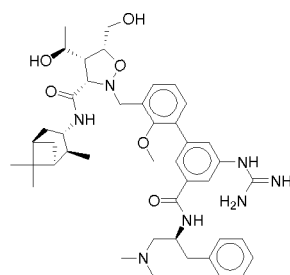
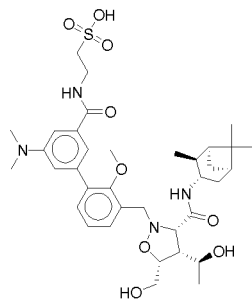
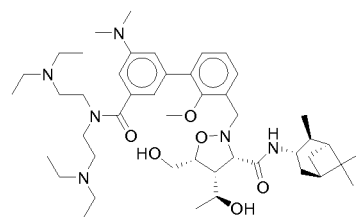
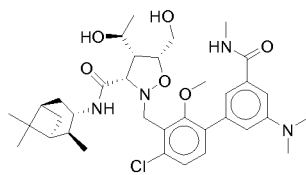
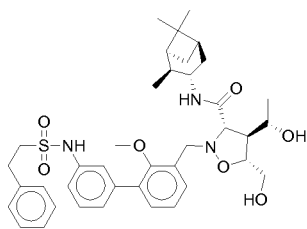


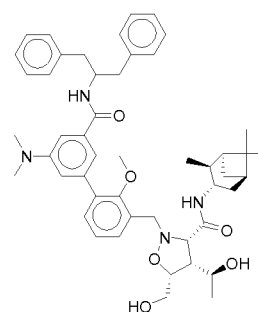
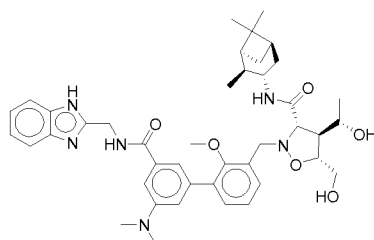
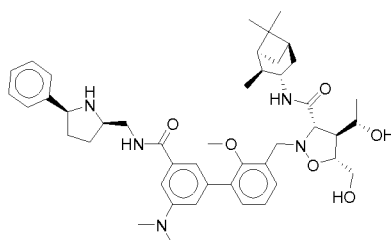
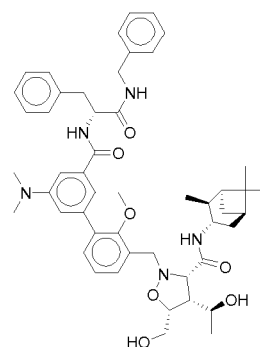
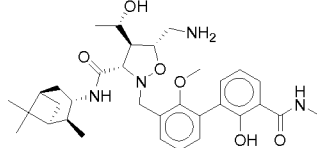
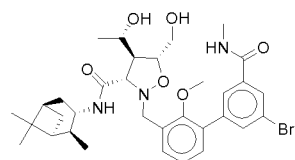
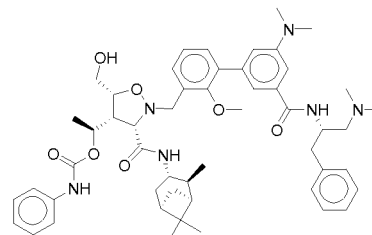
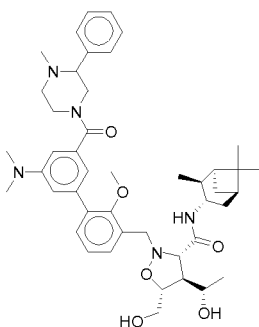
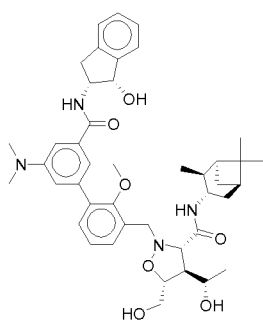
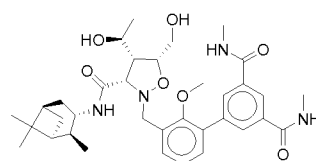
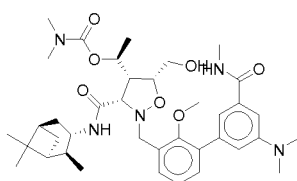
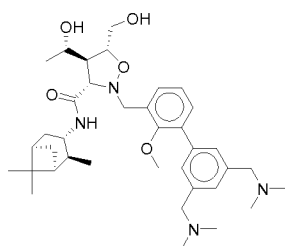
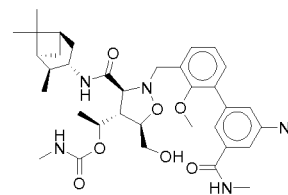
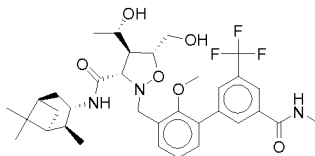
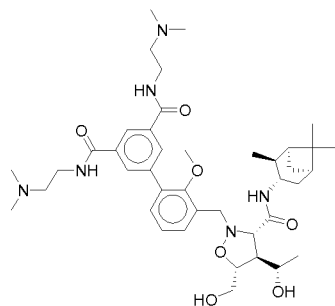


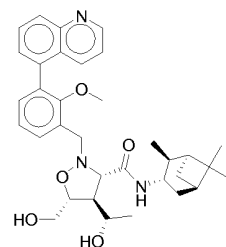
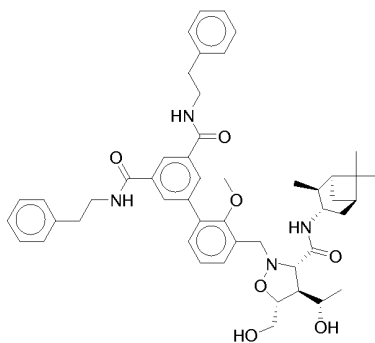
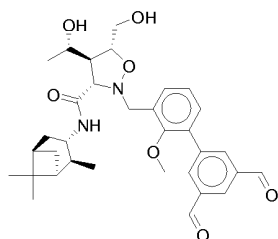
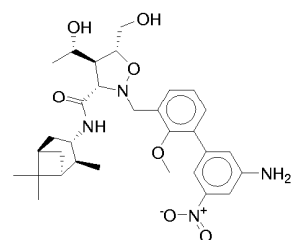
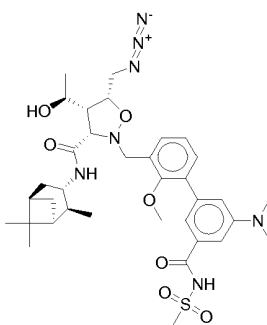
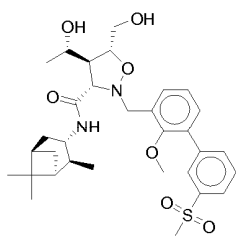
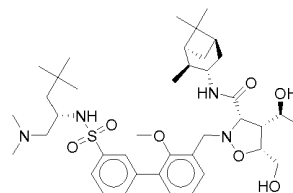
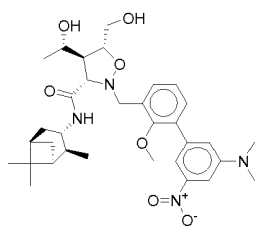
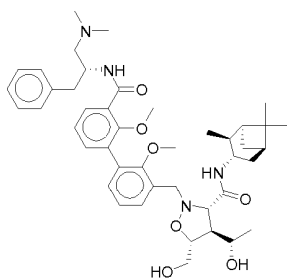
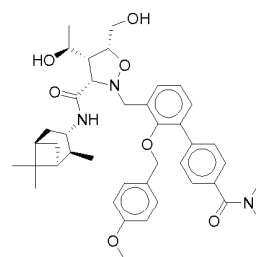
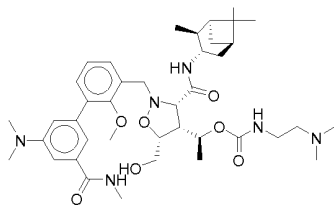
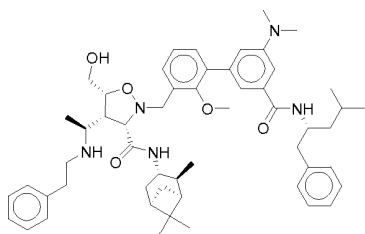
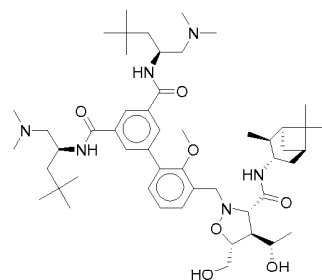
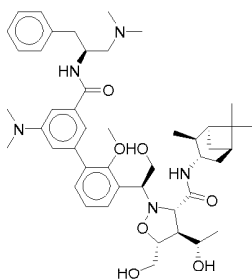
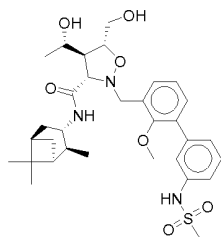


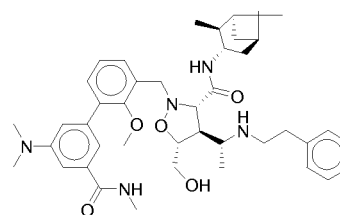
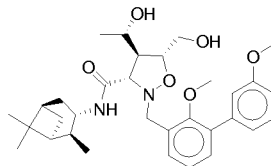
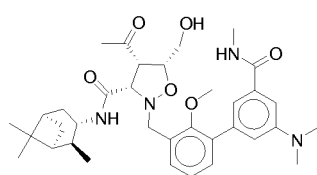
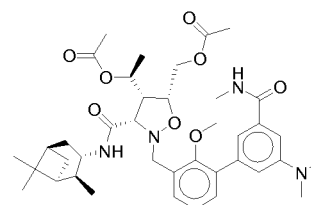
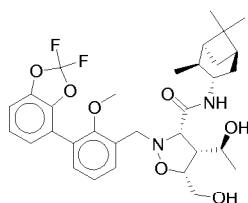
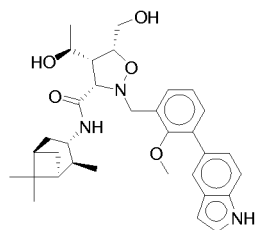
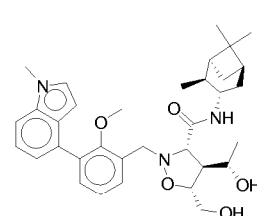
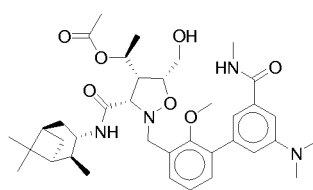
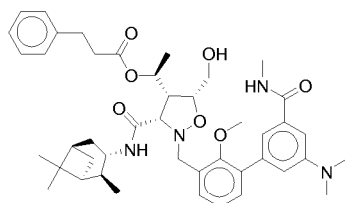
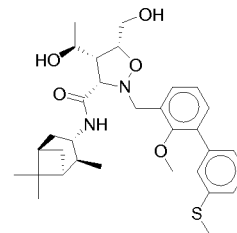
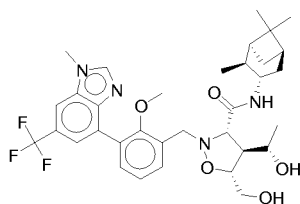
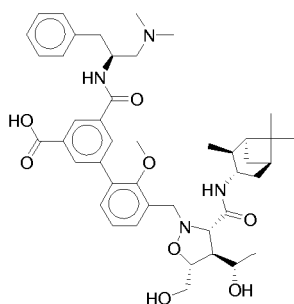
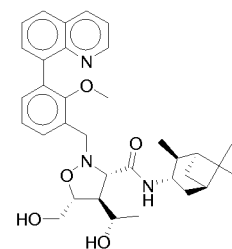
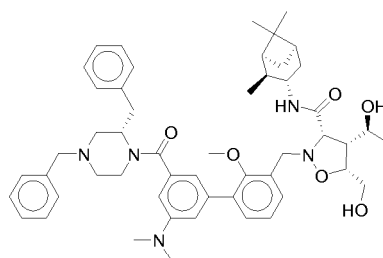
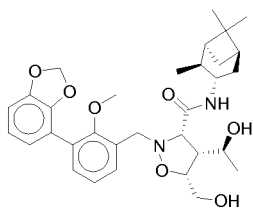
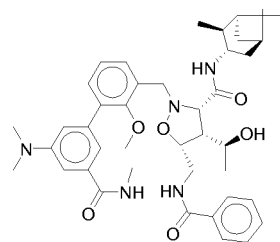
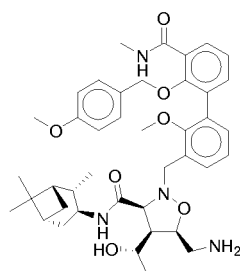
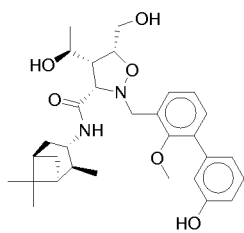


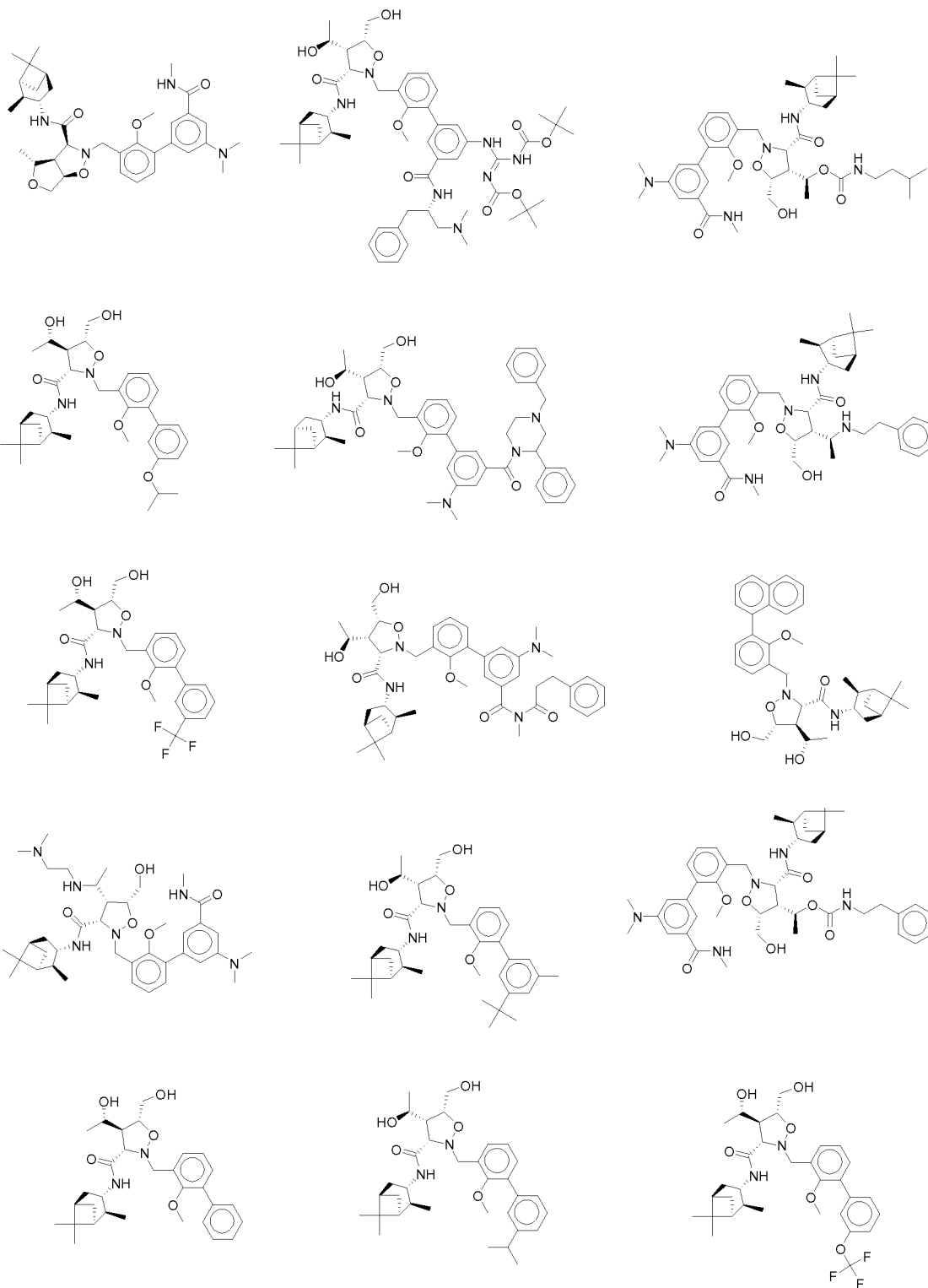


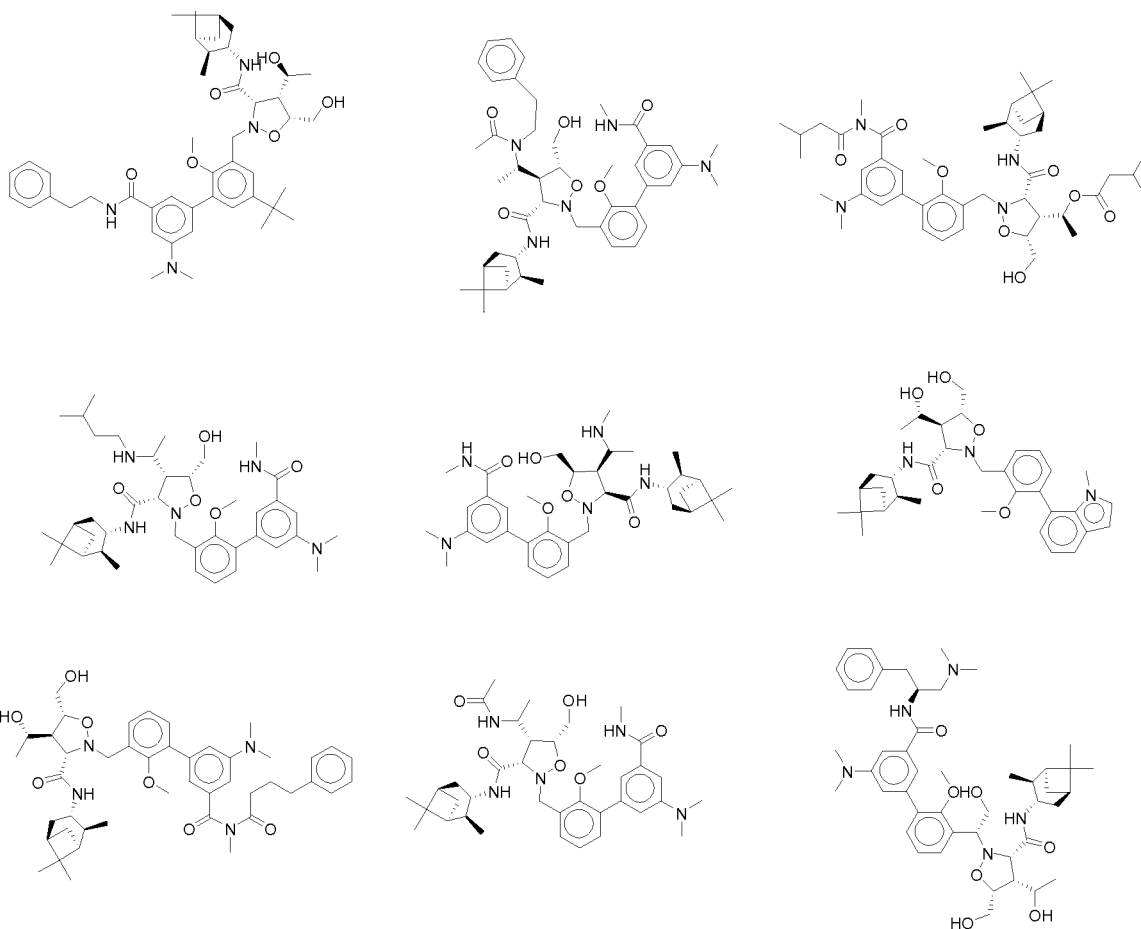




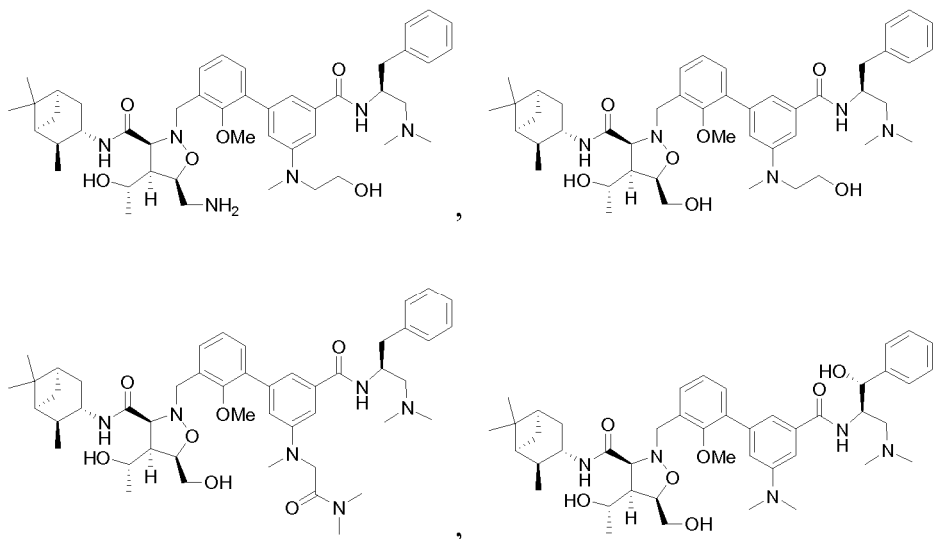


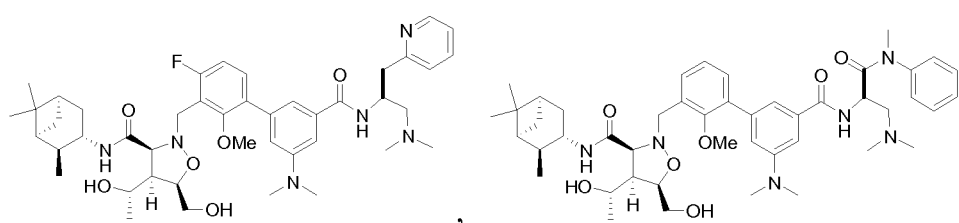
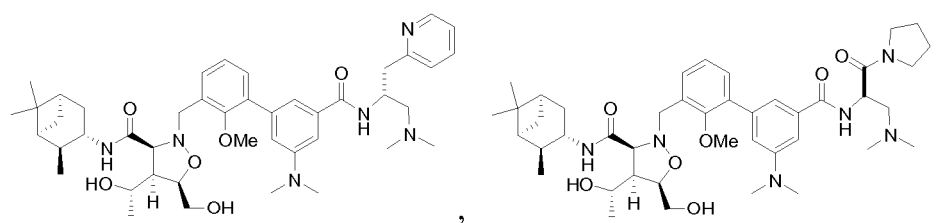
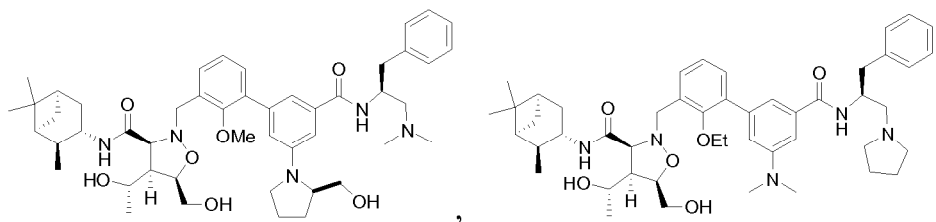
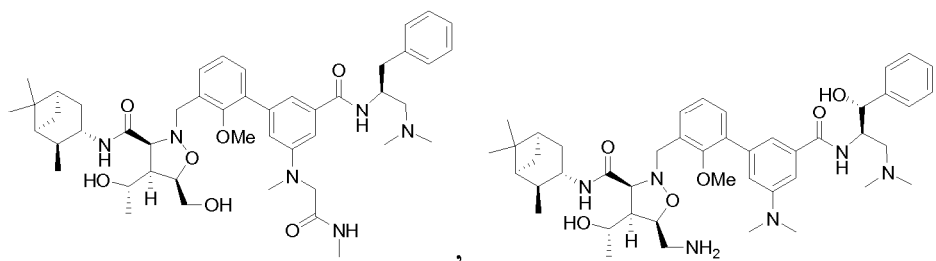
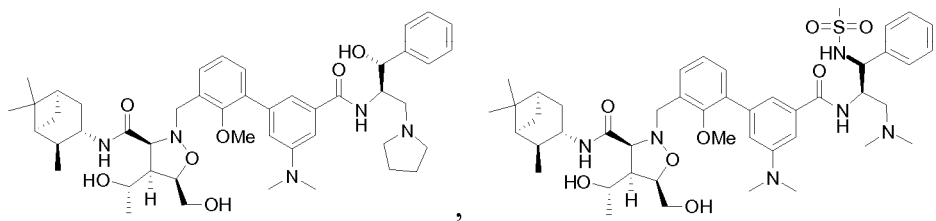
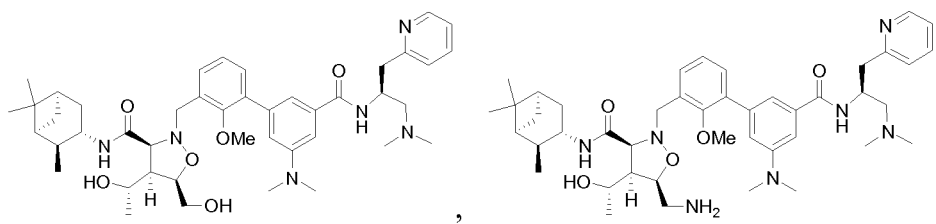


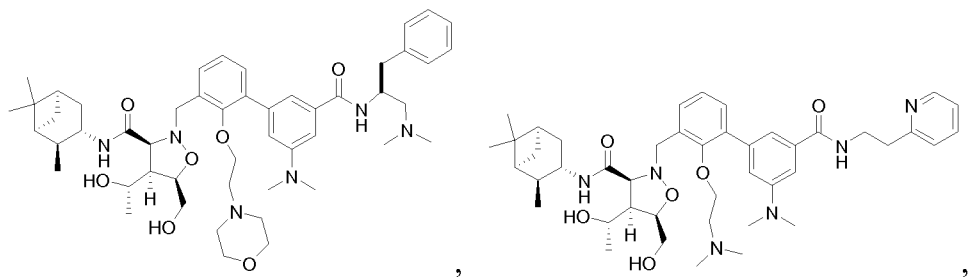
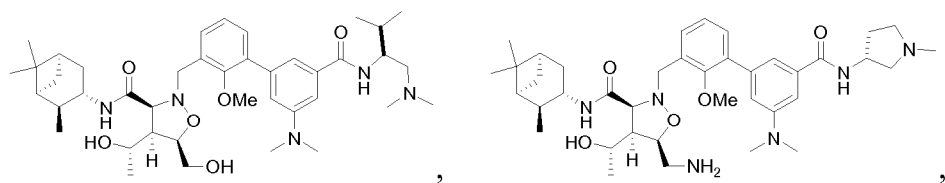
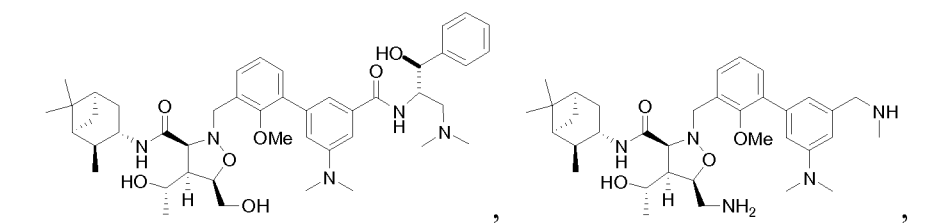
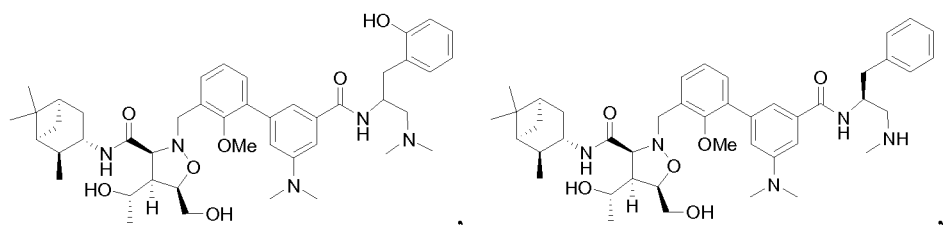
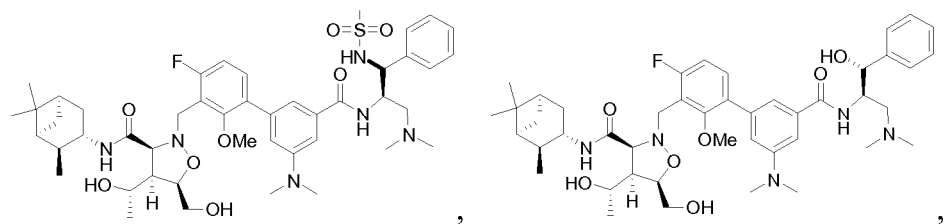
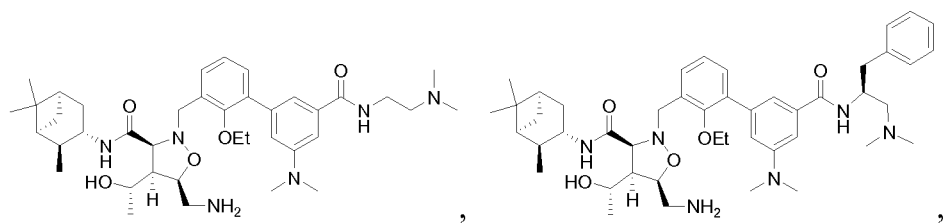


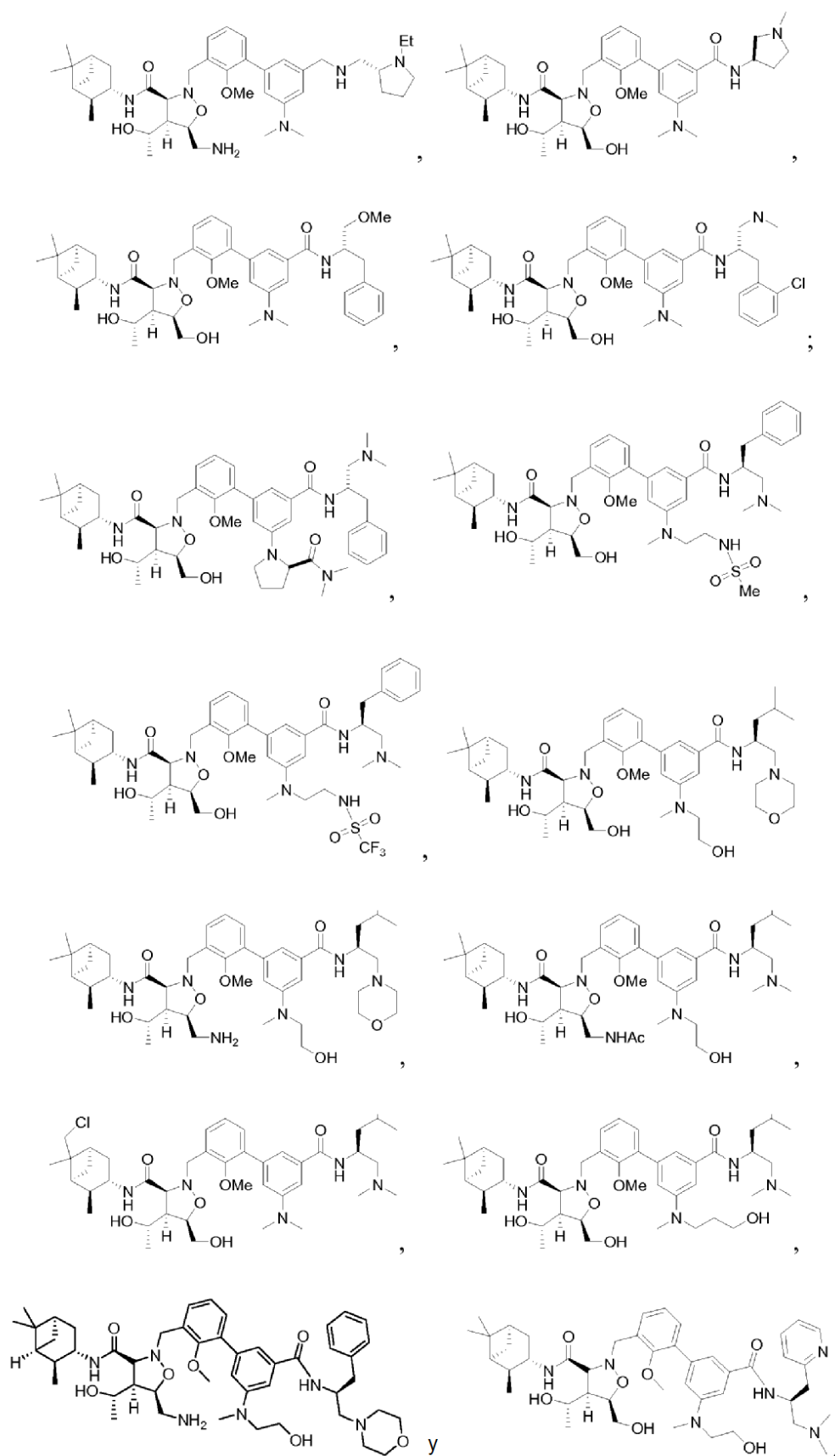


En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:









Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por Bcl, que comprende la etapa de:

administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención.

En determinadas realizaciones, el trastorno mediado por Bcl es cáncer o enfermedad neoplásica. Por ejemplo, el trastorno mediado por Bcl puede ser leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, policitemia Vera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin; mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de la cadena pesada, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, cáncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, y cáncer endometrial.

Además, el cáncer puede ser linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, cáncer de próstata, cáncer de mama, neuroblastoma, colorrectal, endometrial, ovárico, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o testicular.

En algunas realizaciones el cáncer sobreexpresa una proteína Bcl. Además, el cáncer también puede ser dependiente de una proteína Bel para su crecimiento y supervivencia. En algunas realizaciones la proteína Bcl especificada puede ser Bcl-2 y/o Bcl-xL. En algunas realizaciones el cáncer muestra una translocación cromosómica t(14;18).

La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por Bcl, que comprende la etapa de:

coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente quimioterapéutico; y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención.

El compuesto o compuestos pueden administrarse por vía parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, tópica o intranasal. En algunas realizaciones el compuesto o compuestos se administran de manera sistémica.

El paciente especificado anteriormente puede ser un mamífero, un primate o un ser humano.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa ciertos compuestos de la invención, algunos de los cuales son realizaciones predictivas.

La Figura 2 representa ciertos compuestos de la invención, algunos de los cuales son realizaciones predictivas.

La Figura 3 representa ciertos compuestos de la invención, algunos de los cuales son realizaciones predictivas.

La Figura 4 representa ciertos compuestos de la invención, algunos de los cuales son realizaciones predictivas.

La Figura 5 representa ciertos compuestos de la invención, algunos de los cuales son realizaciones predictivas.

La Figura 6 representa ciertos compuestos de la invención, algunos de los cuales son realizaciones predictivas.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

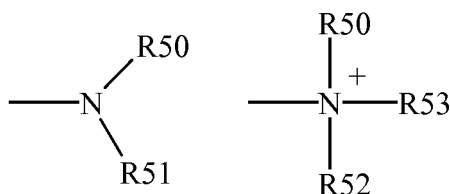
Por conveniencia, ciertos términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos, y reivindicaciones adjuntas se recogen a continuación.

- Los términos "coadministración" y "coadministrar" se refieren tanto a la administración concurrente (administración de dos o más agentes terapéuticos al mismo tiempo) como a la administración a distinto tiempo (administración de uno o más agentes terapéuticos a un tiempo distinto del de administración de un agente o agentes terapéuticos adicionales), siempre que los agentes terapéuticos estén presentes en el paciente hasta cierto punto al mismo tiempo.
- El término "heteroátomo", como se usa en este documento, se refiere a un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo azufre y selenio.
- El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alícíclicos), grupos cicloalquilo alquilo sustituidos y grupos alquilo cicloalquilo sustituidos. En realizaciones preferidas, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, C₁-C₃₀ para la cadena lineal, C₃-C₃₀ para la cadena ramificada), y más preferiblemente 20 o menos. De forma análoga, los cicloalquilo preferidos tienen de 3-10 átomos de carbono en su estructura anular, y más preferiblemente tienen 5, 6 ó 7 carbonos en la estructura anular.
- A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, "alquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, pero que tiene de uno a diez carbonos, más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono en su estructura principal. De forma análoga, "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena similares. Los grupos alquilo preferidos son alquilos inferiores. En realizaciones preferidas, un sustituyente designado en este documento como alquilo es un alquilo inferior.
- El término "haloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo en el que cualquiera de 1 a todos los hidrógenos se han reemplazado por un haluro. Un "perhaloalquilo" es cuando todos los hidrógenos se han reemplazado por un haluro.
- El término "aralquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).
- Las expresiones "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y una posible sustitución para los alquilos que se han descrito anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace respectivamente.
- El término "arilo", como se usa en este documento, incluye grupos aromáticos de anillo único de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, antraceno, naftaleno, pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura anular también pueden denominarse como "heterociclos de arilo" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con dichos sustituyentes como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, -CF₃, -CN o similares. El término "arilo" también incluye sistemas anulares policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos condensados"), en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquilenos, cicloalquilenos, arilos y/o heterociclilos.
- Las expresiones *orto*, *meta* y *para* se aplican a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituidos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.
- Las expresiones "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras anulares de 3 a 10 miembros, más preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras anulares incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclos también pueden ser policiclos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiína, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazano, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas, tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas, y similares. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con dichos sustituyentes como se ha descrito anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático, -CF₃, -CN o similares.
- Las expresiones "policiclilo" o "grupo policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos,

cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos condensados". Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con dichos sustituyentes como se ha descrito anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclo, un resto aromático o heteroaromático, $-CF_3$, $-CN$ o similares.

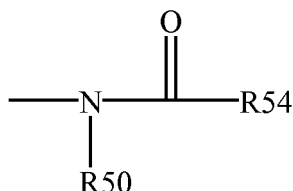
Como se usa en este documento, el término "nitro" significa $-NO_2$; el término "halógeno" designa $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$; el término "sulfhidrilo" significa $-SH$; el término "hidroxilo" significa $-OH$; y el término "sulfonilo" significa $-SO_2-$.

Las expresiones "amina" y "amino" se reconocen en la técnica y se refieren tanto a aminas no sustituidas como sustituidas, por ejemplo, un resto que puede representarse por las fórmulas generales:



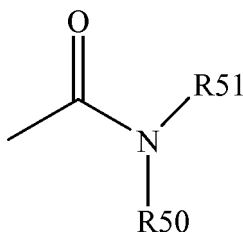
en las que cada uno de R50, R51 y R52 representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, $-(CH_2)_m-R61$, o R50 y R51, tomados junto con el átomo N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular; R61 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En ciertas realizaciones, únicamente uno de R50 o R51 puede ser un carbonilo, por ejemplo, R50, R51 y el nitrógeno juntos no forman una imida. En otras realizaciones, cada uno de R50 y R51 (y opcionalmente R52) representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alqueno o $-(CH_2)_m-R61$. Por lo tanto, el término "alquilamina" incluye un grupo amina, como se ha definido anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o sin sustituir unido al mismo, es decir, al menos uno de R50 y R51 es un grupo alquilo.

El término "acilamino" se reconoce en la técnica y se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general:



en la que R50 es como se ha definido anteriormente, y R54 representa un hidrógeno, un alquilo, un alqueno o $-(CH_2)_m-R61$, en la que m y R61 son como se han definido anteriormente.

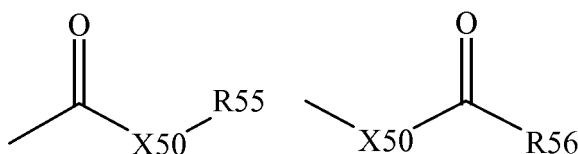
El término "amido" se reconoce en la técnica como un carbonilo amino-sustituido e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:



en la que R50 y R51 son como se han definido anteriormente. Ciertas realizaciones de la amida en la presente invención no incluirán imidas que puedan ser inestables.

El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical azufre unido al mismo. En ciertas realizaciones, el resto "alquiltio" se representa por uno de $-S$ -alquilo, $-S$ -alqueno, $-S$ -alquino y $-S-(CH_2)_m-R61$, en la que m y R61 se han definido anteriormente. Los grupos alquiltio representativos incluyen metiltio, etiltio y similares.

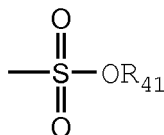
El término "carboxilo" se reconoce en la técnica e incluye dichos restos como pueden representarse por las fórmulas generales:



en las que X50 es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R55 y R56 representan un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-R_{61}$ o una sal farmacéuticamente aceptable, R56 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R_{61}$, en la que m y R61 se han definido anteriormente. Cuando X50 es un oxígeno y R55 o R56 no son hidrógeno, la fórmula representa un "éster". Cuando X50 es un oxígeno, y R55 es como se ha definido anteriormente, el resto se denomina en este documento como un grupo carboxilo, y particularmente cuando R55 es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico". Cuando X50 es un oxígeno, y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un "formiato". En general, cuando el átomo de oxígeno de la fórmula anterior se reemplaza por azufre, la fórmula representa un grupo "tiolcarbónico". Cuando X50 es un azufre y R55 o R56 no son hidrógeno, la fórmula representa un "tioléster". Cuando X50 es un azufre y R55 es hidrógeno, la fórmula representa un "ácido tiolcarbónico". Cuando X50 es un azufre y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un "tiolformiato". Por otro lado, cuando X50 es un enlace, y R55 no es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "cetona". Cuando X50 es un enlace, y R55 es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "aldehído".

Las expresiones "alcoxilo" o "alcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" es dos hidrocarburos unidos covalentemente por un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que convierte este alquilo en un éter es o se parece a un alcoxilo, tal como puede representarse por uno de $-O$ -alquilo, $-O$ -alquenilo, $-O$ -alquinilo, $-O-(CH_2)_m-R_8$, en la que m y R_8 se han descrito anteriormente.

El término "sulfonato" se reconoce en la técnica e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:



en la que R_{41} es un par de electrones, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o arilo.

Las expresiones triflilo, tosilo, mesilo y nonaflilo se reconocen en la técnica y se refieren a grupos trifluorometanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y nonafluorobutanossulfonilo, respectivamente. Las expresiones triflato, tosilato, mesilato y nonaflato se reconocen en la técnica y se refieren a grupos funcionales de éster de trifluorometanosulfonato, éster de p-toluenosulfonato, éster de metanosulfonato y éster de nonafluorobutanossulfonato y moléculas que contienen dichos grupos, respectivamente.

El término "carbamoilo" se refiere a $-O(C=O)NRR'$, en la que R y R' son independientemente H, grupos alifáticos, grupos arilo o grupo heteroarilo.

El término "alquilamino" se refiere a $-NHR$, en la que R es un grupo alquilo.

El término "dialquilamino" se refiere a $-NRR'$, en la que ambos R y R' son grupos alquilo.

El término "hidroxialquilo" se refiere a $-R-OH$, en la que R es un grupo alifático.

El término "aminoalquilo" se refiere a $-R-NH_2$, en la que R es un grupo alifático.

El término "alquilaminoalquilo" se refiere a $-R-NH-R'$, en la que ambos R y R' son grupos alifáticos.

El término "dialquilaminoalquilo" se refiere a $-R-N(R')-R''$, en la que R, R' y R'' son grupo alifáticos.

El término "arilaminoalquilo" se refiere a $-R-NH-R'$, en la que R es un grupo alifático y R' es un grupo arilo.

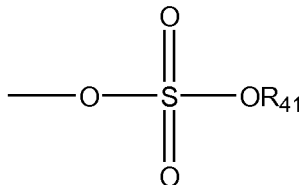
El término "oxo" se refiere a un oxígeno carbonilo ($=O$).

El término "tioxo" se refiere a un azufre carbonilo ($=S$).

Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanossulfonilo, p-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más extensa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la técnica aparece en el primer número de cada volumen de *Journal of Organic Chemistry*; esta lista se presenta normalmente en una tabla titulada Standard List of

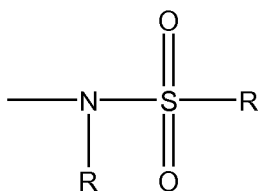
Abbreviations. Las abreviaturas contenidas en dicha lista, y todas las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la técnica se incorporan por la presente por referencia.

El término "sulfato" se reconoce en la técnica e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:

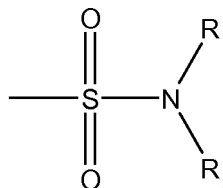


5 en la que R_{41} es como se ha definido anteriormente.

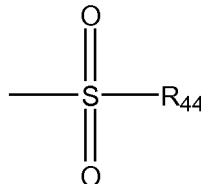
El término "sulfonilamino" se reconoce en la técnica e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:



10 El término "sulfamoilo" se reconoce en la técnica e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:

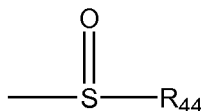


El término "sulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general:



15 en la que R_{44} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

20 El término "sulfóxido", como se usa en este documento, se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general:



en la que R_{44} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo o arilo.

25 Un "selenoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene un grupo seleno sustituido adjunto al mismo. Los "selenoéteres" ejemplares que pueden sustituirse en el alquilo se seleccionan entre uno de -Se-alquilo, -Se-alquenilo, -Se-alquinilo y -Se-(CH₂)_m-R₇, habiéndose definido m y R₇ anteriormente.

30 Las sustituciones análogas pueden hacerse con respecto a los grupos alquenilo y alquinilo para producir, por ejemplo, aminoalquenilos, aminoalquinilos, amidoalquenilos, amidoalquinilos, iminoalquenilos, iminoalquinilos, tioalquenilos, tioalquinilos, alquenilos carbonil-sustituidos o alquinilos.

Como se usa en este documento, la definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, etc., cuando se produce más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de su definición en cualquier parte en la misma

estructura.

Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y de que la sustitución de como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta de forma espontánea una transformación, tal como por transposición, ciclación, eliminación, etc.

Como se usa en este documento, el término "sustituido" se contempla que incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un amplio aspecto, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes ácidos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los que se han descrito anteriormente en este documento. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para los compuestos orgánicos adecuados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de los compuestos orgánicos descritos en este documento que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende limitarse de ningún modo por los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos.

La expresión "grupo protector" como se usa en este documento, se refiere a sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silil éteres de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. El campo de la química del grupo protector se ha revisado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed.; Wiley: Nueva York, 1991). Las formas protegidas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, ya que entran dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente, tales como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos, pretenden incluirse en esta invención.

Por ejemplo, si se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, sales diastereoméricas se forman con un ácido o base ópticamente activo apropiado seguido de resolución de los diastereómeros formados de este modo por cristalización fraccional o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

Los equivalentes contemplados de los compuestos que se han descrito anteriormente incluyen compuestos que corresponden de otro modo a los mismos, y que tienen las mismas propiedades generales de los mismos, donde se hace una o más variaciones simples de sustituyentes que no afectan de forma adversa a la eficacia del compuesto en la unión a receptores sigma. En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos ilustrados en los esquemas de reacción generales, por ejemplo, como se describe a continuación, o por modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible aprovechar las variantes que se conocen por sí mismas, pero no se mencionan aquí.

El término "sujeto" como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, normalmente un mamífero o un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación y/o experimentación. Cuando se emplea el término en conjunción con administración de un compuesto o fármaco, entonces el sujeto ha sido el objeto de tratamiento, observación, y/o administración del compuesto o fármaco.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un cultivo celular, sistema tisular, animal o ser humano que persigue un investigador, veterinario, clínico o médico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad, afección o trastorno que se esté tratando. En la presente invención, tal cantidad será suficiente para unirse a Bcl-2 en una célula e inhibir al menos una parte de la actividad anti-apoptótica de la proteína. Dicha cantidad puede ser suficiente para proporcionar eficacia terapéutica en un paciente o puede servir para sensibilizar a la célula al tratamiento con otro agente anticanceroso.

Se pretende que el término "composición" englobe a un producto que contiene los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La expresión "transportador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio que se emplea para preparar una forma de dosificación deseada de un compuesto. Un transportador farmacéuticamente aceptable puede incluir uno o más disolventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos; adyuvantes de la dispersión o suspensión; agentes tensioactivos; agentes isotónicos; agentes espesantes o emulsionantes; conservantes; aglutinantes sólidos; lubricantes; y similares. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimoquinta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) y Handbook of Pharmaceutical Excipients, tercera edición, A. H. Kibbe ed. (American Pharmaceutical Assoc. 2000), divulgan varios transportadores empleados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de las mismas.

Las expresiones "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" como se usan en el presente documento significan modos de administración distintos de la aplicación enteral y tópica, normalmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intrasternal.

Las expresiones "administración sistémica," "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado por vía periférica" como se usan en el presente documento significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material de manera distinta a directamente en el sitio del trastorno mediado por Bcl, de tal forma que entra en el sistema del paciente y, por tanto, está sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa aquella cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la presente invención que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una subpoblación de células en un animal a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, conmensurado con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "transportador farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, adyuvante de fabricación (por ejemplo, lubricante, talco, estearato de magnesio, calcio o cinc, o ácido estérico), o material de encapsulación de disolvente, involucrado en portar o transportar el compuesto sujeto desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada transportador tiene que ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, como propilenglicol; (11) polioles, como glicerina, sorbitol, manitol and polietilenglicol; (12) ésteres, como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes de tamponamiento, como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Las expresiones "trastorno mediado por Bcl" y "trastorno mediado por células que expresan proteínas Bcl" se refieren a estados patológicos y de enfermedad en que una proteína Bcl desempeña un papel. Tales papeles pueden estar directamente relacionados con el estado patológico o pueden estar indirectamente relacionados con la afección. La característica común a esta clase de afecciones es que pueden mejorarse mediante la inhibición de la actividad de, la función de, o la asociación con proteínas Bcl.

Como se usa en el presente documento, los términos "Bcl" y "proteína Bcl" pretenden englobar una o más de las proteínas de la subfamilia de proteínas de Bcl-2 anti-apoptóticas Bcl-2, Bcl-w, Mcl-1, Bcl-XL, Al, Bfl1, Bcl-B, BOO/DIVA, y sus homólogos.

Síntesis de Compuestos Heterocíclicos

Los compuestos de isoxazolidina de la invención pueden prepararse usando una reacción de cicloadición [3+2] entre una nitrona y un alqueno. El sustrato de nitrona y alqueno puede contener grupos funcionales adecuados para la derivación química tras la síntesis del núcleo de isoxazolidina. En ciertos casos, a la reacción se le añade un ácido de Lewis. En una realización preferida, el ácido de Lewis es $Ti(O\text{-}i\text{-}Pr)_4$. En ciertos casos, la mezcla de reacción se somete a radiación por microondas. En general, las reacciones objeto se realizan en un medio de reacción líquido,

pero pueden realizarse en un soporte sólido. Las reacciones pueden realizarse en un disolvente aprótico, preferiblemente uno en el que los ingredientes de la reacción son sustancialmente solubles. Los disolventes adecuados incluyen éteres, tales como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, diglima, t-butil metil éter, tetrahidrofurano y similares; disolventes halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, clorobenceno, tetracloruro de carbono y similares; disolventes hidrocarburo alifáticos o aromáticos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, pentano y similares; ésteres y cetonas, tales como acetato de etilo, acetona y 2-butanona; disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, piridina y similares; o combinaciones de dos o más disolventes. Las reacciones pueden realizarse a diversas temperaturas. En ciertos casos, la reacción de cicloadición se realiza usando un sustrato unido a un soporte sólido. Tras la síntesis del núcleo de isoxazolidina, el compuesto de isoxazolidina puede derivarse usando diversas reacciones de funcionalización conocidas en la técnica. Los ejemplos representativos incluyen reacciones de acoplamiento de paladio a alquienilhaluros o aril haluros, oxidaciones, reducciones, reacciones con nucleófilos, reacciones con electrófilos, reacciones pericíclicas, instalación de grupos protectores, eliminación de grupos protectores, y similares.

Como se ha expuesto anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino o alquilamino, y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" a este respecto, se refiere a las sales de adición de ácidos relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas de compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de este modo durante la posterior purificación. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge y col. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos objetos incluyen las sales no tóxicas y sales de amonio cuaternario convencionales de los compuestos, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isotiónico, y similares.

En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención. Asimismo, estas sales pueden prepararse *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoniaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales álcali o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. (Véase, por ejemplo, Berge y col., anteriormente).

Análisis de la actividad biológica

Los siguientes ensayos celulares y de unión *in vitro* pueden emplearse para determinar la actividad y especificidad de compuestos de la presente invención para unirse a Bcl-2 e inhibir la función de Bcl-2 en una célula.

Ensayo de unión a Bcl-2

La unión a Bcl-2 y Bcl-xL puede determinarse empleando diversos métodos conocidos. Uno de dichos ensayos es un ensayo de unión *in vitro* sensible y cuantitativo empleando polarización de fluorescencia (FP) descrito por Wang, J. -L.; Zhang, Z -J.; Choksi, S.; Sjam. S.; Lu, Z.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Komgold, R.; Huang, Z. Cell permeable Bcl-2 binding peptides: a chemical approach to apoptosis induction in tumor cells. Cancer Res. 2000, 60, 1498-1502.

Ensayos basados en células

Se demostró la capacidad de los compuestos de la isoxazolidina de la presente invención para inhibir la viabilidad celular en células cancerosas con sobreexpresión de proteína Bcl-2. Cuando las células RL se exponen a compuestos de isoxazolidina de la presente invención, los inhibidores muestran una destrucción de células dependiente de la dosis en ensayos de citotoxicidad de Alamar blue. Cuando las células Panc 1 se exponen a los compuestos de isoxazolidina de la presente invención en combinación con camptotecina, los inhibidores muestran

una eliminación de células sinérgica dependiente de la dosis en ensayos de supervivencia celular en exclusión de yoduro de propidio.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente, formulados de manera conjunta con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables (aditivos) y/o diluyentes. Como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, brebajes (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellos dirigidos para absorción bucal, sublingual, y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o formulación de liberación prolongada; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, o un parche o pulverización de liberación controlada aplicado en la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; (8) por vía nasal; (9) por vía pulmonar; o (10) por vía intratecal.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosis unitarias y pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material transportador para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador a tratar y del modo de administración particular. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material transportador para producir una forma de dosificación sencilla será generalmente aquella cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por cien, esta cantidad variará desde aproximadamente un 0,1 por ciento a aproximadamente un noventa y nueve por ciento de principio activo, preferentemente de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 70 por ciento, más preferentemente de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento.

Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el transportador y, de manera opcional, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación, en caso de que sea necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (empleando una base aromatizada, generalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica) y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y lauril sulfato de sodio; (7) agentes hidratantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, estearato de cinc, estearato de sodio, ácido esteárico, y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada como crospovidona o etilcelulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina dura o blanda empleando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular, y similares.

Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las pastillas comprimidas pueden prepararse usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o

hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agentes tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando una mezcla del compuesto en polvo hidratado con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada.

Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden opcionalmente marcarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulaciones farmacéuticas. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo en ellas empleando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diversas proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden formularse para liberación rápida, por ejemplo, liofilizadas. También pueden esterilizarse mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retiene las bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener de manera opcional agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen el o los principios activos única, o preferentemente, en una determinada parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones integrantes que pueden emplearse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, en caso de que sea apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes empleados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en concreto, aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de los disolventes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes hidratantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes endulzantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los principios activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes etoxilados isoestearílicos, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones estériles isotónicas acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, o agentes espesantes o de suspensión.

Los ejemplos de transportadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes hidratantes, agentes emulsionantes y dispersantes. Se puede asegurar el evitar la acción de microorganismos en los compuestos sujeto mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorbutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, como azúcares, cloruro de sodio, y similares en las composiciones. Además, se puede lograr la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable frenar la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del medicamento entonces depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma farmacológica administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el medicamento en un vehículo oleoso.

Se elaboran formas de depósito inyectable formando matrices microencapsuladas de los compuestos sujeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del fármaco puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables en depósitos también se preparan atrapando el medicamento en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un transportador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propulsor que puedan ser necesarios.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de la celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener de manera adicional propulsores habituales, como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden elaborarse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También pueden emplearse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo de compuesto a través de la piel. La tasa de dicho flujo puede controlarse bien proporcionando una membrana de control de la tasa o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes adecuados no irritantes o portadores que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y que por tanto se derretirá en el recto o cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen tales transportadores conocidos en la técnica como apropiados.

Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, soluciones y similares, también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como compuestos farmacéuticos, a seres humanos y animales, se pueden dar solos o como composiciones farmacéuticas que contienen, por ejemplo, del 0,1 al 99 % (más preferentemente del 10 al 30 %) de principio activo en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la ruta de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica.

Métodos de terapia y tratamiento

La presente invención además proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar y reducir la gravedad del cáncer así como otros trastornos o afecciones mediadas por Bcl.

Los inhibidores de Bcl-2 han mostrado ser activos contra varias líneas celulares cancerosas como agente simple, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de mama (documento US 2003/0119894, solicitudes PCT publicadas WO 02/097053 y WO 02/13833), linfomas (Nature (2005) 435, 677-681), cáncer microcítico de pulmón (Nature (2005) 435, 677-681), cáncer de cabeza y cuello (solicitud PCT publicada WO 02/097053), y leucemias (solicitud PCT publicada WO 02/13833).

Los inhibidores de Bcl-2 han mostrado ser activos contra varias líneas celulares cancerosas en combinación con otros agentes anticancerosos y radiación, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de mama (con docetaxel, solicitud PCT publicada WO 02/097053), cáncer de próstata (con docetaxel, solicitud PCT publicada WO 02/097053), cáncer de cabeza y cuello (con docetaxel, solicitud PCT publicada WO 02/097053), y cáncer de pulmón no microcítico (con paclitaxel, Nature (2005) 435, 677-681). Además de los productos quimioterapéuticos de combinación anteriormente

mencionados, las moléculas pequeñas inhibidoras de proteínas Bcl-2 muestran sinergia con otros agentes anticáncer, incluyendo, pero sin limitación etopósido, doxorubicina, cisplatino, paclitaxel, y radiación (Nature (2005) 435, 677-681).

- 5 Los cánceres o enfermedades neoplásicas y trastornos relacionados que pueden tratarse mediante la administración de compuestos o composiciones de la presente invención, incluyen, pero sin limitación los listados en la Tabla 1 (para una revisión de dichos trastornos, véase Fishman et al., 1985, Medicine, 2^a Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia):

10

TABLA 1	
CÁNCERES Y TRASTORNOS NEOPLÁSICOS	
Leucemia	
leucemia aguda	
leucemia linfocítica aguda	
leucemia mielocítica aguda	
mieloblástica	
promielocítica	
mielomonocítica	
monocítica	
eritroleucemia	
leucemia crónica	
leucemia mielocítica (granulocítica) crónica	
leucemia linfocítica crónica	
Policitemia vera	
Linfoma	
enfermedad de Hodgkin	
enfermedad no de Hodgkin	
Mieloma múltiple	
Macroglobulinemia de Waldenstrom	
Enfermedad de la cadena pesada	
Tumores sólidos	
sarcomas y carcinomas	
fibrosarcoma	
mixosarcoma	
liposarcoma	
condrosarcoma	
sarcoma osteogénico	
cordoma	
angiosarcoma	
linfangiosarcoma	
linfangioendoteliosarcoma	
sinovioma	
mesotelioma	
tumor de Ewing	
leiomiosarcoma	
rabdomiosarcoma	
carcinoma de colon	
cáncer pancreático	
cáncer de mama	
cáncer ovárico	
cáncer de próstata	
carcinoma de células escamosas	
carcinoma de células basales	
adenocarcinoma	
carcinoma de glándulas sudoríparas	
carcinoma de glándulas sebáceas	
carcinoma papilar	
adenocarcinomas papilares	
cistadenocarcinoma	
carcinoma medular	
carcinoma broncogénico	
carcinoma de células renales	
hepatoma	
carcinoma del conducto biliar	
coriocarcinoma	
seminoma	

CÁNCERES Y TRASTORNOS NEOPLÁSICOS

carcinoma embrionario
tumor de Wilms
cáncer de cuello del útero
cáncer uterino
tumor testicular
carcinoma de pulmón
carcinoma microcítico de pulmón
carcinoma de vejiga
carcinoma epitelial
glioma
astrocitoma
meduloblastoma
craniofaringioma
ependimoma
pinealoma
hemangioblastoma
neuroma acústico
oligodendroglioma
meningioma
melanoma
neuroblastoma
retinoblastoma

En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se emplean para tratar cánceres que incluyen, pero sin limitación, linfomas (preferentemente linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto, o leucemia linfocítica crónica), cáncer de próstata (más preferentemente insensible a hormonas), cáncer de mama (preferentemente positivo para receptor de estrógenos), neuroblastoma, colorrectal, endometrial, ovárico, pulmón (preferentemente microcítico), carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o testicular (preferentemente de células germinales).

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y modo de administración concretos, sin ser tóxico para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que se esté empleando, la tasa y alcance de absorción, la duración del tratamiento, otros medicamentos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, estado, salud general e historial médico previo del paciente que esté siendo tratado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

Un médico o veterinario que tenga conocimientos en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el médico o veterinario inicialmente puede dosificar los compuestos de la invención empleados en las composiciones farmacéuticas a niveles más bajos de los necesarios para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que es la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosificaciones orales, intravenosas, intracerebroventriculares y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se usan para los efectos terapéuticos indicados, variarán desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. En una realización, la dosificación es una administración al día.

El compuesto de la invención puede administrarse como tal o en mezclas con vehículos farmacéuticamente aceptables y también puede administrarse en conjunto con agentes antimicrobianos como penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos y glicopéptidos. La terapia conjunta incluye por tanto la administración secuencial, simultánea y por separado del compuesto activo de forma que los efectos terapéuticos del primero administrado no ha desaparecido por completo cuando se administra el siguiente.

Tratamiento de cáncer en combinación con quimioterapia o radioterapia

En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de la presente invención se usan para tratar o prevenir el cáncer o enfermedad neoplásica en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos anti-cancerosos incluyendo, pero sin limitación, metotrexato, taxol, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbina, etopósidos, prednisolona, dexametasona, citarabina, camptotecinas, bleomicina, doxorubicina, idarrubicina, daunorubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, asparaginasa, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel y docetaxel. En una realización preferida, se usan uno o más compuestos de la presente invención para tratar o prevenir el cáncer o enfermedad neoplásica en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos u otros anticancerosos incluyendo, pero sin limitación a aquellos presentados en la Tabla 2.

TABLA 2

AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS Y OTROS AGENTES ANTICANCEROSOS

Radiación:	Radiación γ
<u>Agentes alquilantes</u>	
Mostazas de nitrógeno:	Ciclofosfamida Ifosfamida Trafosfamida Clorambucil Estramustina Melfalán
Nitrosoureas:	Carmustina (BCNU) Lomustina (CCNU)
Alquilosulfonatos:	Busulfán Tresulfán
Triazenos:	Dacarbazina
Compuestos que contienen platino:	Cisplatino Carboplatino Oxaplatino
<u>Alcaloides de plantas</u>	
Alcaloides de vinca:	Vincristina Vinblastina Vindesina Vinorelbina
Taxoides:	Paclitaxel Docetaxol
<u>Inhibidores de la ADN Topoisomerasa</u>	
Epipodofilinas:	Etopósido Tenipósido Topotecán 9-aminocamptotecina campto irinotecán crisnatol
<u>Mitomicinas</u>	
Antimetabolitos de mitomicina C	Mitomicina C
<u>Anti-folatos</u>	
Inhibidores de DHFR:	Metotrexato Trimetrexato
Inhibidores de la IMP deshidrogenasa:	Ácido micofenólico Tiazofurina Ribavirina EICAR
Inhibidores de la reductasa de ribonucleótidos:	Hidroxiurea Deferoxamina

Análogos de pirimidina

Análogos de uracilo	5-fluorouracilo Floxuridina Doxifluridina Ratitrexed Capecitabina
Análogos de citosina:	Citarabina (ara C) Arabinósido de citosina Fludarabina
Análogos de purina:	Mercaptopurina Tioguanina
Terapias hormonales:	

Antagonistas de receptores

Antiestrógenos:	Tamoxifén Raloxifeno Megestrol
Agonistas de LHRH:	Goserelin Acetato de leuprolida
Antiandrógenos:	Flutamida Bicalutamida

Retinoides/Deltoides

Análogos de la vitamina D3:	EB 1089 CB 1093 KH 1060
Terapias fotodinámicas:	Vertoporfina (BPD-MA) Ftalocianina Fotosensibilizador Pc4 Desmetoxi-hipocrelina A (2BA-2-DMHA)
Citoquinas:	Interferón α Interferón γ Factor de necrosis tumoral

Otros:

	Prednisolona Imatinib Talidomida Lenalidomida Bortezomib Gemcitabina Erlotinib Gefinitib Sorafenib Sutinib
Inhibidores de la isoprenilación:	Lovastatina
Neurotoxinas dopaminérgicas:	Ion de 1-metil-4-fenilpiridinio
Inhibidores del ciclo celular:	Estaursporina
Actinomicinas:	Actinomicina D Dactinomicina
Bleomicinas:	Bleomicina A2 Bleomicina B2 Peplomicina
Antraciclinas:	Daunorrubicina Doxorrubicina (adriamicina) Idarrubicina Epirubicina Pirarrubicina Zorubicina Mitoxantrona

Inhibidores de MDR:
Inhibidores de la ATPasa de Ca^{2+} :
Anticuerpos:

Verapamilo
Tapsigargina
Avastina
Erbitux
Rituxan

El agente quimioterapéutico y/o radioterapia pueden administrarse de acuerdo con los protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. Será evidente para los expertos en la técnica que la administración del agente quimioterapéutico y/o la radioterapia pueden variarse dependiendo de la enfermedad que se esté tratando y los efectos conocidos del agente quimioterapéutico y/o radioterapia en esa enfermedad. También, de acuerdo con el conocimiento del clínico experto, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de dosificación y tiempos de administración) pueden variarse a la vista de los efectos de los agentes terapéuticos administrados que se observen (es decir, agente antineoplásico o radiación) sobre el paciente, y a la vista de las respuestas de la enfermedad observadas frente a los agentes terapéuticos administrados.

También, en general, no es necesario que los compuestos de la presente invención y el agente quimioterapéutico se administren en la misma composición farmacéutica, y pueden, debido a características físicas y químicas distintas, tener que ser administrados por rutas distintas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía intravenosa para generar y mantener buenos niveles sanguíneos, mientras que el agente quimioterapéutico puede administrarse por vía oral. La determinación del modo de administración y la conveniencia de la administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, están dentro del conocimiento del clínico experto. La administración inicial puede efectuarse de acuerdo con los protocolos establecidos conocidos en la técnica, y a continuación, basándose en los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración pueden modificarse por parte del clínico experto.

La elección particular de agente quimioterapéutico o radiación dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y su criterio acerca del estado del paciente y el protocolo apropiado de tratamiento.

Pueden administrarse de manera concurrente un compuesto de la presente invención, y agente quimioterapéutico y/o radiación (por ejemplo, de manera simultánea, esencialmente simultánea o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o de manera secuencial, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, el estado del paciente, y la elección real de agente quimioterapéutico y/o radiación a administrar en conjunto (es decir, en un único protocolo de tratamiento) con un compuesto de la presente invención.

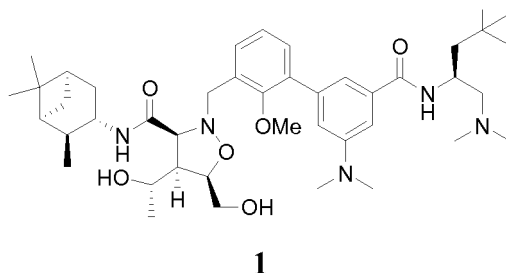
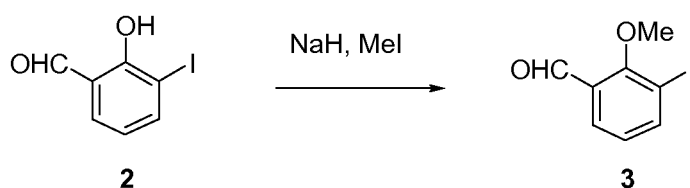
Si un compuesto de la presente invención, y el agente quimioterapéutico y/o radiación no se administran simultáneamente o de manera esencialmente simultánea, el orden óptimo de administración del compuesto de la presente invención, y el agente quimioterapéutico y/o radiación, pueden ser diferentes para distintos tumores. Por tanto, en determinadas situaciones el compuesto de la presente invención puede administrarse primero seguido de la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación; y en otras situaciones el agente quimioterapéutico y/o radiación pueden administrarse primero seguido de la administración de un compuesto de la presente invención. Esta administración alterna puede repetirse durante un solo protocolo de tratamiento. La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, depende del conocimiento del médico experto después de la evaluación de la enfermedad que se esté tratando y del estado del paciente. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o radiación pueden administrarse primero, en especial si es un agente citotóxico, y después continuar el tratamiento con la administración de un compuesto de la presente invención seguido, cuando se determine como ventajoso, de la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación, y así sucesivamente hasta completar el protocolo de tratamiento.

Por tanto, de acuerdo con su experiencia y conocimientos, el médico practicante puede modificar cada protocolo para la administración de un componente (agente terapéutico, es decir, compuesto de la presente invención, agente quimioterapéutico o radiación) del tratamiento de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, a medida que avanza el tratamiento.

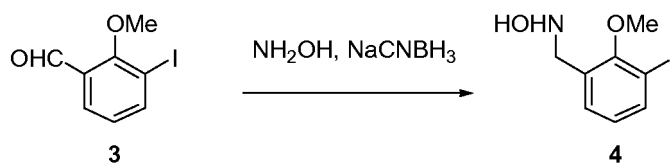
Ejemplificación

Ahora, la invención que se describe en general, será más fácilmente comprensible por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente con fines de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no pretenden limitar la invención.

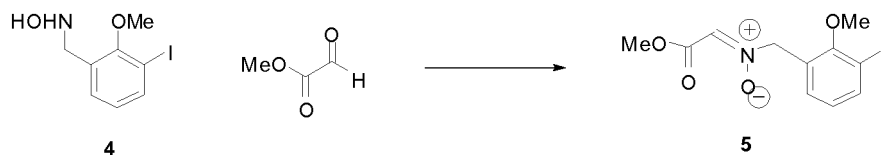
Ejemplo 1

Parte A

A una solución de fenol 2 (750 mg, 3 mmol, 1 equiv.) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió NaH (130 mg, 3,6 mmol, 1,2 equiv.) seguido de MeI (280 µl, 4,5 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h y después se inactivó con agua. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con agua y después con salmuera. La solución se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 790 mg del producto en bruto 3. Rendimiento del 100 %.

Parte B

El aldehído 3 (790 mg, 3,0 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (250 mg, 3,6 mmol, 1,2 equiv.) se disolvieron en THF/MeOH (3:2, 10 ml). Se añadió agua (2 ml) y el pH se ajustó a 9 con KOH 6 N. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después de 16 h, se añadió NaBH₃CN (380 mg, 6,07 mmol, 2 equiv.) seguido de un cristal de naranja de metilo. El pH se ajustó a 2 y el color rojo rubí resultante se mantuvo durante la duración de la reacción mediante la adición frecuente de HCl 1 N. Después de agitar durante 2 h, se añadió otra porción de NaBH₃CN (380 mg, 6,10 mmol, 2 equiv.). Después de agitar durante un total de 16 h, el pH de la mezcla de reacción se llevó a 7 y se añadió DCM. La mezcla se lavó dos veces con agua y salmuera y después se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 %/hexano) para proporcionar 706 mg de hidroxilamina 4. Rendimiento del 83 %.

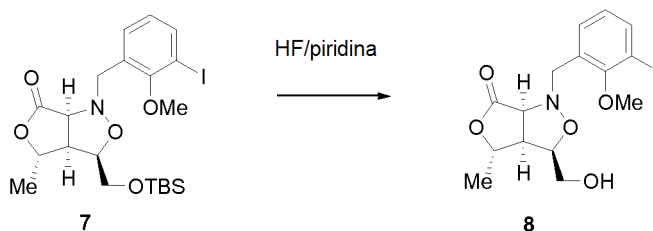
Parte C

Una solución de hidroxilamina 4 (700 mg, 2,5 mmol, 1 equiv.) y glioxilato de metilo (445 mg, 5,05 mmol, 2 equiv.) en benceno (15 ml) se calentó a reflujo con un purgador Dean Stark durante una noche. El exceso de disolvente se retiró al vacío y la nitrona resultante 5 se recogió en bruto en la siguiente etapa.

Parte D

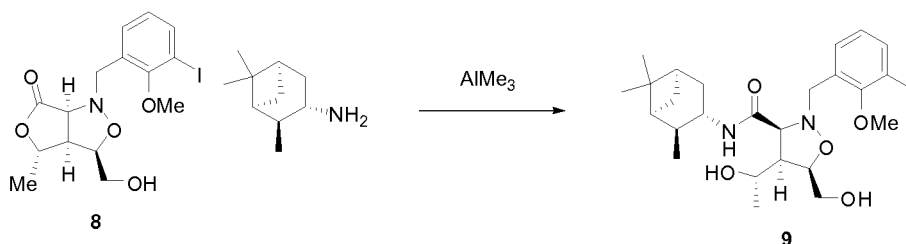
La nitrona 5 (880 mg, 2,5 mmol, 1 equiv.), alcohol alílico 6 (820 mg, 3,80 mmol, 1,5 equiv.) y $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$ (1,1 ml, 3,8 mmol, 1,5 equiv.) se disolvieron en tolueno (5 ml) y calentaron en el microondas a 120 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se añadió 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (500 μl). Después de agitar durante 2 h, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó dos veces con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró sobre Celite y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 20 %/EtOAc) para proporcionar 575 mg de la lactona 7. Rendimiento del 43 %.

Parte E



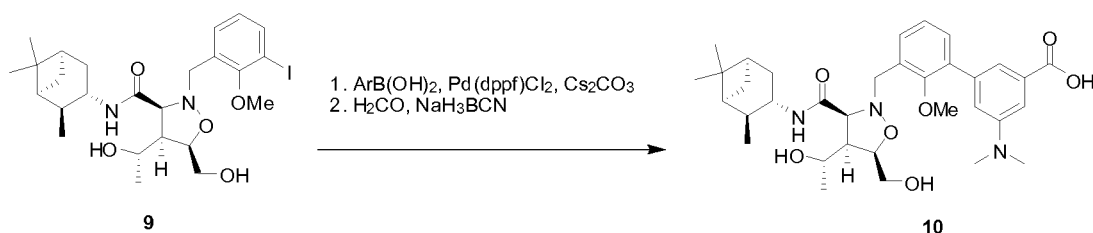
A una solución de la lactona 7 (225 mg, 42 μmol) en THF (6 ml) se le añadieron piridina (2 ml) y HF/piridina (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 4 h y después se añadió TMSOMe (8 ml). El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar 128 mg de 8 en forma de una espuma de color blanco. Rendimiento del 72 %.

Parte F



En un matraz de fondo redondo secado a la llama de 10 ml que contenía (+)-isopinocampfenilamina (110 μl , 0,61 mmol, 2 equiv.) y DCM (2 ml) se le añadió trimetilaluminio (300 μl , 2 M en hexano, 0,61 mmol, 2 equiv.). Después de agitar durante 15 min, se añadió una solución de la lactona 8 (128 mg, 0,31 mmol, 1 equiv.) en DCM (4 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de sal de Rochelle (5 ml) y la mezcla se agitó rápidamente durante 2 h. Se añadió DCM y la mezcla se lavó tres veces con agua y después con salmuera. La solución se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar 160 mg de 9. Rendimiento del 91 %.

Parte G

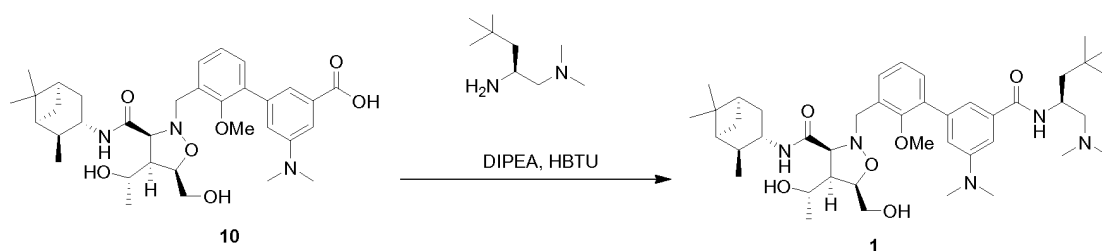


Un matraz que contenía yoduro de arilo 9 (2,0 g, 3,5 mmol, 1 equiv.), ácido 3-amino-5-carboxifenilborónico (1,2 g, 7,0 mmol, 2 equiv.), carbonato de cesio (3,5 g, 10 mmol, 3 equiv.), acetato potásico (300 mg, 3,5 mmol, 1 equiv.) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (300 mg, 0,35 mmol, 0,1 equiv.) se purgó con argón y se añadió DMSO (35 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h, después se añadió más cantidad de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (300 mg, 0,35 mmol, 0,1 equiv.) y el calentamiento continuó durante 18 h más. La mezcla de reacción se añadió en agua (300 ml), se acidificó con HCl 6 N hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de 4 y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas

combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo.

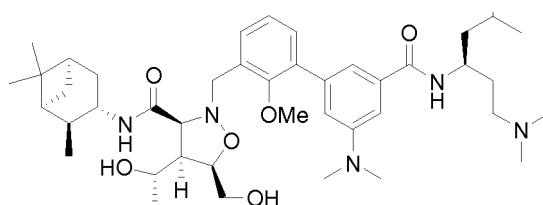
Este aceite en bruto disolvió en MeOH (50 ml) y se trató con AcOH (1 ml), formalina al 37 % (2 ml, 27 mmol, 8 equiv.) y NaBH_3CN (600 mg, 10 mmol, 2,7 equiv.). Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua (300 ml) y DCM (100 ml) y se acidificó con HCl 6 N hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de 4. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se trataron con Et_3N (2 ml) y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5-7,5 %/DCM) para dar 1,34 g de **10** en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento del 63 %.

Parte H



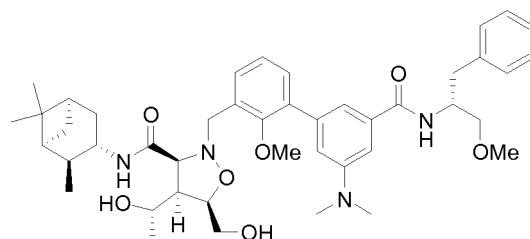
Una solución de **10** (300 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) se trató con DIPEA (150 μl , 0,86 mmol, 1,8 equiv.), (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina (120 mg, 0,74 mmol, 1,5 equiv.) y HBTU (230 mg, 0,62 mmol, 1,3 equiv.). Después de agitar durante una noche a ta, la mezcla se añadió en agua (90 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color pardo. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5-10 %/DCM) para dar 161 mg de **1** en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento del 44 %. EM (IEN(+)) m/z 750,91 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 2

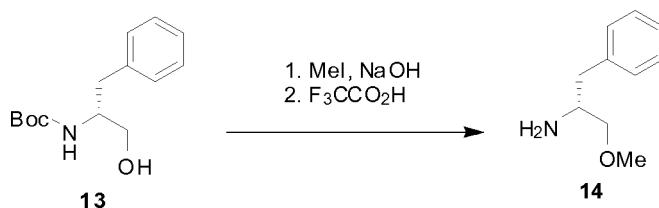


El compuesto **11** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando (S)-N¹,N¹,5-trimetilhexano-1,3-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina. Rendimiento del 49 %. EM (IEN(+)) m/z 376,23 ($\text{M}+2\text{H}$)²⁺.

Ejemplo 3



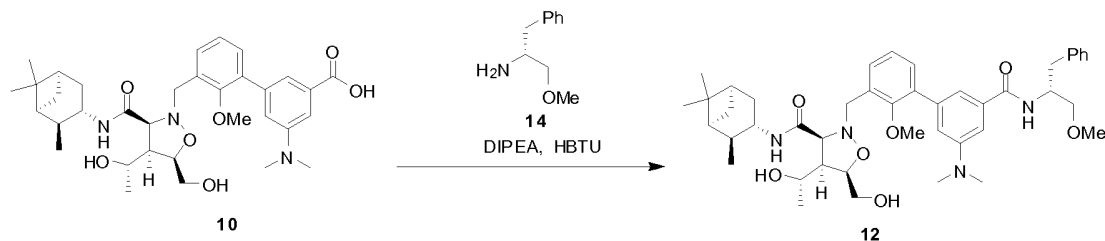
Parte A



En un matraz que contenía Boc-D-fenilalaninol **13** (100 mg, 0,4 mmol, 1 equiv.), y cloruro de trietilbencilamonio (10 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) se le añadieron THF (4 ml), NaOH al 50 % (3 ml) y MeI (26 μ l, 0,4 mmol, 1 equiv.). Después de agitar a ta durante 72 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 15 %/hexanos), proporcionando un aceite transparente (aprox. 50 mg, 50 %).

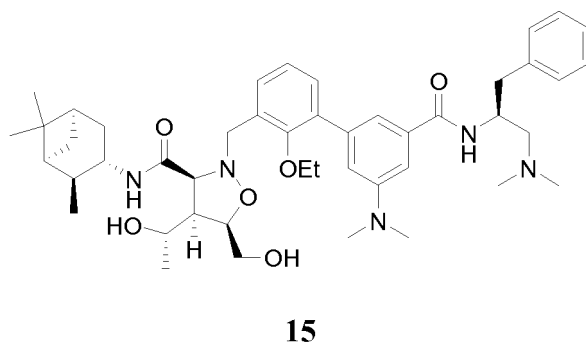
Este aceite resultante se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó durante 2 h. El ácido se retiró al vacío y el residuo se co-evaporó con tolueno para dar la sal trifluoroacetato de **27** en forma de un aceite transparente que se usó sin purificación adicional.

Parte B

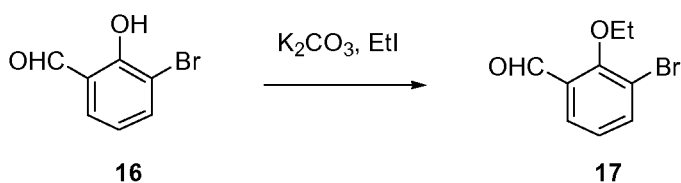


El compuesto **12** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando la amina **14** en lugar de (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina. Rendimiento del 56 %. EM (IEN(+)) m/z 757,93 (M+H)⁺.

Ejemplo 4



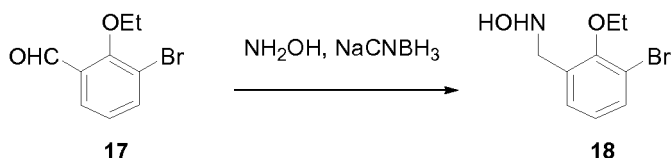
Parte A



A una solución de fenol **16** (2,0 g, 10 mmol, 1 equiv.) en DMF (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (2,1 g, 15 mmol, 1,5 equiv.) seguido de EtI (880 μ l, 11 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 24 h, después se enfrió

a ta y se inactivó con agua. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con agua y después con salmuera. La solución se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 10 %/EtOAc) para proporcionar 1,63 g del producto deseado **17**. Rendimiento del 72 %.

Parte B



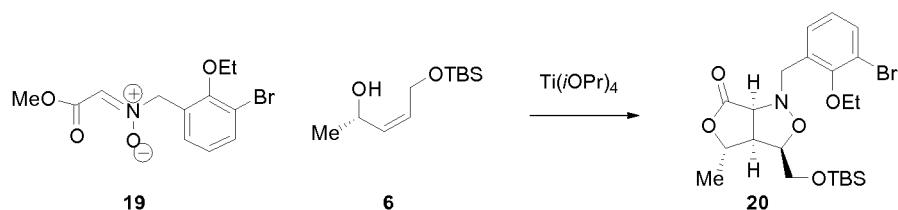
El aldehído **17** (1,6 g, 7,0 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (590 mg, 8,5 mmol, 1,2 equiv.) se disolvieron en THF/MeOH (3:2, 10 ml). Se añadió agua (2 ml) y el pH se ajustó a 9 con KOH 6 N. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y después se añadió NaBH_3CN (890 mg, 14 mmol, 2 equiv.) seguido de un cristal de naranja de metilo. El pH se ajustó a 2 y el color rojo rubí resultante se mantuvo durante la duración de la reacción mediante la adición frecuente de HCl 1 N. Después de agitar durante 2 h, se añadió otra porción de NaBH_3CN (890 mg, 14 mmol, 2 equiv.). Después de agitar durante un total de 16 h, el pH de la mezcla de reacción se llevó a 7 y se añadió DCM. La mezcla se lavó dos veces con agua y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte C



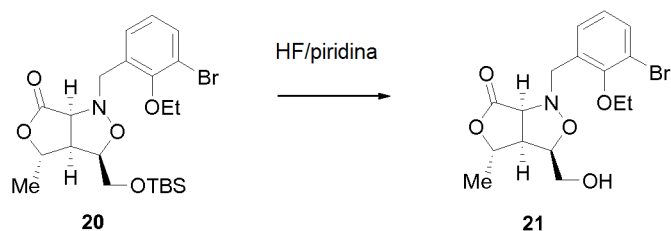
Una solución de hidroxilamina **18** (1,5 g, 6,1 mmol, 1 equiv.) y glioxilato de metilo (1,07 g, 12,2 mmol, 2 equiv.) en benceno (30 ml) se calentó a reflujo con un purgador Dean Stark durante una noche. El exceso de disolvente se retiró al vacío y la nitrona resultante **19** se usó en bruto en la siguiente etapa.

Parte D



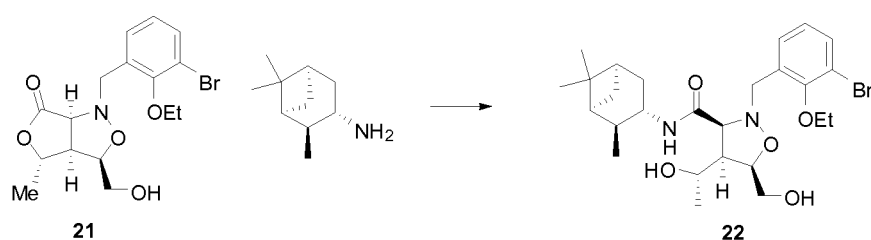
La nitrona **19** (2,0 g, 6,3 mmol, 1 equiv.), alcohol alílico **6** (2,0 g, 9,5 mmol, 1,5 equiv.) y $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$ (2,8 ml, 9,5 mmol, 1,5 equiv.) se disolvieron en tolueno (25 ml) y calentaron en un microondas a 120 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se añadió 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (1 ml). Después de agitar durante 1 h, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 15 %/EtOAc) para proporcionar 944 mg de la lactona **20**. Rendimiento del 30 %.

Parte E



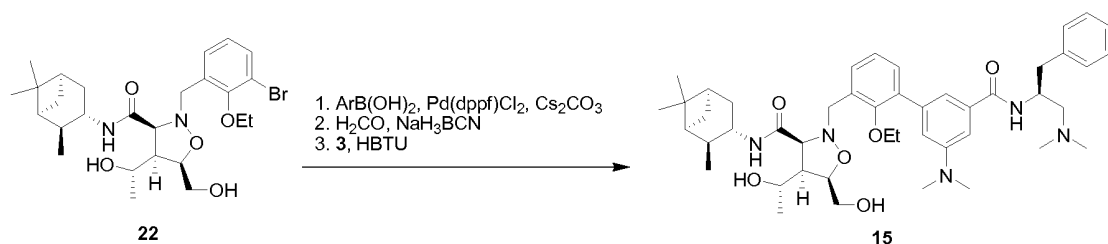
A una solución de **20** (950 mg, 1,9 mmol, 1 equiv.) en THF (21 ml) se le añadió HF/piridina (4 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y después se añadió TMSOMe (25 ml). El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-100 %/hexanos) para proporcionar 256 mg de **21**. Rendimiento del 35 %

Parte F



En un matraz de fondo redondo secado a la llama se añadieron (+)-isopinocampenilamina (235 μ l, 1,33 mmol, 2 equiv.) y DCM (2,0 ml). Se añadió trimetilaluminio (660 μ l, 2,0 M en hexanos, 1,33 mmol, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Se añadió la lactona **21** (256 mg, 0,663 mmol, 1 equiv.) en DCM (8 ml) y la solución se agitó a ta. Después de agitar durante 16 h, se añadió una solución saturada de sal de Rochelle (5 ml) seguido de DCM (5 ml). La mezcla se agitó rápidamente a ta durante 2 h. Se añadió DCM y la mezcla se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 %/hexanos) para proporcionar 200 mg de amida **22** con un rendimiento del 56 %.

Parte G



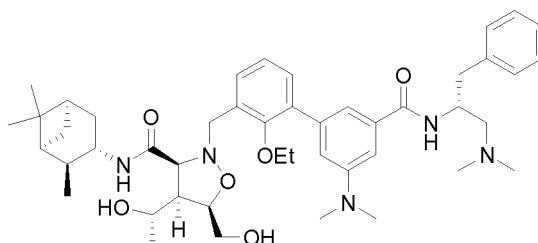
Un matraz que contenía bromuro de arilo **22** (90 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.), ácido 3-amino-5-carboxifenilborónico (60 mg, 0,33 mmol, 2 equiv.), carbonato de cesio (160 mg, 0,50 mmol, 3 equiv.), acetato potásico (15 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) y Pd(dppf)Cl_2 (15 mg, 0,017 mmol, 0,1 equiv.) se purgó con argón y se añadió DMSO (8 ml). La mezcla se calentó a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 h, después se añadió más cantidad de Pd(dppf)Cl_2 (15 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) y el calentamiento continuó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y DCM (50 ml) y se acidificó a pH 4 con 6 M HCl. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color pardo.

El aceite en bruto se disolvió en MeOH (6 ml) y se trató con AcOH (30 μ l), formalina al 37 % (50 μ l, 0,67 mmol, 4 equiv.) y NaBH_3CN (30 mg, 0,50 mmol, 3 equiv.). Después de agitar a ta durante una noche, la mezcla de reacción se repartió entre agua (40 ml) y DCM (40 ml) y se acidificó a pH 4 con 6 M HCl. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo.

A una alícuota que contenía el 9 % de este aceite en bruto (15 mg, 0,024 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se le

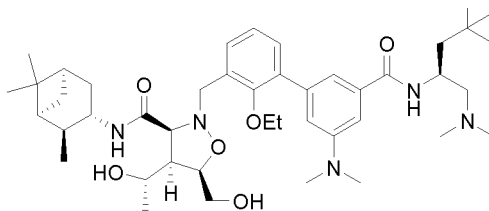
añadieron (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (15 μ l, 0,07 mmol, 3 equiv.) y HBTU (30 mg, 0,07 mmol, 3 equiv.). La mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH₄HCO₃ 40 mM) para dar 3 mg del compuesto 15 en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 16 %. EM (IEN(+)) m/z 393,25 (M+2H)².

5

Ejemplo 5**23**

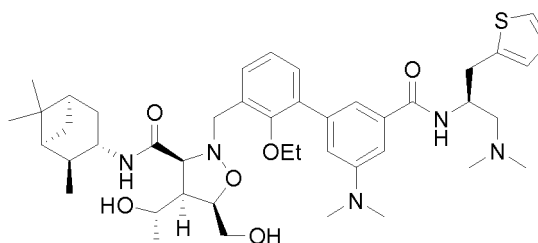
El compuesto 23 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, usando amina (R)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 21 %. EM (IEN(+)) m/z 784,88 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 6**24**

El compuesto 24 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, usando amina (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 19 %. EM (IEN(+)) m/z 764,95 (M+H)⁺.

20

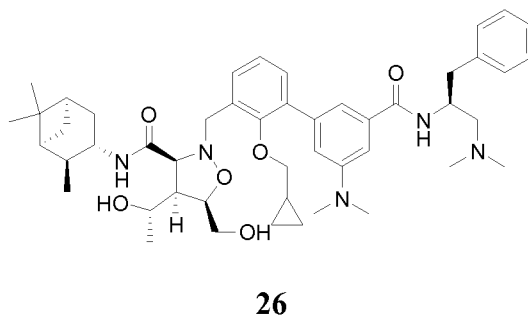
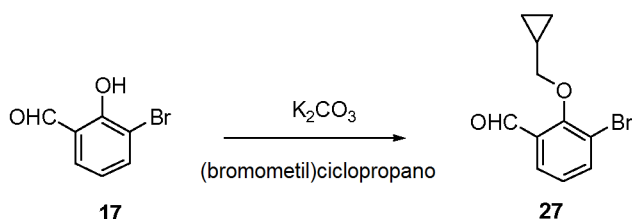
Ejemplo 7**25**

25

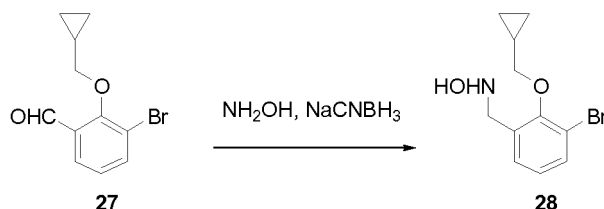
El compuesto 25 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, usando amina (S)-N¹,N¹-dimetil-3-(tiofen-2-il)propano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 16 %. EM (IEN(+)) m/z 396,18 (M+2H)²⁺.

30

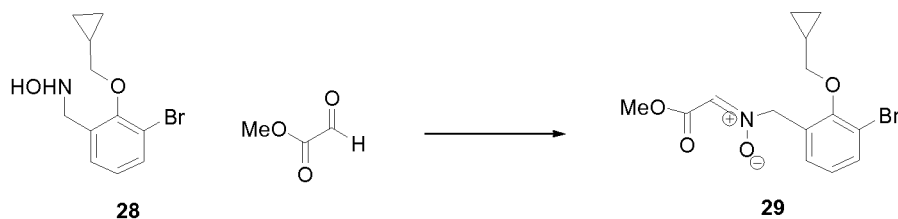
Ejemplo 8

Parte A

A una solución de fenol **17** (2,2 g, 12 mmol, 1 equiv.) en DMF (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (2,3 g, 16 mmol, 1,5 equiv.) seguido de (bromometil)ciclopropano (1,18 ml, 12,2 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 24 h, después se enfrió a t.a. y se inactivó con agua. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con agua y después con salmuera. La solución se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (9:1 de hexanos/EtOAc) para proporcionar 2,07 g del producto deseado **27** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento del 73 %.

Parte B

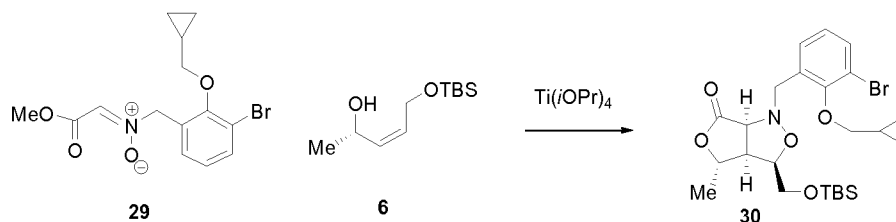
El aldehído **27** (2,07 g, 8,11 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (766 mg, 9,74 mmol, 1,1 equiv.) se disolvieron en THF/MeOH (3:2, 10 ml). Se añadió agua (2 ml) y el pH se ajustó a 9 con KOH 6 N. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h y después se añadió NaBH_3CN (1,02 g, 16,2 mmol, 2 equiv.) seguido de un cristal de naranja de metilo. El pH se ajustó a 2 y el color rojo rubí resultante se mantuvo durante la duración de la reacción mediante la adición frecuente de HCl 1 N. Después de agitar durante 2 h, se añadió otra porción de NaBH_3CN (1,02 g, 16,2 mmol, 2 equiv.). Después de agitar durante un total de 16 h, el pH de la mezcla de reacción se llevó a 7 y se añadió DCM. La mezcla se lavó dos veces con agua y salmuera y después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte C

Una solución de hidroxilamina **28** (2,15 g, 7,90 mmol, 1 equiv.) y glioxilato de metilo (1,39 g, 15,8 mmol, 2 equiv.) en benceno (30 ml) se calentó a reflujo con un purgador Dean Stark durante una noche. El exceso de disolvente se

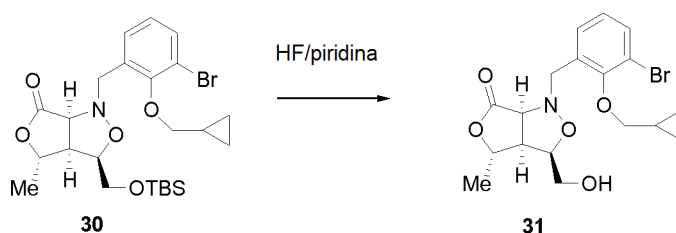
retiró a presión reducida y la nitrona resultante **29** se recogió en bruto en la siguiente etapa.

Parte D



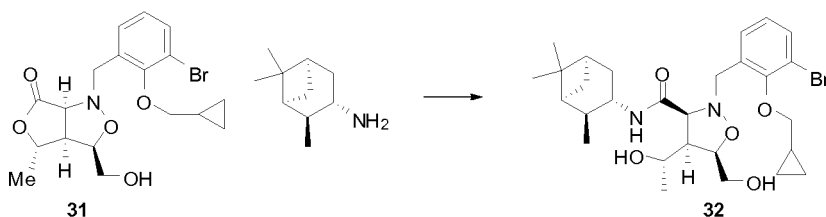
La nitrona **29** (2,7 g, 7,9 mmol, 1 equiv.), alcohol alílico **6** (2,6 g, 12 mmol, 1,5 equiv.) y $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$ (3,5 ml, 12 mmol, 1,5 equiv.) se disolvieron en tolueno (25 ml) y calentaron en el microondas a 140 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se añadió 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (1 ml). Después de agitar durante 1 h, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó dos veces con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró sobre Celite y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 15 %/EtOAc) para proporcionar 1,35 g de la lactona **30**. Rendimiento del 33 %.

Parte E



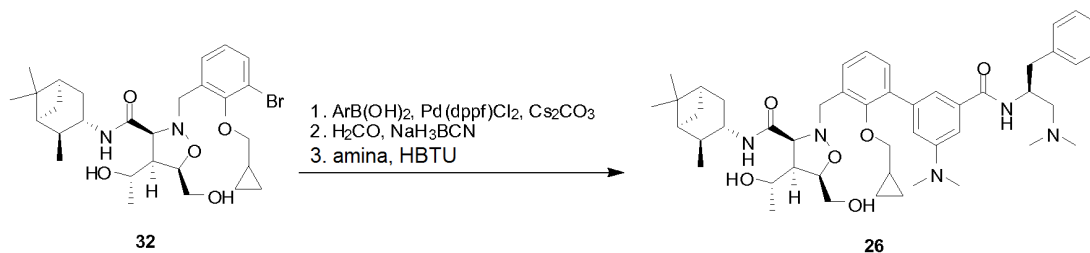
A una solución de **30** (1,35 g, 2,56 mmol, 1 equiv.) en THF (21 ml) se le añadió HF/piridina (4 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y después se añadió TMSOMe (25 ml). El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-100 %/hexanos) para proporcionar 404 mg de **31**. Rendimiento del 38 %.

Parte F



En un matraz de fondo redondo secado a la llama se le añadieron (+)-isopinocamfenilamina (325 µl, 1,83 mmol, 2 equiv.) y DCM (2,0 ml). Se añadió trimetilaluminio (917 µl, 2,0 M en hexanos, 1,82 mmol, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Se añadió la lactona **22** (378 mg, 0,92 mmol, 1 equiv.) en DCM (8 ml) y la agitación continuó durante 16 h. Se añadió una solución saturada de sal de Rochelle (5 ml) seguido de DCM (5 ml) y la mezcla se agitó rápidamente a ta durante 2 h. Se añadió DCM y la mezcla se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 %/hexanos) para proporcionar 415 mg de amida **32**. Rendimiento del 80 %.

Parte G

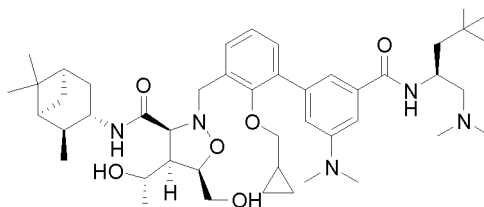


Un matraz que contenía bromuro de arilo **32** (90 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.), ácido 3-amino-5-carboxifenilborónico (60 mg, 0,33 mmol, 2 equiv.), carbonato de cesio (160 mg, 0,5 mmol, 3 equiv.), acetato potásico (15 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,017 mmol, 0,1 equiv.) se purgó con argón y se añadió DMSO (5 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h, después se añadió más cantidad de Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) y el calentamiento continuó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y DCM (50 ml) y se acidificó a un pH 4 con HCl 6 N. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo.

Este aceite en bruto disolvió en MeOH (6 ml) y se trató con AcOH (30 ul), formalina al 37 % (50 ul, 0,67 mmol, 4 equiv.) y NaBH₃CN (32 mg, 0,50 mmol, 3 equiv.). Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua (40 ml) y DCM (40 ml) y se acidificó con HCl 6 N hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de 4. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo.

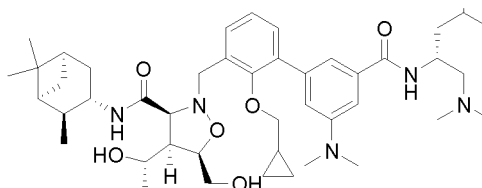
A una alícuota que contenía el 12 % de este aceite en bruto (20 mg, 0,031 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (20 ul, 0,09 mmol, 3 equiv.) y HBTU (30 mg, 0,07 mmol, 3 equiv.). Después de agitar durante 12 h, la mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH₃CO₂ 40 mM) para dar 3 mg del compuesto **26** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 12 %. EM (IEN(+)) m/z 406,26 (M+2H)²⁺.

Ejemplo 9



El compuesto **33** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, usando amina (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 12 %. EM (IEN(+)) m/z 396,25 (M+2H)²⁺.

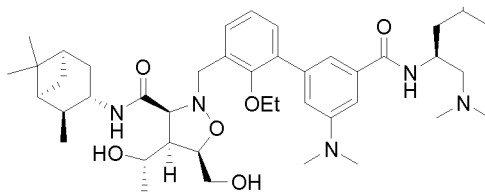
Ejemplo 10



El compuesto **34** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, usando amina (R)-N¹,N¹,4-trimetilpentano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 13 %. EM

(IEN(+)) m/z 389,19 (M+2H)²⁺.

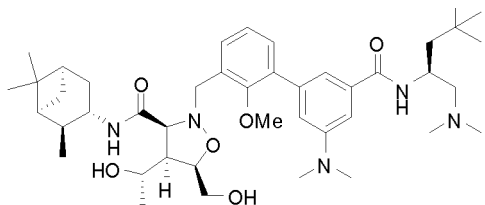
Ejemplo 11



35

El compuesto 35 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, usando amina (S)-N¹,N¹,4-trimetilpentano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 17 %. EM (IEN(+)) m/z 374,24 (M+2H)²⁺.

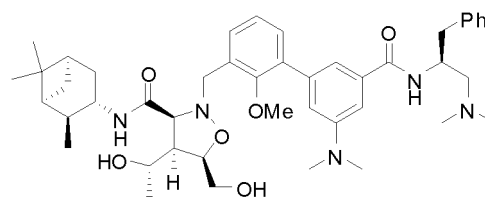
Ejemplo 12



36

Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando (R)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina. Rendimiento del 4 %. EM (IEN(+)) m/z 750,5, (M+H)⁺.

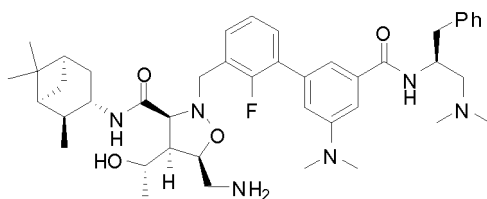
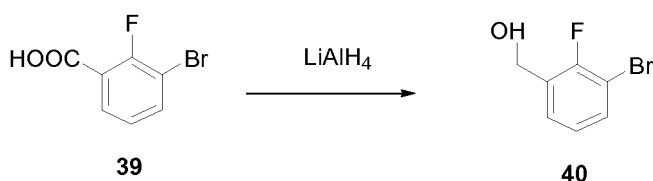
Ejemplo 13



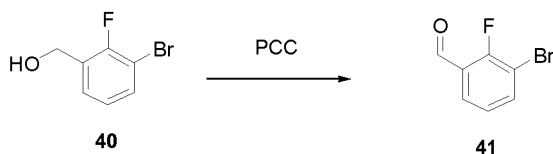
37

Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina. Rendimiento del 65 %. EM (IEN(+)) m/z 770,7, (M+H)⁺.

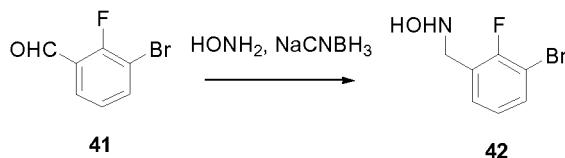
Ejemplo 14

**38**Parte A**39****40**

Se disolvió ácido 3-bromo-2-fluoro-benzoico **39** (15 g, 69 mmol, 1 equiv.) en THF (400 ml) seguido de la adición de LiAlH₄ (2,9 g, 76 mmol, 1,1 equiv.) en el transcurso de 5 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 12 h, se inactivó con una solución saturada de sal de Rochelle y se agitó durante 2 h más. Después, la mezcla se repartió en DCM/solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 11,2 g del alcohol **40**.

Parte B**40****41**

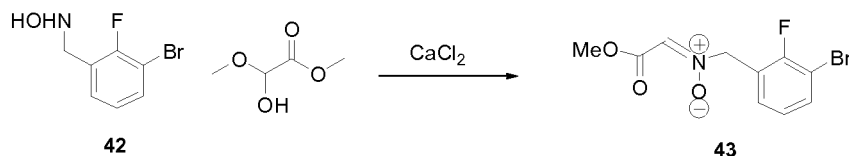
Se disolvió clorocromato de piridinio (22,3 g, 103 mmol, 1,91 equiv.) en DCM (140 ml) y a la solución se le añadieron 4 Å de tamices moleculares (22,3 g). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de alcohol bencílico **40** (11 g, 54 mmol, 1 equiv.) en DCM (140 ml) en el transcurso de 5 min. La mezcla de reacción de color naranja inmediatamente se volvió de color pardo oscuro tras la adición de alcohol. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con una solución al 70 % de Hexano/EtOAc (250 ml) y se filtró a través de un lecho de gel de sílice (150 g). El gel de sílice se lavó con Hexano/EtOAc (500 ml), y se concentró al vacío para proporcionar 9,8 g del aldehído **41** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 70 % en 2 etapas.

Parte C**41****42**

El aldehído **41** (9,8 g, 48,3 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (3,97 g, 57,9 mmol, 1,2 equiv.) se disolvieron en THF/MeOH (3:2, 40 ml) a ta. Se añadió agua (25 ml) y el pH se ajustó a 9 con KOH 6 N. Después de agitar durante 16 h, se añadió NaBH₃CN (3,03 g, 48,3 mmol, 1 equiv.) seguido de un cristal de naranja de metilo. El pH se ajustó a 2 y el color rojo rubí resultante de la mezcla de reacción se mantuvo durante la duración de la reacción mediante la adición frecuente de HCl 1 N. Después de agitar durante 2 h, se añadió otra porción de NaBH₃CN (3,03 g, 48,2 mmol, 1 equiv.). Después de agitar durante un total de 16 h, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con KOH 6 N. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 8,1 g de hidroxilamina **42**. El material en bruto se usó sin purificación adicional. Rendimiento en bruto

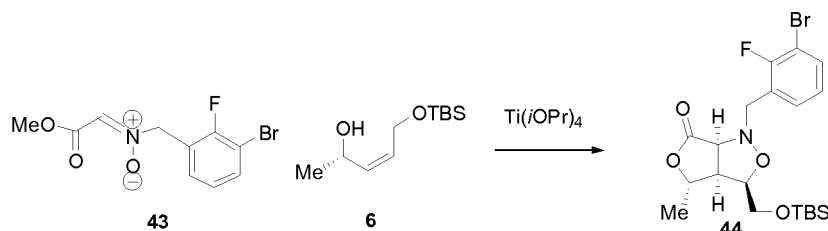
del 76 %.

Parte D



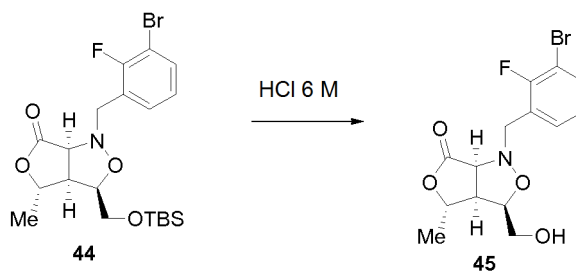
A una solución de hidroxilamina **42** (8,1 g, 36,8 mmol, 1 equiv.) en éter (200 ml) a ta se le añadió metil acetal de glioilato de metilo (5,3 g, 44,2 mmol, 1,2 equiv.) seguido de la adición de cloruro cálcico (4,9 g, 44,2 mmol, 1,2 equiv.). Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con DCM (2 x 200 ml) y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco para proporcionar 10,5 g de **43**. El material en bruto se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 98 %.

Parte E



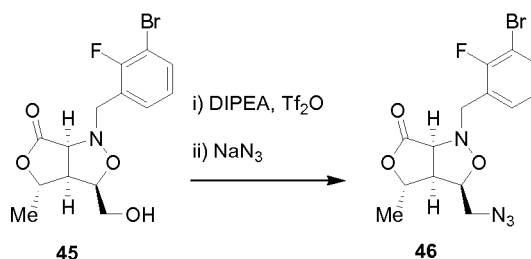
La nitrona **43** (10,5 g, 36 mmol, 1 equiv.), alcohol alílico 6 (9,8 g, 45 mmol, 1,2 equiv.) y $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$ (13 g, 45 mmol, 1,2 equiv.) se disolvieron en THF (50 ml) y se calentaron en un microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y después se diluyó con EtOAc (150 ml), agua (150 ml) y 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (5 ml). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron a través de Celite y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-25 %/hexano) para proporcionar 11,45 g de la lactona **44**. Rendimiento del 67 %.

Parte F



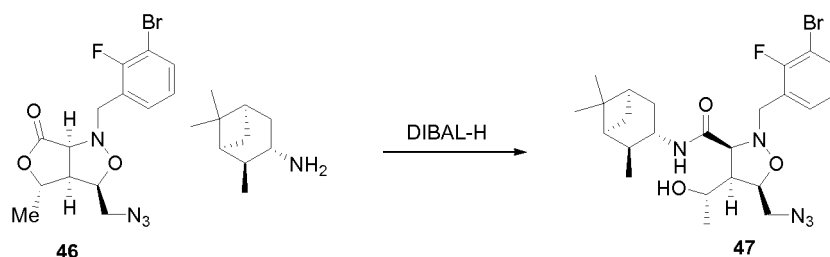
A una solución a 0 °C de la lactona TBS-protégida 44 (11,2 g, 24 mmol, 1 equiv.) en THF (60 ml) se le añadió HCl 6 N (6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-70 %/hexano) para proporcionar 7,7 g del alcohol 45. Rendimiento del 91 %.

Parte G



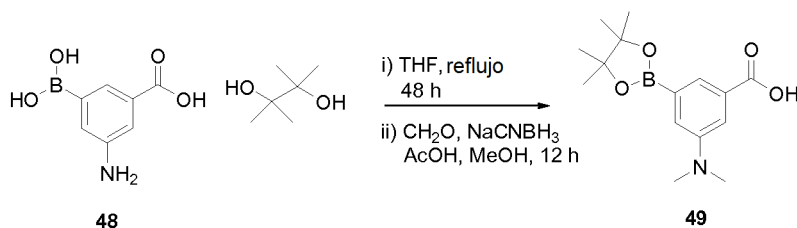
A una solución de alcohol 45 (810 mg, 1,99 mmol, 1 equiv.) en DCM (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,4 ml, 2,4 mmol, 2,4 equiv.) en el transcurso de 5 min. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con DMF (5 ml) seguido de la adición en una única porción de azida sódica (388 mg, 5,97 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h y después se inactivó mediante la adición de agua, se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-80 %/hexano) para proporcionar 758 mg de 46. Rendimiento del 88 %.

Parte H



A una solución a 0 °C de (+)-isopinocampfenilamina (1,98 ml, 11,8 mmol, 6 equiv.) en THF (20 ml) se le añadió DIBAL (9,8 ml, 1 M en tolueno, 9,8 mmol, 5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después, se añadió gota a gota una solución de la lactona **46** (758 mg, disuelta en 5 ml de THF, 1,97 mmol, 1 equiv.) en el transcurso de 5 min. Después de agitar durante 2 h, la reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de sal de Rochelle y EtOAc y después se agitó vigorosamente durante 5 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-70 %/Hexano) para proporcionar 500 mg de amida **47**. Rendimiento del 47 %.

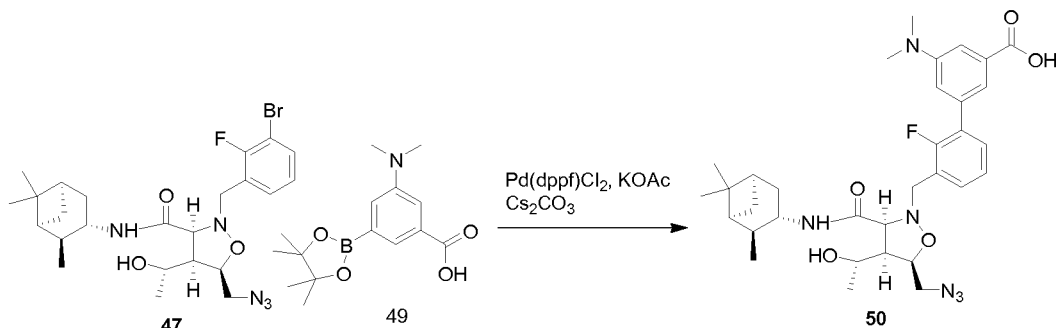
Parte I



Se combinaron ácido (3-amino-5-carboxilfenil)borónico **48** (15 g, 83 mmol, 1 equiv.) y pinacol (29 g, 249 mmol, 3 equiv.) con THF (72 ml) y se calentaron a reflujo. Después del calentamiento a reflujo durante 48 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y después se concentró para dar un aceite de color naranja. El aceite de color naranja se disolvió en MeOH (250 ml) y la solución se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió formaldehído (67 g de una solución al 37 % en agua, 829 mmol, 10 equiv.) seguido de AcOH (30 g, 497 mmol, 6 equiv.) y la adición en porciones de NaBH₃CN (7,8 g, 124 mmol, 3 equiv.). El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar lentamente a ta. Después de agitar durante 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (2 x 100 ml) y los filtrados combinados se concentraron para dar un aceite de color naranja. El aceite se disolvió en EtOAc (200 ml), se diluyó con agua y el pH se ajustó a pH 10 usando NaOH 6 N y después se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 4 usando HCl 6 N y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Después, los extractos combinados de DCM se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 11 g de **49**.

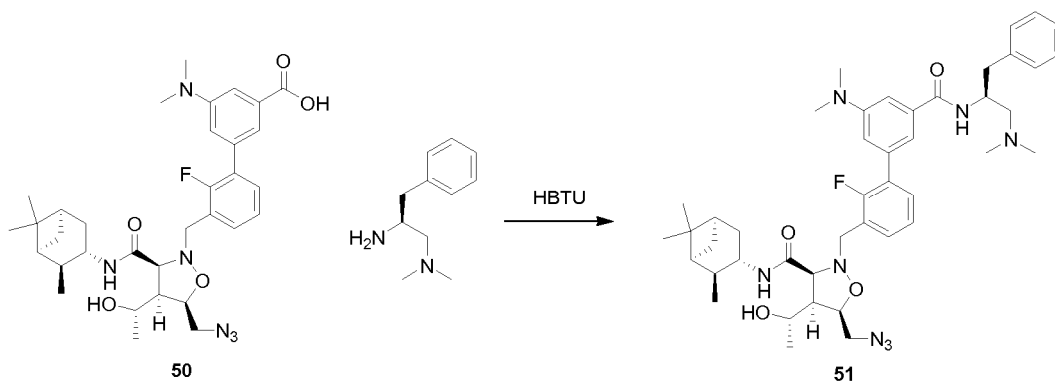
en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se usó sin purificación adicional.

Parte J



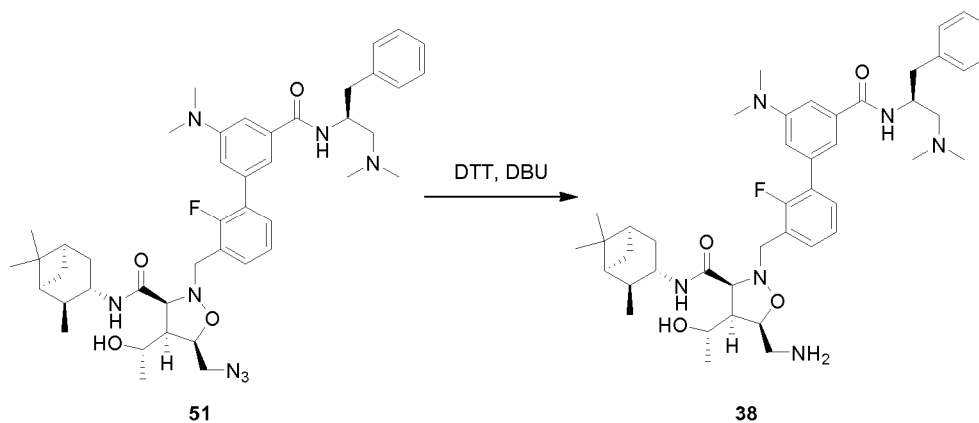
La isoxazolidina **47** (335 mg, 0,622 mmol, 1 equiv.), pinacolboronato **49** (362 mg, 1,24 mmol, 2 equiv.), Pd(dppf)Cl_2 (102 mg, 0,124 mmol, 0,1 equiv.), acetato potásico (79 mg, 0,81 mmol, 1,3 equiv.) y carbonato de cesio (608 mg, 1,87 mmol, 3 equiv.) se disolvieron en DMSO anhidro (5 ml) y se lavaron abundantemente con argón a presión positiva. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h y después se dejó enfriar a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml) y la fase acuosa se ajustó a pH 4 con 6 M HCl. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetona al 10-35 %/hexano) para proporcionar 110 mg de ácido bifénilo **50**. Rendimiento del 28 %.

Parte K



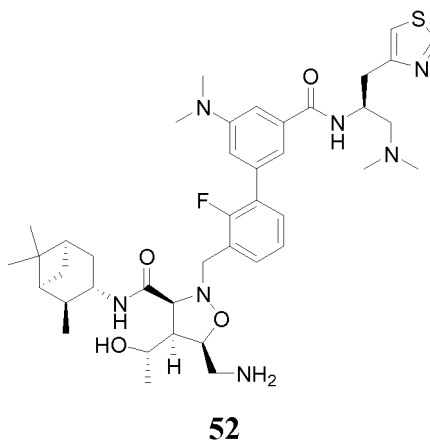
El ácido bifénilo **50** (40 mg, 0,064 mmol, 1 equiv.) y HBTU (49 mg, 0,13 mmol, 2 equiv.) se disolvieron en DMF (1 ml) seguido de la adición de amina (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (23 mg, 0,13 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar 23 mg de bifénil amida **51**. Rendimiento del 45 %.

Parte L



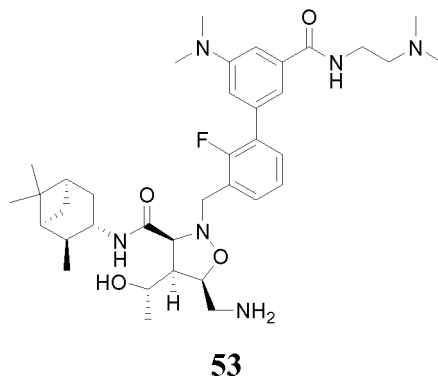
La azida **51** (18 mg, 0,023 mmol, 1 equiv.) y ditioneitol (11 mg, 0,07 mmol, 3 equiv.) se disolvieron en DMF (1 ml) seguido de la adici3n de DBU (12 ul, 0,07 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacci3n se agiti3 durante 1 h, despu3s se purific3 directamente por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH₄HCO₃ 40 mM), para producir 7 mg del compuesto **38**. EM ((IEN(+)) m/z 757,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 15



Se prepar3 de una manera an3loga a la que se ha descrito en el Ejemplo 13 usando 2-amino-N,N-dimetil-3-(tiazol-4-il)propanamida en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 29 %. EM (IEN(+)) m/z 778,4, (M+H)⁺.

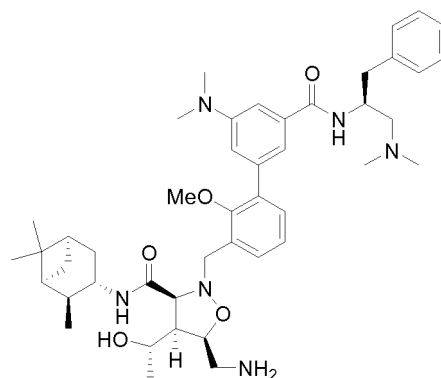
Ejemplo 16



Se prepar3 de una manera an3loga a la que se ha descrito en el Ejemplo 13 usando N¹,N¹-dimetiletano-1,2-diamina

en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 49 %. EM (IEN(+)) m/z 667,4, (M+H)⁺.

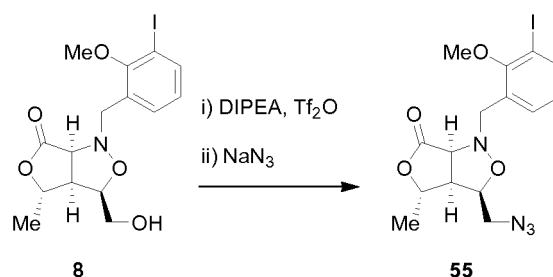
Ejemplo 17



54

5

Parte A



8

55

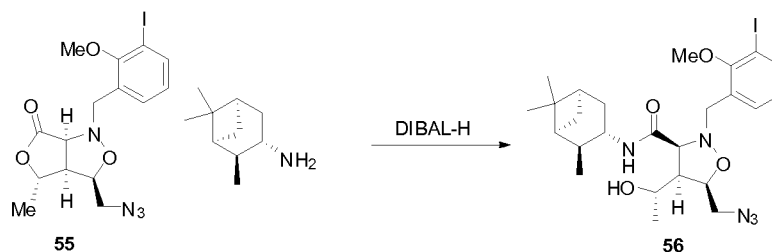
10

A una solución de la lactona 8 (1,8 g, 4,3 mmol, 1 equiv.) en DCM (42 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota anhídrido triflico (0,87 ml, 5,15 mmol, 1,2 equiv.) en el transcurso de 5 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con DMF (10 ml) seguido de la adición en una única porción de azida sódica (0,84 g, 12,9 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a ta. Después de agitar durante 12 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua, se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-80 %/hexano) para proporcionar 1,7 g de azida 55. Rendimiento del 89 %.

15

Parte B

20



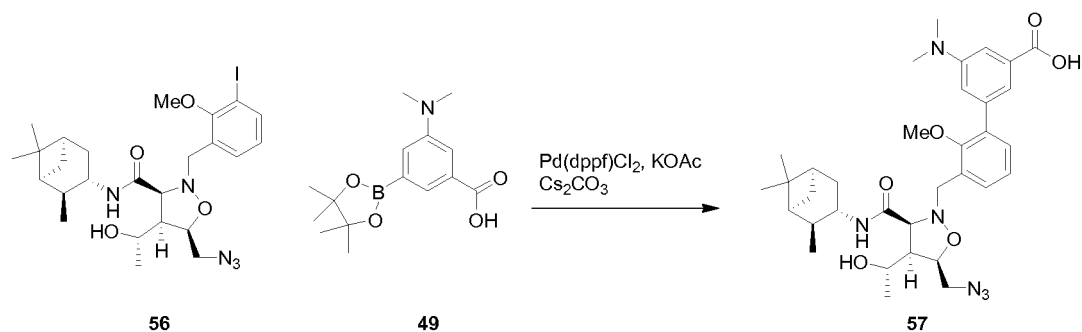
55

56

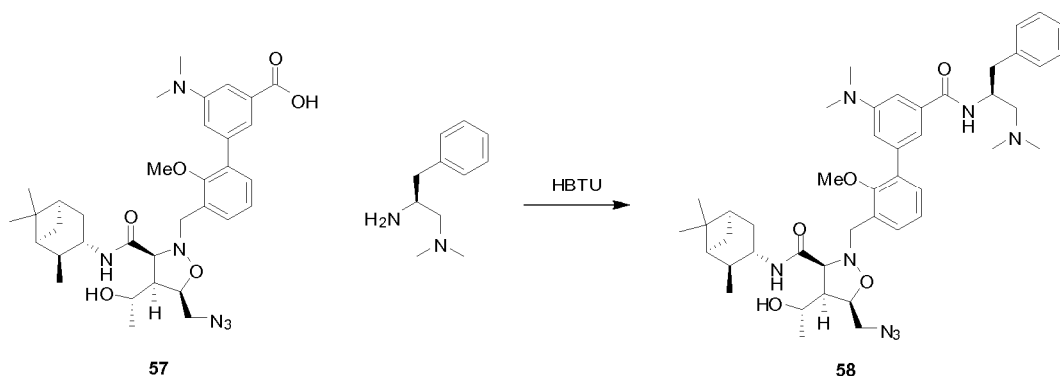
A una solución a 0 °C de (+)-isopinocampfenilamina (5,75 ml, 34,3 mmol, 6 equiv.) en THF (60 ml) se le añadió DIBAL (14,3 ml, 2 M en tolueno, 28,6 mmol, 5 equiv.). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se añadió a una solución de la lactona 55 (2,54 g, 5,72 mmol, 1 equiv.) disuelta en THF (10 ml). La mezcla de reacción combinada se agitó durante 2 h, después se diluyó con una solución saturada de sal de Rochelle y EtOAc. Después de agitar durante 5 h la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-70 %/hexano) para proporcionar 2,79 g de azida 56. Rendimiento del 82 %.

25

30

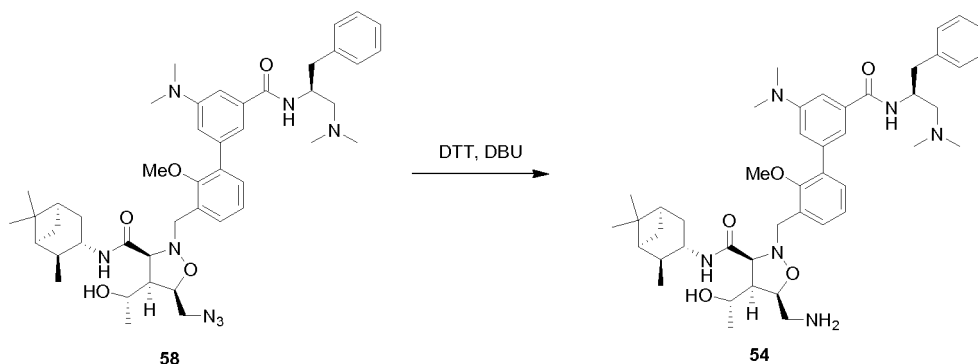
Parte C

- 5 La isoxazolidina **56** (300 mg, 0,50 mmol, 1 equiv.), pinnacol boronato **49** (368 mg, 1,26 mmol, 2,5 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0,10 mmol, 0,2 equiv.), acetato potásico (65 mg, 0,657 mmol, 1,3 equiv.) y carbonato de cesio (494 mg, 1,52 mmol, 3 equiv.) se disolvieron en DMSO anhidro (5 ml) y el recipiente de reacción se lavó abundantemente a presión positiva de argón durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h y después se dejó enfriar a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml) y la fase acuosa se ajustó a pH 4 con HCl 6 N. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en gradiente sobre gel de sílice (acetona al 10-35 %/hexanos) para proporcionar 170 mg de ácido bifenilo **57**. Rendimiento del 53 %.

15 Parte D

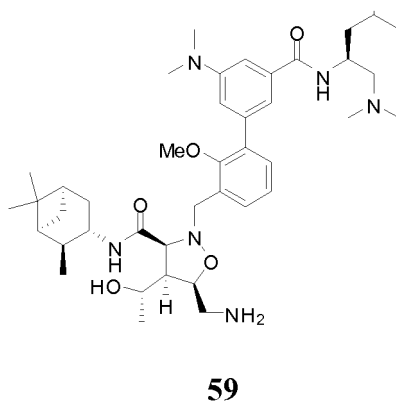
- 20 El ácido bifenilo **57** (320 mg, 0,50 mmol, 1 equiv.) y HBTU (287 mg, 0,756 mmol, 1,5 equiv.) se disolvieron en DMF (5 ml) seguido de la adición de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (180 mg, 1,0 mmol, 2 equiv.). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar 197 mg de azida **58**. Rendimiento del 49 %.

25 Parte E



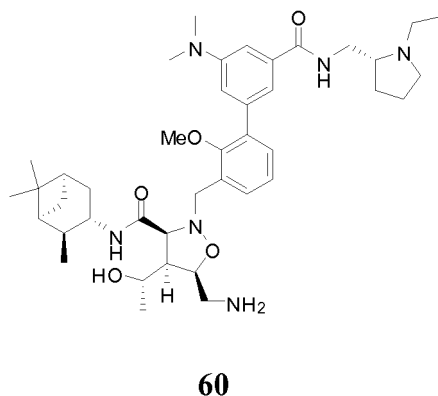
5 La azida **58** (15 mg, 0,018 mmol, 1 equiv.) y ditiotreitól (8,7 mg, 0,054 mmol, 3 equiv.) se disolvieron en DMF (1 ml) seguido de la adición de DBU (8,5 ul, 0,054 mmol, 3 equiv.). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua con NH₄HCO₃ 40 mM), para producir 7 mg de amina **54**. Rendimiento del 47 %. EM ((IEN(+)) m/z 769,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 18



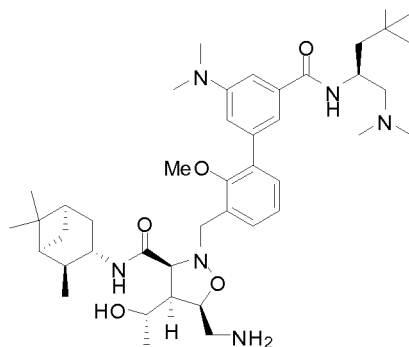
10 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando (S)-N¹,N¹-trimetilpentano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 43 %. EM (IEN(+)) m/z 735,1 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 19**



20 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando (R)-(1-etilpirrolidin-2-il)metilamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 43 %. EM (IEN(+)) m/z 733,1 (M+H)⁺.

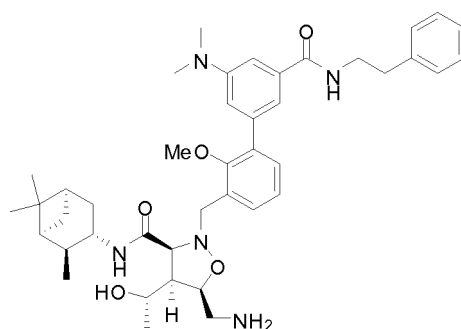
Ejemplo 20



61

- 5 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando (S)-N¹,N¹-4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 27 %. EM (IEN(+)) m/z 749,1 (M+H)⁺.

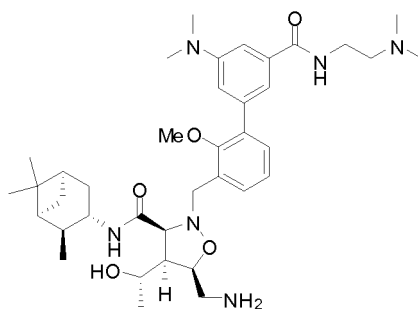
Ejemplo 21



62

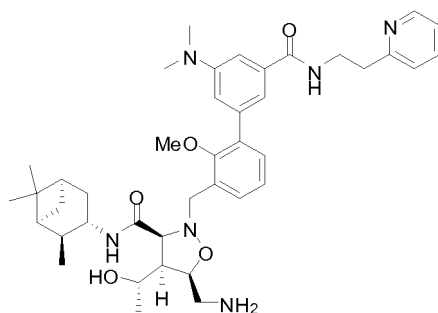
- 15 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando 2-feniletilamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 43 %. EM (IEN(+)) m/z 711,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

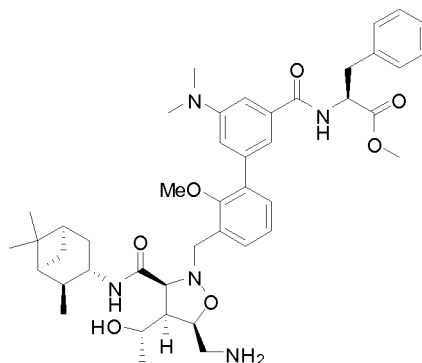


63

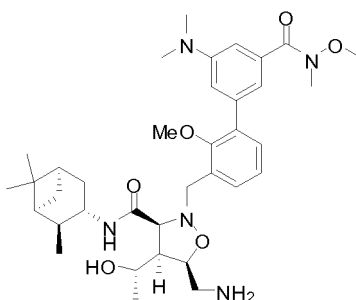
- 20 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando N¹,N¹-dimetiletano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 62 %. EM (IEN(+)) m/z 679,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 23**64**

5 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando 2-(piridin-2-il)etilamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 37 %. EM (IEN(+)) m/z 712,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 24**65**

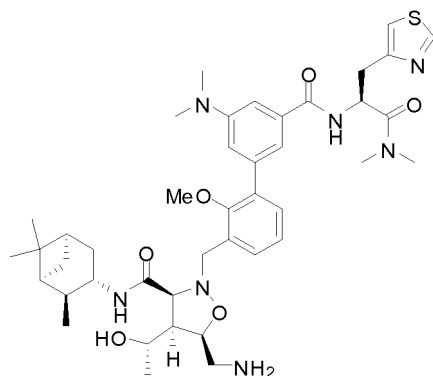
15 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando (S)-metil 2-amino-3-fenilpropanoato en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 37 %. EM (IEN(+)) m/z 770,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 25**66**

Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando N-metoximetilamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 87 %. EM (IEN(+)) m/z 652,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

5

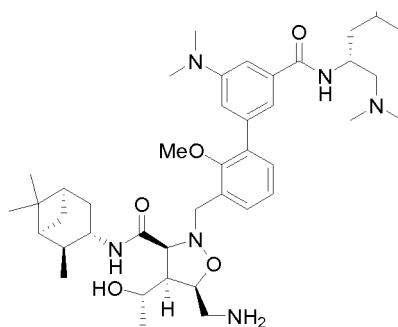


67

Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando (S)-2-amino-N,N-dimetil-3-(thiazol-4-il)propilamida en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 11 %. EM (IEN(+)) m/z 790,0 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 27



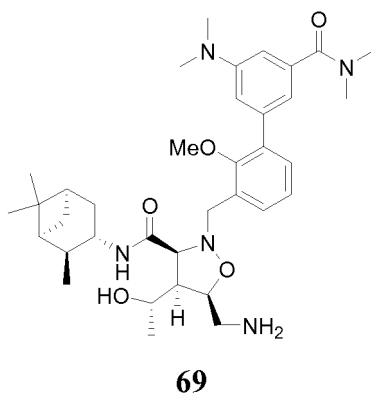
68

Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando (R)-N¹,N¹,4-trimetilpentano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 54 %. EM (IEN(+)) m/z 735,1 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 28

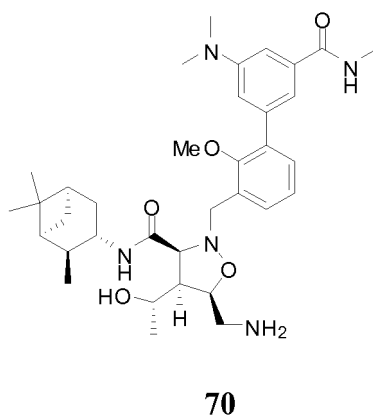
20



Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando dimetilamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 15 %. EM (IEN(+)) m/z 635,8 (M+H)⁺.

5

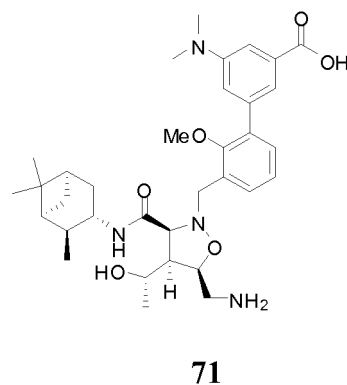
Ejemplo 29



Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando metilamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 42 %. EM (IEN(+)) m/z 622,0 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 30

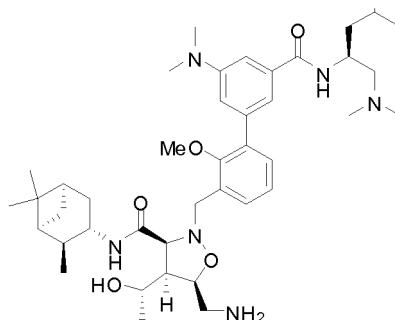


Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando el compuesto 57 en lugar del compuesto 58. Rendimiento del 33 %. EM (IEN(+)) m/z 609,1 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 31

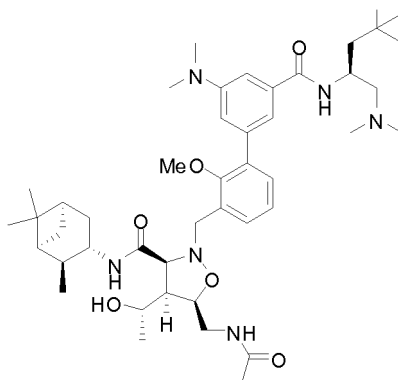
20



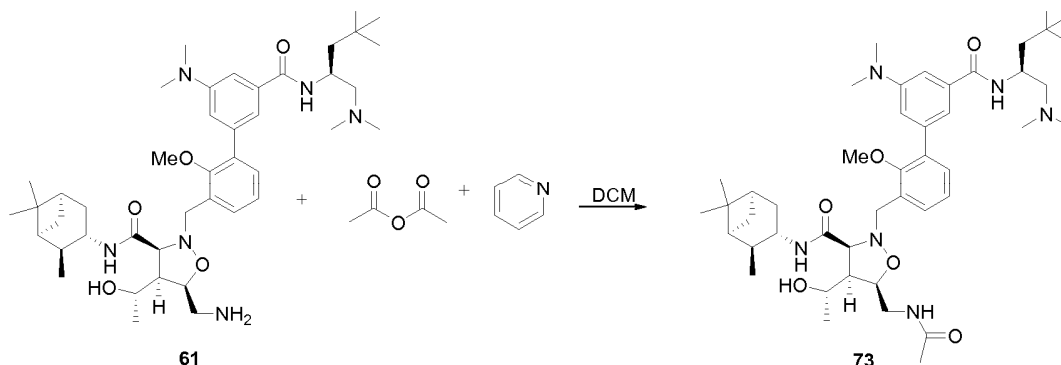
72

Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando (S)-N¹,N¹,4-trimetilpentano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 54 %. EM (IEN(+)) m/z 735,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

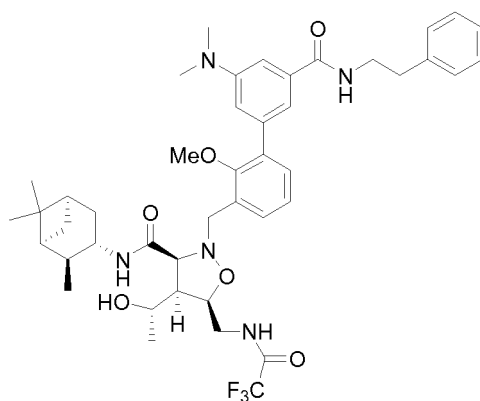


73

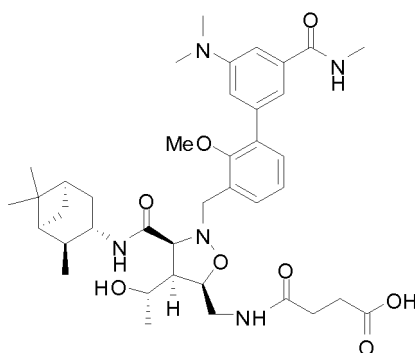


El compuesto **61** (4 mg, 0,006 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DCM (1 ml) seguido de la adición de piridina (1,3 ul, 0,016 mmol, 1,5 equiv.) y anhídrido acético (1,5 ul, 0,016 mmol, 1,5 equiv.). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El material en bruto se disolvió en MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua NH₄HCO₃ 40 mM) para producir 2 mg de acetamida **73**. Rendimiento del 47 %. EM ((IEN(+)) m/z 791,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

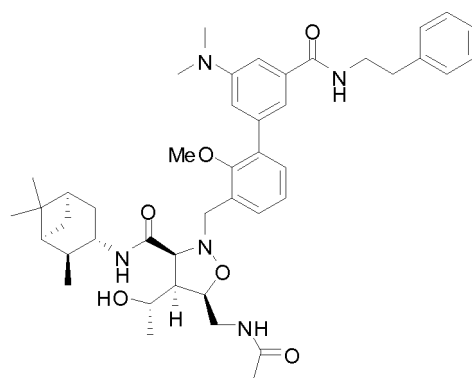
**74**

5 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 32 usando el compuesto 62 en lugar del compuesto **61** y anhídrido trifluoroacético en lugar de anhídrido acético. Rendimiento del 40 %. EM (IEN(+)) m/z 808,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 34**75**

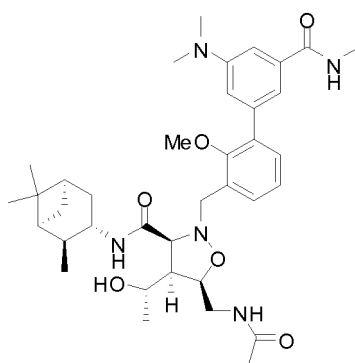
10 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 31 usando el compuesto **70** en lugar del compuesto **61** y anhídrido succínico en lugar de anhídrido acético. Rendimiento del 28 %. EM (IEN(+)) m/z 722,1 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 35**

**76**

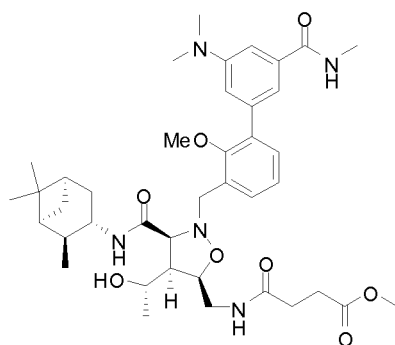
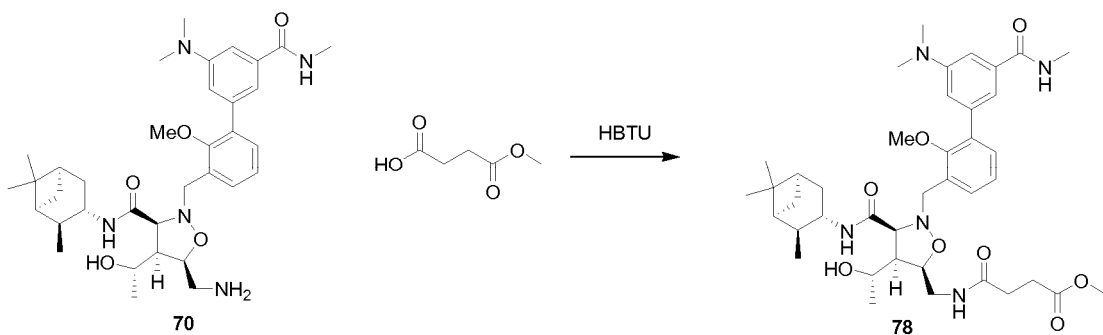
Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 31 usando el compuesto **62** en lugar del compuesto **61**. Rendimiento del 28 %. EM (IEN(+)) m/z 754,4 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 36**77**

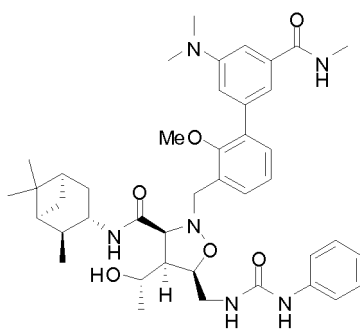
10 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 31 usando el compuesto **70** en lugar del compuesto **61**. Rendimiento del 47 %. EM (IEN(+)) m/z 664,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

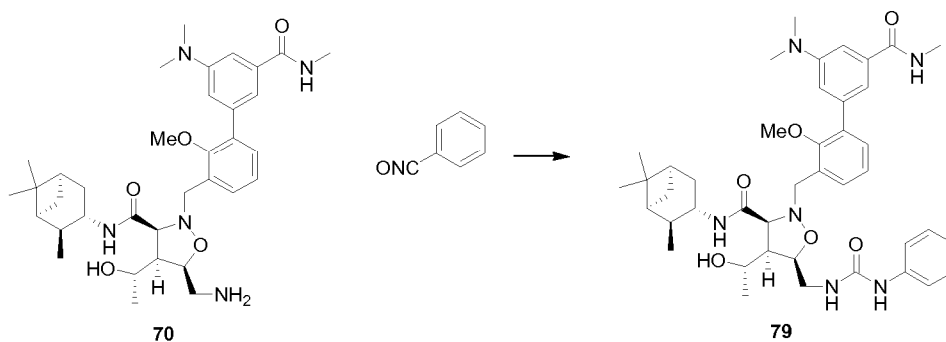
**78**

A una solución de succinato de mono-metilo (2,5 mg, 19 μ mol, 3 equiv.) en DMF (0,5 ml) se le añadió HBTU (7,3 mg, 19 μ mol, 3 equiv.). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió el compuesto **70** (4 mg, 64 μ mol, 1 equiv.) en forma de una solución en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción en bruto se purificó directamente por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH_4HCO_3 40 mmol) para producir 2 mg de amida **78**. Rendimiento del 42 %. EM ((IEN(+)) m/z 736,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 38

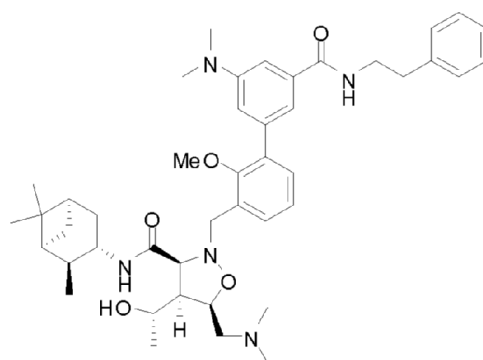


79

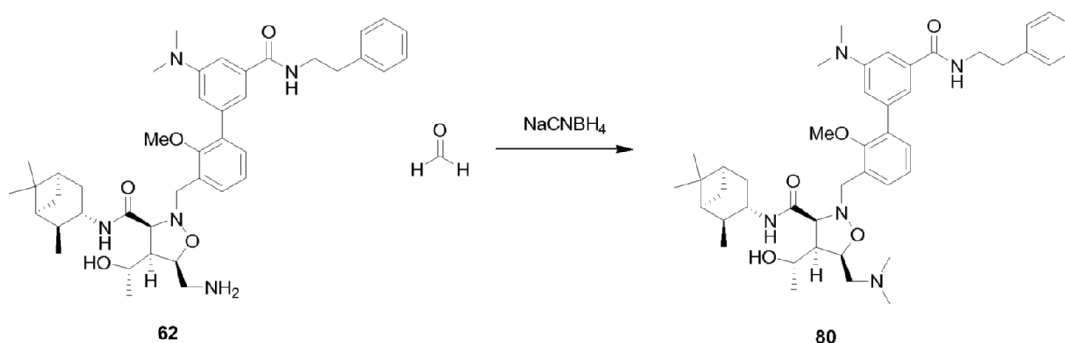


El compuesto **70** (4 mg, 6 μ mol, 1 equiv.) se disolvió en DCM (1 ml) seguido de la adición de isocianato de fenilo (1 μ l, 8 μ mol, 1,25 equiv.). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH₄HCO₃ 40 mmol) para producir 2 mg de urea **76**. Rendimiento del 42 %. EM ((IEN(+)) m/z 741,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 39



80

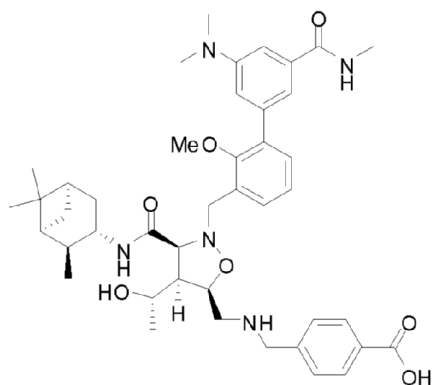
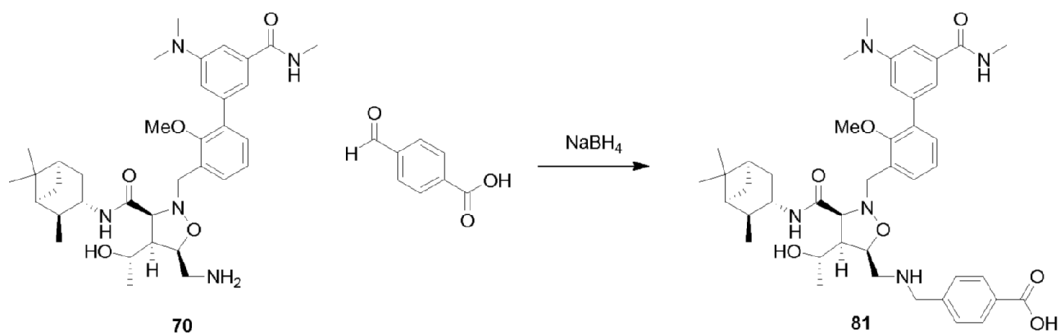


10

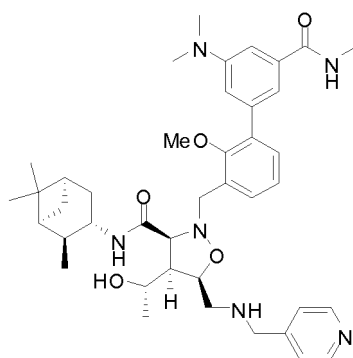
El compuesto **62** (10 mg, 0,014 mmol, 1 equiv.) se disolvió en MeOH (1 ml) seguido de la adición de formaldehído (2 mg, 0,07 mmol, 5 equiv.). Después de agitar durante 30 min, se añadió entonces en una única porción NaBH₃CN (2,6 mg, 0,04 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH₄HCO₃ 40 mmol) para producir 5 mg de dimetilamina **77**. Rendimiento del 50 %. EM ((IEN(+)) m/z 740,5 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 40

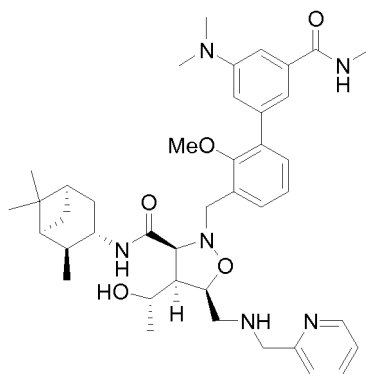
**81**

El compuesto **70** (4 mg, 6 μ mol, 1 equiv.) se disolvió en MeOH (1 ml) seguido de la adición de aril aldehído (3 mg, 0,02 mmol, 3 equiv.). Después de agitar durante 3 h, se añadió NaBH_3CN (1 mg, 0,02 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min más y después se purificó directamente por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH_4HCO_3 40 mmol) para producir 2,5 mg de bencilamina **81**. Rendimiento del 51 %. EM ((IEN(+)) m/z 756,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 41**82**

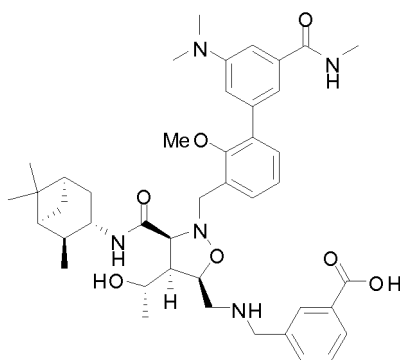
Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando isonicotinaldehído en lugar de ácido 4-formilbenzoico. Rendimiento del 37 %. EM (IEN(+)) m/z 713,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 42

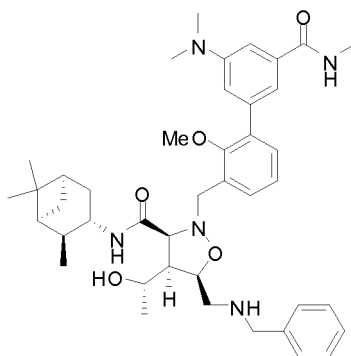
**83**

Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando picolinaldehído en lugar de ácido 4-formilbenzoico. Rendimiento del 44 %. EM (IEN(+)) m/z 713,2 (M+H)⁺.

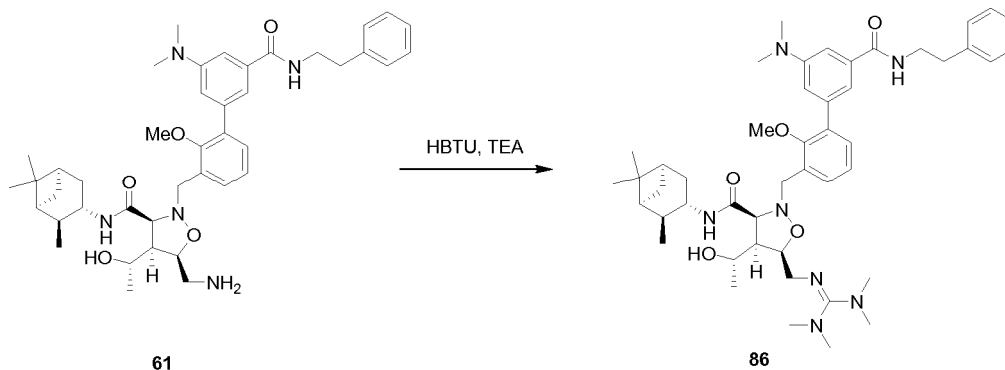
5

Ejemplo 43**84**

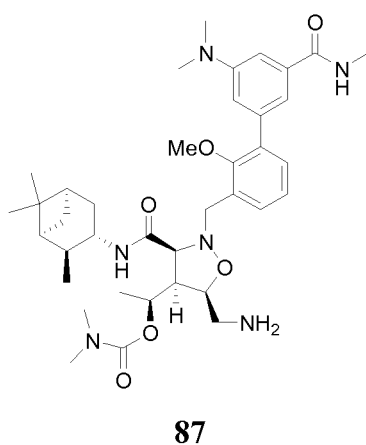
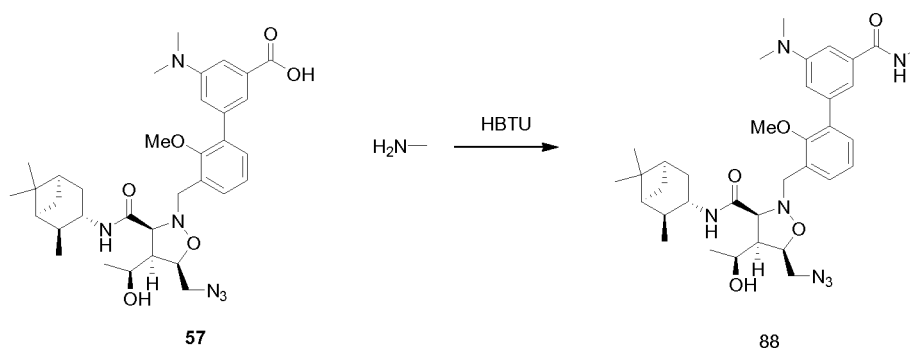
10 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando ácido 3-formilbenzoico en lugar de ácido 4-formilbenzoico. Rendimiento del 37 %. EM (IEN(+)) m/z 756,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 44**85**

15 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando benzaldehído en lugar de ácido 4-formilbenzoico. Rendimiento del 33 %. EM (IEN(+)) m/z 712,2 (M+H)⁺.

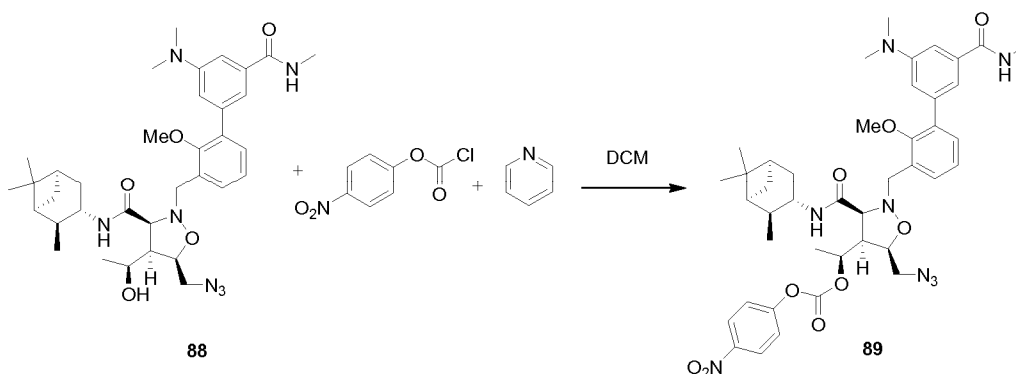
Ejemplo 45

A una solución del compuesto 61 (8 mg, 0,01 mmol, 1 equiv.) en DCM/DMF (4:1, 1 ml) se le añadieron Et₃N (5 ul, 0,03 mmol, 3 equiv.) y HBTU (10 mg, 0,03 mmol, 3 equiv.). Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH₄HCO₃ 40 mM) para producir 4 mg de 86. Rendimiento del 44 %. EM ((IEN(+)) m/z 810,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 46**Parte A**

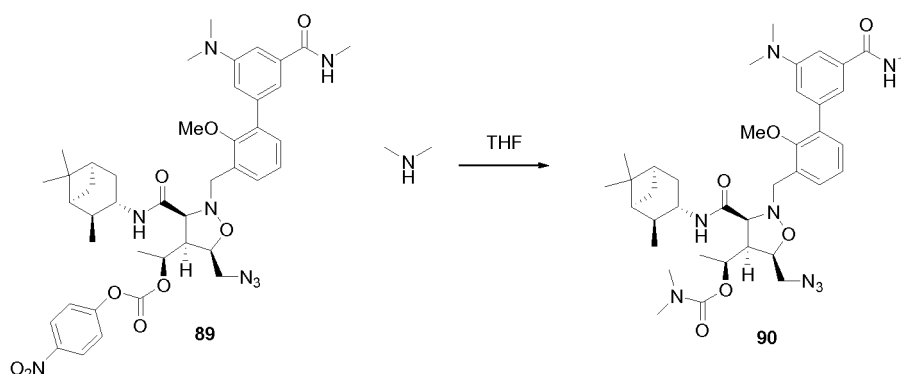
Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 etapa D usando metil amina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 26 %.

Parte B



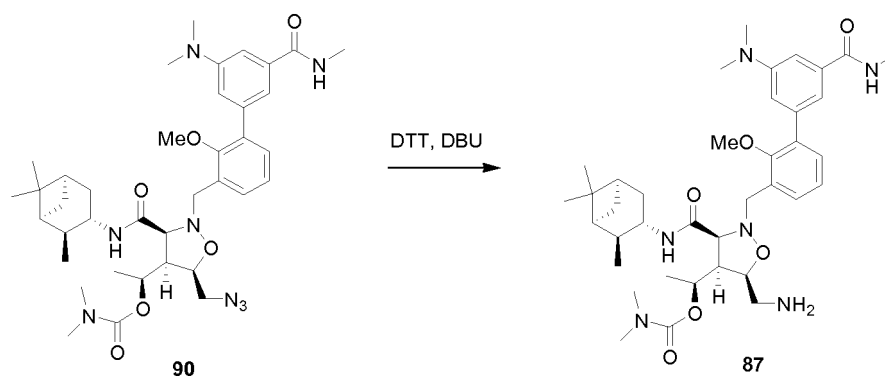
El azido alcohol 88 (150 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DCM (2,5 ml) seguido de la adición de piridina (55 ml, 0,695 mmol, 3 equiv.) y para-nitro clorocarbonato (140 mg, 0,695 mmol, 3 equiv.). Después de agitar durante 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50-90 %/hexano) para producir 142 mg de *p*-nitrocarbonato **89**. Rendimiento del 75 %.

Parte C



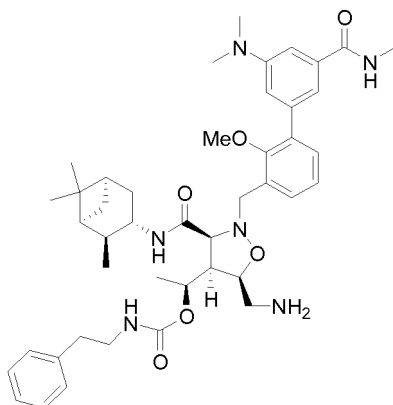
A una solución de azido carbonato **89** (15 mg, 0,018 mmol, 1 equiv.) en THF (0,5 ml) se le añadió dimetilamina (18 ul, 2 M en THF, 0,036 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se volvió inmediatamente de color amarillo brillante. Después de agitar durante 6 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Parte D



5 A una solución de carbamato **90** (13 mg, 0,018 mmol, 1 equiv.) en THF (0,5 ml) se le añadió ditioneitol (8 mg, 0,054 mmol, 3 equiv.) en DMF (0,5 ml) seguido de la adición de DBU (8 mg, 0,054 mmol, 3 equiv.). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH_4HCO_3 40 mmol) para producir 5 mg del compuesto **87**. Rendimiento del 40 %. EM ((IEN(+)) m/z 693,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

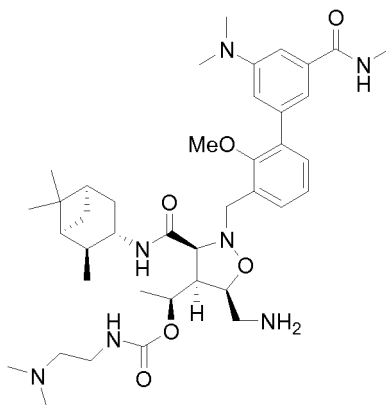
Ejemplo 47



91

10 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 46 usando 2-feniletilamina en lugar de dimetilamina. Rendimiento del 42 %. EM (IEN(+)) m/z 769,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

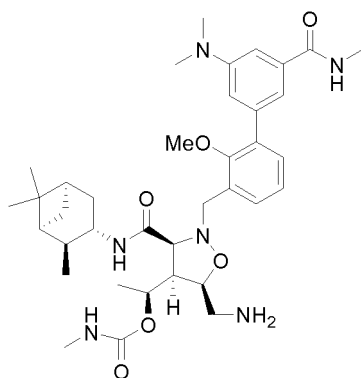
Ejemplo 48



92

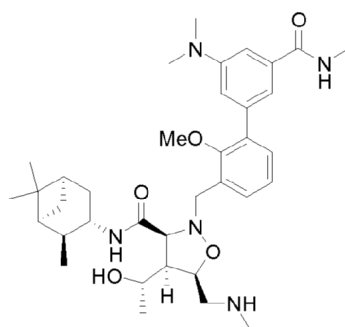
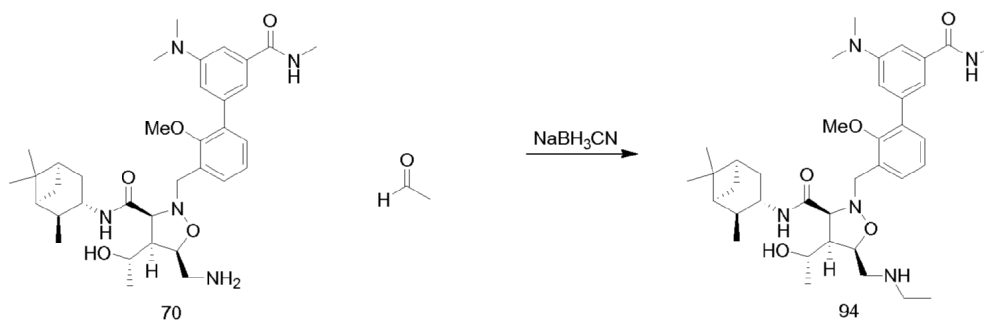
20 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 46 usando N^1, N^1 -dimetiletano-1,2-diamina en lugar de dimetilamina. Rendimiento del 30 %. EM (IEN(+)) m/z 736,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 49

**93**

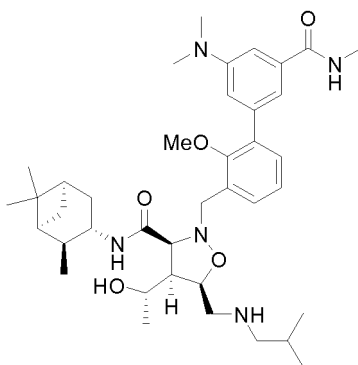
Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 46 usando metilamina en lugar de dimetilamina. Rendimiento del 42 %. EM (IEN(+)) m/z 679,4 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 50**94**

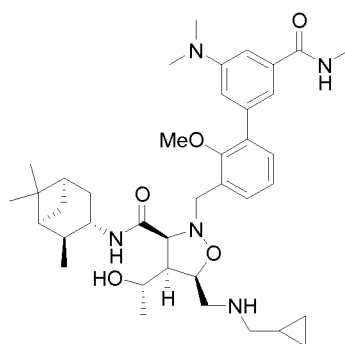
- 10 A una solución de amina 70 (10 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.) en EtOH (1 ml) se le añadió acetaldehído (0,5 mg, 0,01 mmol, 0,5 equiv.) seguido de NaBH₃CN (2 mg, 0,03 mmol, 1,5 equiv.) y finalmente AcOH (1 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.). Después de agitar durante 12 h, se añadió una porción más de acetaldehído (1 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.) y NaBH₃CN (2 mg, 0,03 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 4 h. El material en bruto se purificó directamente por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con 40 mM de NH₄HCO₃) para producir 2 mg de 91.
- 15 Rendimiento del 19 %. EM (IEN(+)) m/z 650,81, (M+H)⁺.

Ejemplo 51

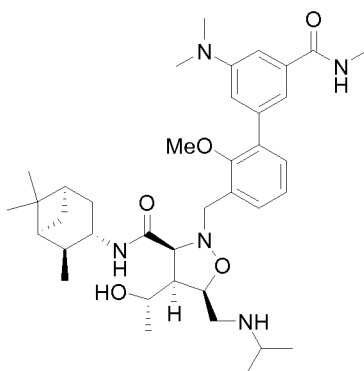
**95**

La amina **95** se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el Ejemplo 50 usando isobutiraldehído en lugar de acetaldehído para producir 3 mg de **95**. Rendimiento del 28 %. EM (IEN(+)) m/z 678,84, (M+H)⁺.

5

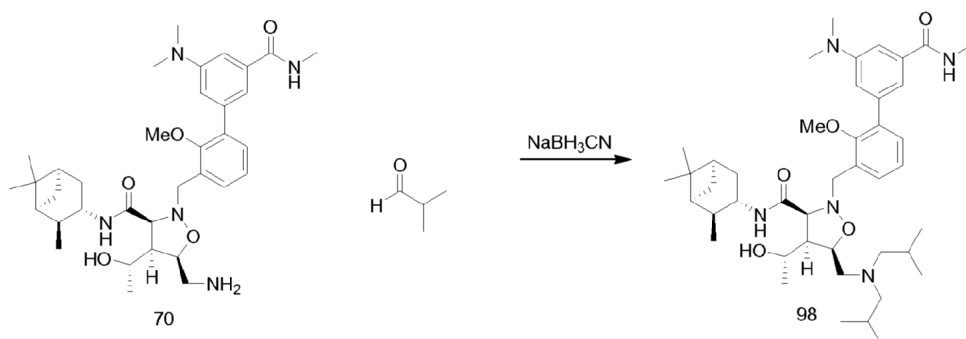
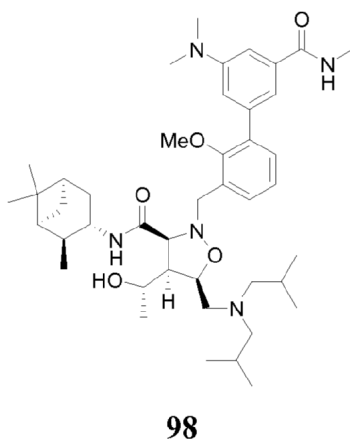
Ejemplo 52**96**

10 La amina **96** se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el Ejemplo 50 usando ciclopropilaldehído en lugar de acetaldehído para producir 3 mg de **96**. Rendimiento del 28 %. EM (IEN(+)) m/z 676,9, (M+H)⁺.

Ejemplo 53**97**

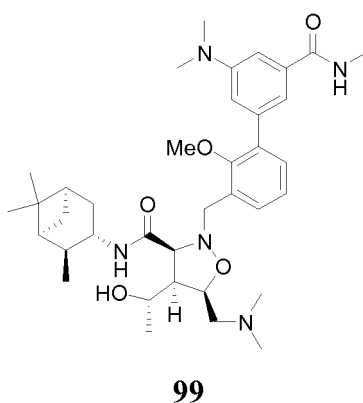
15 La amina **97** se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el Ejemplo 50 usando acetona en lugar de acetaldehído para producir 3 mg de **97**. Rendimiento del 28 %. EM (IEN(+)) m/z 664,8, (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 54**



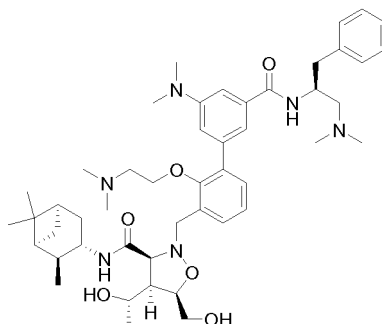
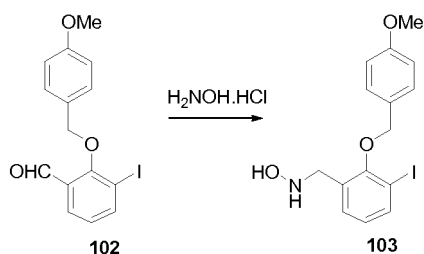
A una solución de amina **70** (10 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.) en EtOH (1 ml) se le añadió un exceso de isobutiraldehído (6 mg, 0,08 mmol, 4 equiv.) seguido de NaBH_3CN (2 mg, 0,03 mmol, 1,5 equiv.) y finalmente AcOH (1 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con 40 mM de NH_4HCO_3) para producir 2 mg de **98**. Rendimiento del 18 %. EM (IEN(+)) m/z 734,9, $(\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 55



La amina **99** se preparó de forma análoga a como se ha descrito en el Ejemplo 53 usando formaldehído en lugar de isobutiraldehído para producir 2 mg de **99**. Rendimiento del 38 %. EM (IEN(+)) m/z 650,81, $(\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 56

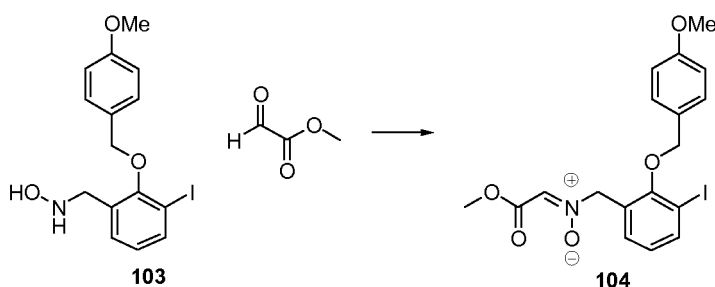
**100**Parte A

5

10

15

El aldehído **102** (12 g, 33 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (2,7 g, 39 mmol, 1,18 equiv.) se disolvieron en THF/MeOH (3:1, 60 ml). Se añadió agua (2 ml) y el pH se ajustó a 9 con KOH 6 N. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y después se añadió NaBH₃CN (3,1 g, 49 mmol) seguido de un cristal de naranja de metilo. El pH se ajustó a 3 y el color rojo rubí resultante se mantuvo durante la duración de la reacción mediante la adición frecuente de HCl 1 N. Después de agitar durante 2 h, se añadió otra porción de NaBH₃CN (1 g, 13 mmol, 0,4 equiv.). La solución se agitó durante 16 h, después se neutralizó a pH 7 y se diluyó con DCM. La mezcla se lavó con agua (3 x 10 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 %/hexano) para proporcionar 8 g del compuesto **103**. Rendimiento del 64 %.

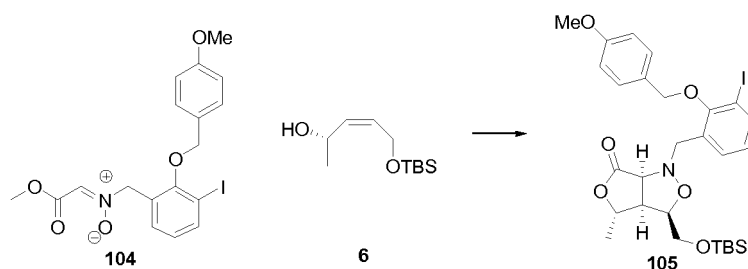
Parte B

20

Una solución de hidroxilamina 103 (5 g, 13 mmol, 1 equiv.) y glioxilato de metilo (1 g, 16 mmol) en benceno (15 ml) se calentó a reflujo con un purgador Dean Stark durante 3 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío y la nitrona resultante **104** (6 g) se recogió en bruto en la siguiente etapa.

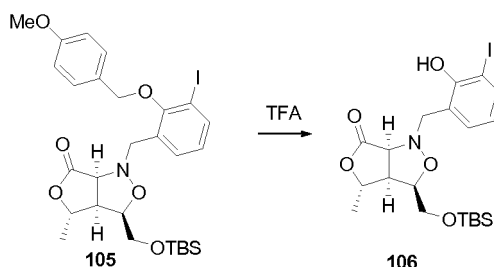
25

Parte C



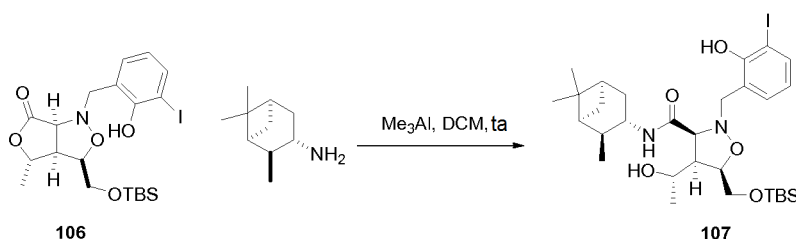
La nitrona **104** (5 g, 11 mmol, 1 equiv.), alcohol alílico (2 g, 11 mmol, 1 equiv.) y $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$ (4 g, 4 ml, 13 mmol, 1,18 equiv.) se disolvieron en tolueno (40 ml) y se calentaron en un microondas a 120 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se añadió 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (4 ml). Después de agitar durante 2 h, se añadió EtOAc (10 ml) y la mezcla se lavó con agua (3 x 10 ml) y después con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró sobre Celite® y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano al 10-30 %-EtOAc) para proporcionar 2,5 g del compuesto **105**. Rendimiento del 35 %.

Parte D



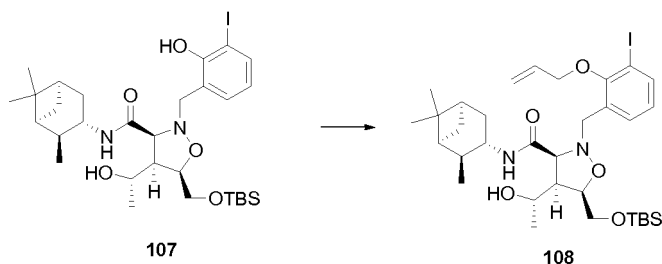
A una solución de PMB éter **105** (2 g, 3 mmol, 1 equiv.) en DCM (150 ml) se le añadió gota a gota TFA (3 g, 31 mmol, 10,33 equiv.) a 0 °C. La solución se agitó durante 1,5 h y se inactivó con NaHCO_3 saturado (60 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (hexano al 10-30 %-EtOAc) para proporcionar 1,2 g del compuesto **106**. Rendimiento del 74 %.

Parte E



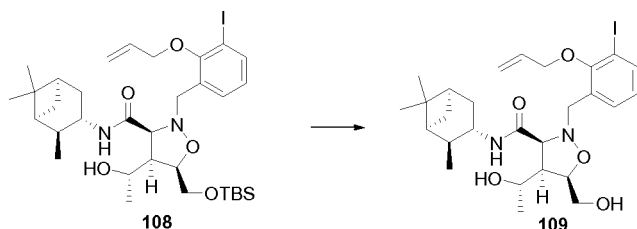
A una solución de (+)-isopinocampenilamina (0,6 g, 0,7 ml, 4 mmol, 2 equiv.) en DCM (10 ml) a ta se le añadió gota a gota trimetilaluminio (0,4 g, 3 ml, solución 2 M en tolueno, 6 mmol, 3 equiv.) durante 2,5 min. La solución se agitó a ta durante 10 min antes de la adición gota a gota de una solución de la lactona **106** (1 g, 2 mmol, 1 equiv.) en DCM (15 ml). La reacción se agitó durante 24 h, se diluyó con DCM (125 ml) y una solución saturada de sal de Rochelle (125 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h hasta que se formaron dos fases. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano al 25 %-EtOAc) para proporcionar 0,5 g del compuesto **107**. Rendimiento del 39 %.

Parte F



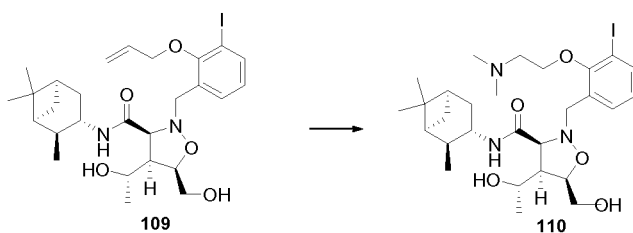
Se disolvió fenol **107** (187 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) en DMF (3,5 ml) y se trató con K_2CO_3 (111 mg, 0,8 mmol, 3 equiv.) y bromuro de alilo (49 mg, 0,4 mmol, 1,48 equiv.). La solución se agitó durante 2,5 h, se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 4 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido. El sólido resultante se disolvió en THF/ Et_3N (1:1, 6 ml) y se trató con una solución de HF/piridina (1 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante 1 h a ta, se inactivó con TMSOMe (25 ml) y se concentró al vacío para proporcionar un sólido que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM al 20 %/hexano) para proporcionar 0,21 g del compuesto **108** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 67 %.

Parte G



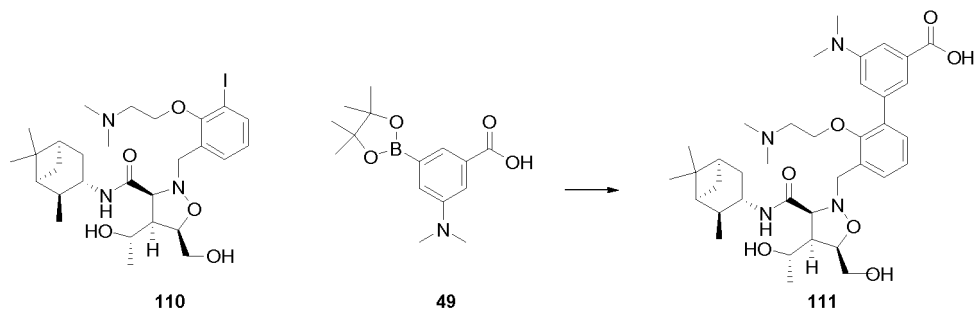
A una solución del TBS éter **108** (0,25 g, 0,35 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadieron piridina (6 ml) y una solución de HF/piridina (1,2 ml). La reacción se dejó calentar a ta durante 1 h en agitación. La solución de reacción se inactivó con un exceso de TMSOMe (30 ml) y se agitó durante 30 min más. Después, la reacción se concentró para dar un aceite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 0,21 g del compuesto **109**. Rendimiento del 67 %.

Parte H



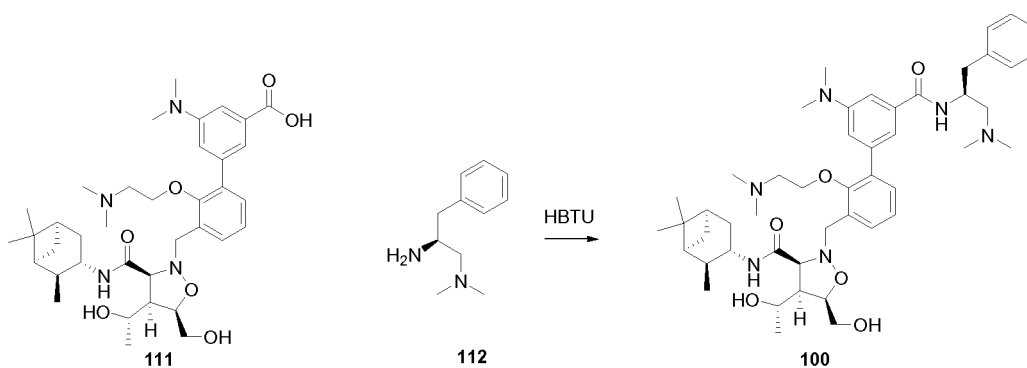
A una solución del alqueno **109** (0,14 g, 0,2 mmol, 1 equiv.) en t-BuOH (16 ml), THF (8 ml) y H_2O (2 ml) se le añadió NMO (80 mg, 0,8 mmol, 4 equiv.) seguido de la adición gota a gota de OsO_4 (0,21 g, 2,9 ml, solución al 2,5 % en 2-metil-2-propanol, 0,02 mmol, 0,1 equiv.). Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y salmuera y $Na_2S_2O_3$ al 10 % y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 60 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en THF/agua (10:1, 1,2 ml) y se trató con ácido peryódico (80 mg, 0,4 mmol, 2 equiv.) en una única porción y se agitó durante 12 h. La solución se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y al vacío para proporcionar un aceite. El aceite resultante se suspendió en MeOH (5 ml) y se trató con ácido acético (100 μ l), dimetilamina (20 mg, 2 M en THF, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) y $NaBH_3CN$ (30 mg, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) y se agitó durante 12 h. La solución se diluyó con NaOH 0,1 M (1 ml), NaCl saturado (1 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). El producto orgánico combinado se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH/AcOH, 99,5:0:0,5 a 97,5:2:0,5) para proporcionar 75 mg del compuesto **110**. Rendimiento del 60 %.

Parte I



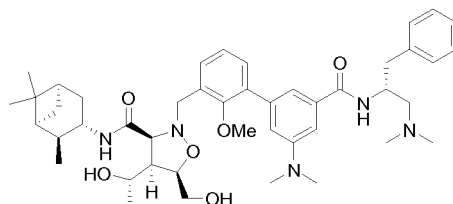
Un matraz que contenía yoduro de arilo **110** (25 mg, 0,04 mmol, 1 equiv.), pinacolboronato 49 (17 mg, 0,06 mmol, 1,5 equiv.), acetato potásico (5 mg, 0,048 mmol, 1,2 equiv.), carbonato de cesio (39 mg, 0,12 mmol, 3 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ (6,5 mg, 8 μmol, 0,2 equiv.) se purgó con argón y se añadió DMSO (2 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h y después se enfrió a ta. La solución se diluyó con DCM (10 ml), agua (5 ml) y el pH se ajustó a 6,8 con HCl 0,1 N. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo oscuro. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂ al 2,5-5 %/MeOH) para proporcionar 15 mg del compuesto **111** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento del 57 %.

Parte J



A una solución de **111** (8 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.) en DMF (1,5 ml) se le añadieron HBTU (9 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.), amina 112 (4 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.) y Et₃N (4 mg, 5 ul, 0,04 mmol, 2 equiv.). La solución se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (0,5 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH₄HCO₂ 40 mM) para producir 7 mg del compuesto **100**. Rendimiento del 67 %. EM (IEN(+)) m/z 828 (M+H)⁺.

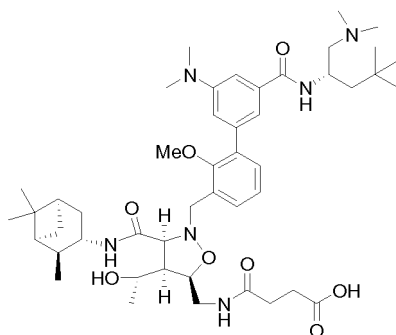
Ejemplo 57



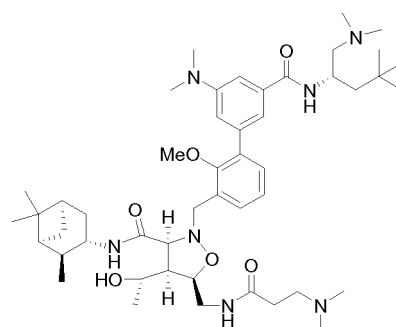
113

Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando (R)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina. Rendimiento del 65 %. EM (IEN(+)) m/z 770,7, (M+H)⁺.

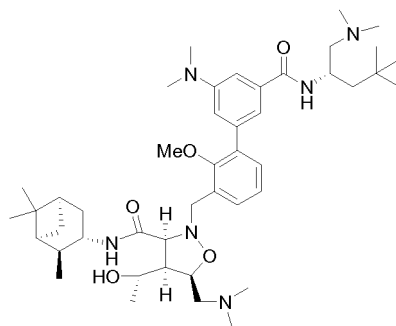
Ejemplo 58

**114**

5 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 31 usando el compuesto **60** en lugar del compuesto **72** y anhídrido succínico en lugar de anhídrido acético. Rendimiento del 65 %. EM (IEN(+)) m/z 770,7 (M+H)⁺.

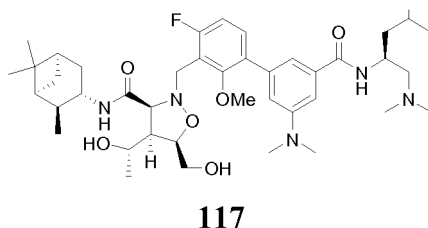
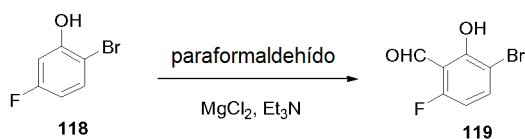
Ejemplo 59**115**

10 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 37 usando el compuesto **61** en lugar del compuesto **70** y ácido 3-(dimetilamino)propanoico en lugar de mono-metilsuccinato. Rendimiento del 28 %. EM (IEN(+)) m/z 849,6 (M+H)⁺.

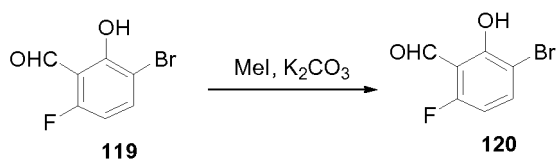
Ejemplo 60**116**

20 Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 54 usando el compuesto **61** en lugar del compuesto **70** y formaldehído en lugar de isobuteraldehído. Rendimiento del 36 %. EM (IEN(+)) m/z 777,6 (M+H)⁺.

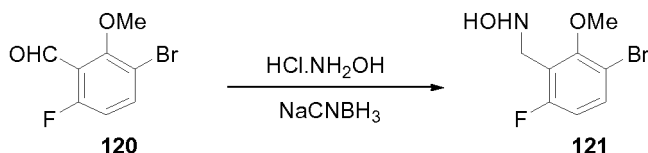
Ejemplo 61

Parte A

A una mezcla de MgCl_2 (2,0 g, 20,9 mmol, 2 equiv.) y paraformaldehído (0,943 g, 31,4 mmol, 3 equiv.) en THF (50 ml) en una atmósfera de argón se le añadió trietilamina (2,92 ml, 20,9 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, en una atmósfera de argón, durante 10 min y se añadió fenol 118 (2,00 g, 10,5 mmol, 1 equiv.). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h y después se dejó enfriar a ta. Se añadió éter dietílico (100 ml) y la solución se lavó con HCl 1 N (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar 119 en bruto (2,07 g) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 90 %.

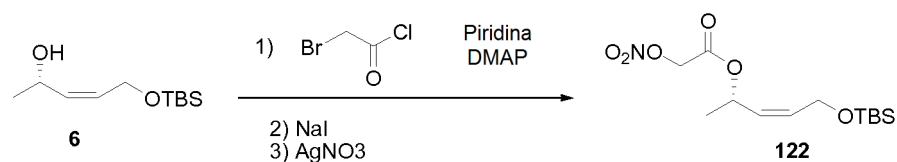
Parte B

A una solución de fenol en bruto 119 (2,1 g, 9,5 mmol, 1 equiv.) en DMF (50 ml) a ta se le añadió K_2CO_3 (1,88 g, 13,6 mmol, 1,4 equiv.) seguido de MeI (0,848 ml, 13,6 mmol, 1,4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C en una atmósfera de argón durante 5 h y después se inactivó con HCl 6 N (10 ml). La mezcla se diluyó con HCl 1 N (250 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 100 ml) y después con salmuera (100 ml). La solución se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en Hexano, gradiente del 0 % al 20 %) para proporcionar 1,02 g del producto 120. Rendimiento del 42 %.

Parte C

El aldehído 120 (1,0 g, 4,37 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (364 mg, 5,24 mmol, 1,2 equiv.) se disolvieron en THF/MeOH/agua (4:2:1, 13 ml). La solución se agitó a ta durante 5 min y después se añadieron un cristal de naranja de metilo y cianoborohidruro sódico (550 mg, 8,74 mmol, 2 equiv.). El pH se ajustó a 2 y el color rojo rubí resultante se mantuvo durante la duración de la reacción mediante la adición regular de HCl 6 N. Después de agitar durante 2 h, se añadió otra porción de cianoborohidruro sódico (380 mg, 6,07 mmol, 2 equiv.). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se filtró en papel, aclarando con THF. El filtrado se diluyó con NaOH 1 N (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x) y salmuera y después se secaron sobre Na_2SO_4 . El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en Hexano, gradiente del 0 % al 70 %) para proporcionar 703 mg de hidroxilamina 121. Rendimiento del 64 %.

Parte D

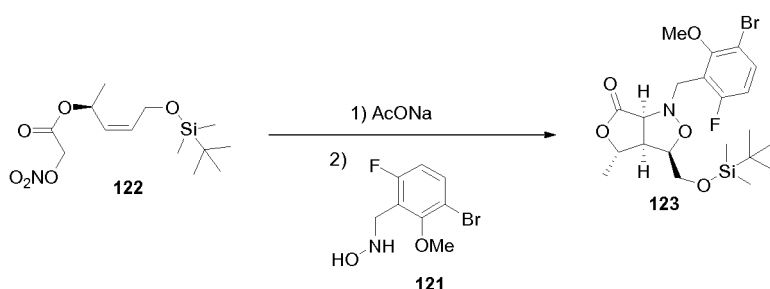


Una solución de alcohol alílico **6** (5,0 g, 23 mmol, 1 equiv.), piridina (3,75 ml, 46 mmol, 2 equiv.) y DMAP (281 mg, 2,3 μmol , 0,1 equiv.) en DCM (120 ml) se enfrió en un baño de hielo/agua y se añadió cloruro de bromoacetilo (2,47 ml, 29,9 mmol, 1,3 equiv.). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó alcanzar la ta. Después de 30 min, la reacción se lavó sucesivamente con HCl 1 N (200 ml), agua (100 ml), NaHCO_3 al 5 % (100 ml) y salmuera (100 ml) con Na_2SO_3 al 10 % (100 ml) y después salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y después se concentró al vacío para dar un líquido de color ámbar.

Este líquido se diluyó con acetona (40 ml) y se añadió NaI (3,44 g, 23 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 6 h, después se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (1 x) y después con Na_2SO_3 al 10 % (2 x), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color ámbar.

Este aceite se restauró en acetonitrilo (50 ml) y se añadió AgNO_3 (5,0 g, 29 mmol, 1,25 equiv.). La reacción se agitó durante una noche a ta y después se repartió entre agua (200 ml) y éter dietílico (150 ml). La capa acuosa se separó y se lavó una vez más con éter (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en Hexano, gradiente del 0 % al 10 %), proporcionando **122** (4,27 g) en forma de un líquido transparente. Rendimiento del 58 %.

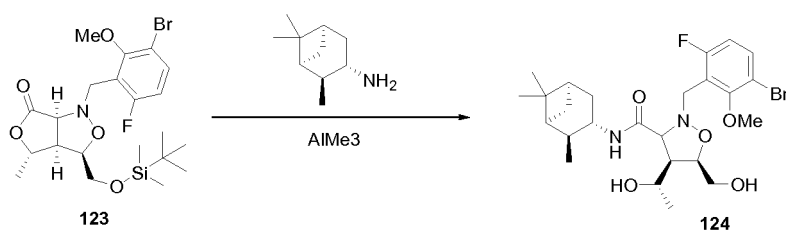
Parte E



El nitrito **122** (800 mg, 2,50 mmol, 1,05 equiv.) se disolvió en DMSO (5 ml) y se añadió acetato sódico (308 mg, 3,75 mmol, 1,50 equiv.). La solución se agitó a ta durante 30 min, después se vertió en salmuera (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (1 x), agua (2 x) y salmuera (1 x), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad.

Después, el producto se hizo reaccionar durante una noche con hidroxilamina **121** (588 mg, 2,35 mmol, 1 equiv.) en tolueno a reflujo (20 ml). La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en hexano, gradiente del 0 % al 30 %) para proporcionar la lactona **123** (923 mg). Rendimiento del 78 %.

Parte F

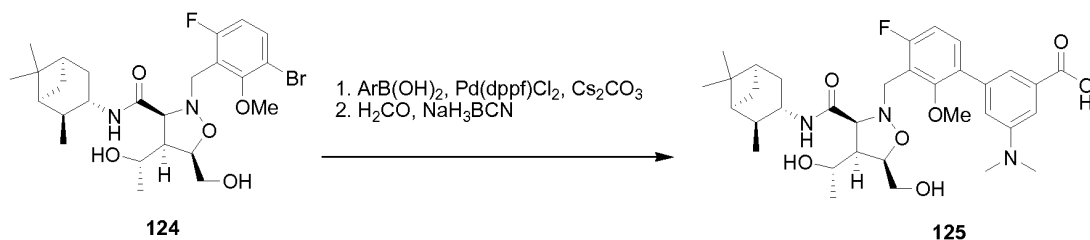


La lactona **123** (923 mg, 1,83 mmol, 1 equiv.) se disuelve en THF (8 ml) y se añade HCl 6N (0,6 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluye con DCM (100 ml) y se lava con NaHCO_3 al 5 % (3 x) y

salmuera (1 x), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a sequedad.

A una solución del residuo en DCM seco (6 ml) se le añadió una solución de (+)-isopinocampenilamina (614 μl , 3,66 mmol, 2 equiv.) tratada previamente en DCM seco (6 ml) con trimetilaluminio en hexanos (2,0 M, 1,83 ml, 3,66 mmol, 2 equiv.) durante 15 min. La solución se agitó a ta durante una noche, después se diluyó con DCM seco y se inactivó con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (5,9 g 18,3 mmol, 10 equiv.). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 5 h y después se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en Hexano, gradiente del 0 % al 80 %) para proporcionar 994 mg de **124**. Rendimiento del 71 %.

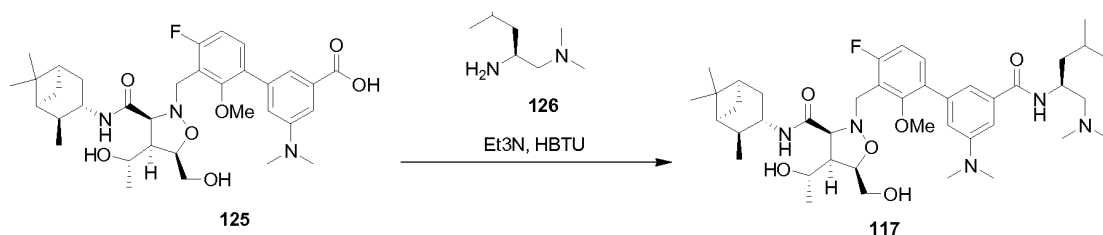
Parte G



Un matraz que contenía bromuro **122** (360 mg, 662 mmol, 1 equiv.), ácido 3-amino-5-carboxifenilborónico (240 mg, 1,32 mmol, 2 equiv.), carbonato de cesio (383 mg, 1,99 mmol, 3 equiv.), acetato potásico (65 mg, 662 mmol, 1 equiv.) y Pd(dppf)Cl_2 (48 mg, 66 mmol, 0,1 equiv.) se purgó con argón y se añadió DMSO (5 ml). La mezcla de reacción se añadió al agua (300 ml), se acidificó con HCl 6 M hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de 4 y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un aceite de color pardo.

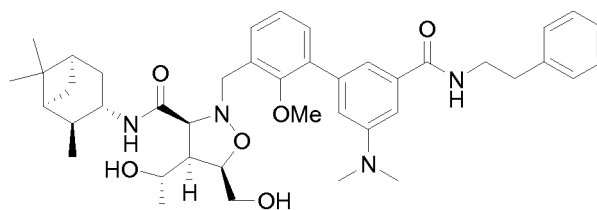
Este aceite en bruto disolvió en MeOH (10 ml) y se trató con HOAc (38 ml, 662 mmol, 1 equiv.), formalina al 37 % (493 ml, 6,62 mol, 10 equiv.) y cianoborohidruro sódico (333 mg, 5,29 mmol, 8 equiv.). Después de agitar a ta durante 40 min, la mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y DCM (20 ml) y se acidificó con HCl 6 M hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de 4. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para dar un aceite de color pardo. Este aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (90:10:1 de DCM/MeOH/AcOH en DCM del 0 % al 100 %) para dar 119 mg de **123** en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento del 29 %.

Parte H



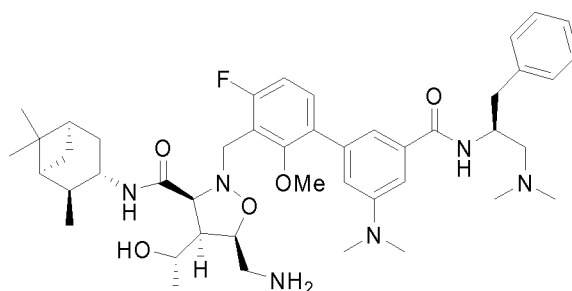
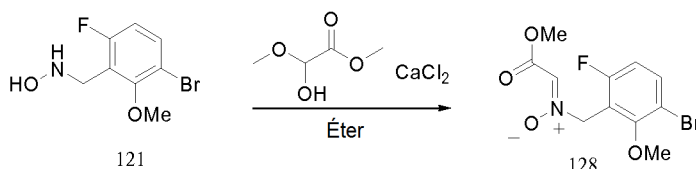
Una solución de **123** (33 mg, 53 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se trató con Et_3N (22 ml, 158 mmol, 3 equiv.), diamina **124** (11 mg, 79 mmol, 1,5 equiv.) y HBTU (30 mg, 79 mmol, 1,5 equiv.). Después de 3 h, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar **1** (6 mg) después de la liofilización. Rendimiento del 15 %. EM (IEN(+)) m/z 755,22 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

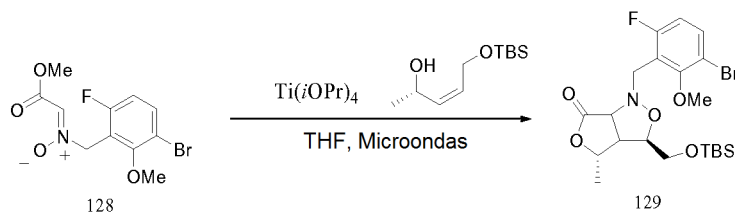
**126**

Se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 2-feniletanoamina en lugar de (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina. Rendimiento del 50 %.

5

Ejemplo 63**127**10 Parte A

A una solución de hidroxilamina **121** (12,3 g, 49,2 mmol, 1 equiv.) en éter dietílico anhidro (270 ml) se le añadieron el éster metílico (7,68 g, 63,9 mmol, 1,3 equiv.) y cloruro cálcico anhidro (7,10 g, 63,9 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se lavó con DCM y éter dietílico. Después, los productos orgánicos combinados se concentraron a sequedad para obtener **128** en bruto (15,75 g) que se usó sin purificación adicional.

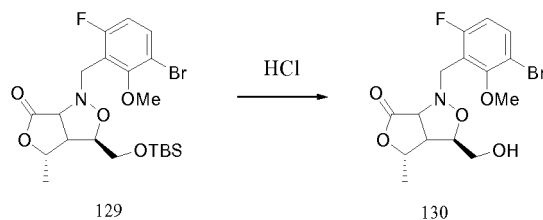
20 Parte B.

La nitrona **128** (15,75 g, 49,2 mmol, 1 equiv.), alcohol alílico (12,78 g, 59,0 mmol, 1,2 equiv.) y Ti(OiPr)₄ (21,62 ml, 73,8 mmol, 1,5 equiv.) se disolvieron en THF anhidro (100 ml) y se calentaron en el microondas a 140 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se añadió 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (30 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla se lavó con sal de Rochelle, agua y salmuera. Después, la mezcla se filtró sobre Celite y se lavó con EtOAc, agua y después con salmuera. El producto orgánico se secó sobre

25

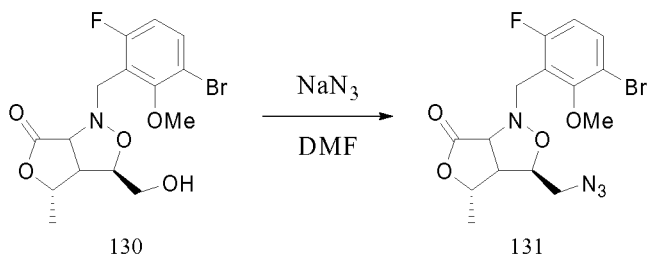
Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para obtener **129** en bruto (24,82 g) que se usó sin purificación adicional.

Parte C.



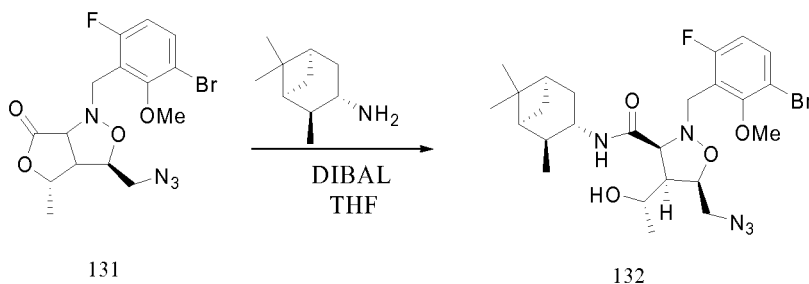
A una solución de la lactona **129** (4,82 g, 49,2 mmol, 1 equiv.) en THF (270 ml) se le añadió HCl concentrado (24,6 ml, 148 mmol, 3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la reacción se basificó a pH 7 con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en Hexano, gradiente del 20 % al 40 %) para proporcionar **130** (15,6 g). Rendimiento del 81 %.

Parte D.

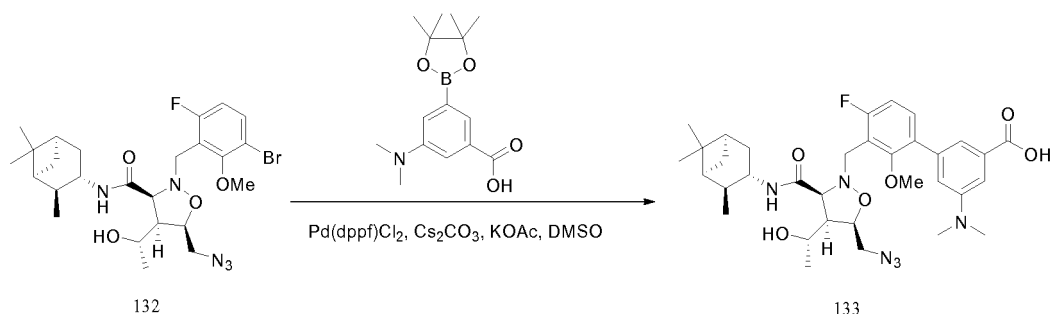


A una solución de la lactona **130** (6,6 g, 16,91 mmol, 1 equiv.) en DCM (71 ml) se le añadieron base de Hunig (8,86 ml, 50,7 mmol, 3 equiv.) y anhídrido trifluorometanosulfónico (3,43 ml, 20,3 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadieron DMF (84 ml) y NaN₃ (3,3 g, 50,7 mmol, 3 equiv.) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en Hexano, gradiente del 30 % al 50 %) para obtener **131** (6,85 g). Rendimiento del 98 %.

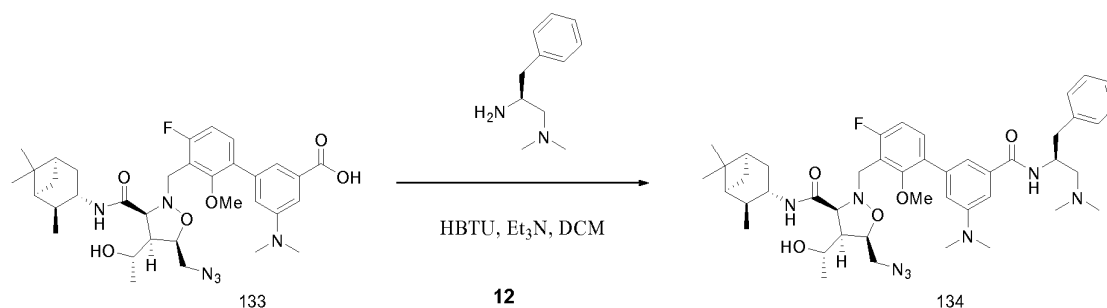
Parte E.



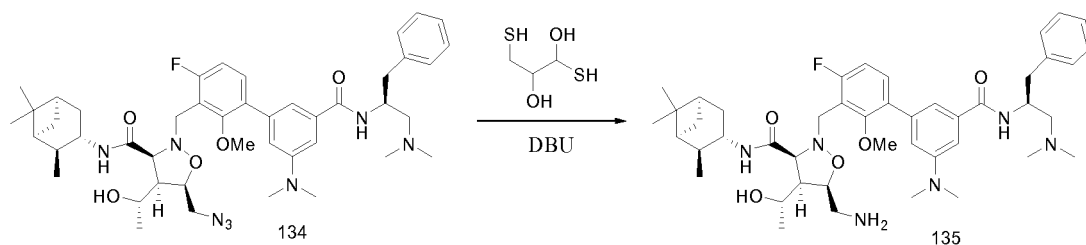
A una solución de (+)-isopinocamfenilamina (1,22 ml, 7,23 mmol, 6 equiv.) en THF (10 ml) se le añadió DIBAL (6,03 ml, 1 M en DCM, 6,02 mmol, 5 equiv.) y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2 horas más. Se añadió una solución de la lactona **131** (0,5 g, 1,2 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (35 ml) y se interrumpió mediante la adición de sal de Rochelle acuosa saturada (35 ml), y la mezcla se agitó rápidamente durante una noche. La mezcla se extrajo con éter dietílico y los productos orgánicos combinados se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en Hexano, gradiente del 10 % al 30 %) para proporcionar **132** (0,42 g). Rendimiento del 61 %.

Parte F.

- 5 Un matraz que contenía bromuro de arilo **132** (470 mg, 0,83 mmol, 1 equiv.), ácido 3-amino-5-carboxifenilborónico (36,1 mg, 1,24 mmol, 1,5 equiv.), carbonato de cesio (80,8 mg, 2,48 mmol, 3 equiv.), acetato potásico (122 mg, 1,24 mmol, 1,5 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ (121 mg, 0,17 mmol, 0,2 equiv.) se purgó con argón y se añadió DMSO (10 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua (10 ml), se acidificó con HCl 6 N hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de 4 y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en Hexano, gradiente del 30 % al 50 %) para proporcionar **133** (46 mg). Rendimiento del 8,5 %.

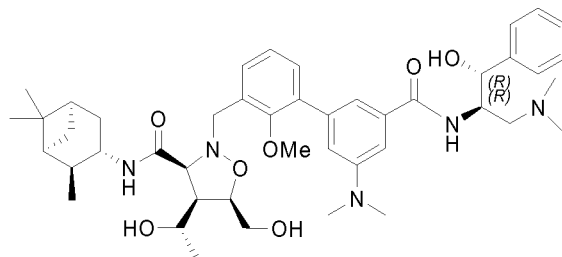
Parte J.

- 20 Una solución de **133** (64,7 mg, 0,099 mmol, 1 equiv.) en DCM (5 ml) se trató con Et₃N (41,4 ml, 0,23 mmol, 3 equiv.), (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (26,5 mg, 0,149 mmol, 1,5 equiv.) y HBTU (75 mg, 0,198 mmol, 2 equiv.). Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con una solución saturada de K₂CO₃ (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en DCM, gradiente del 1 % al 5 %) para proporcionar **134** (43 mg). Rendimiento del 53 %.

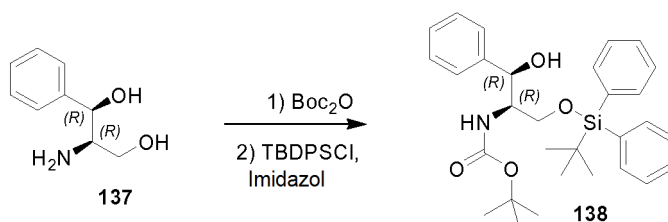
Parte K.

- 30 Una solución de **134** (43 mg, 0,053 mmol, 1 equiv.) en DMF (4 ml) se trató con ditioneitol (24,5 mg, 0,159 mmol, 3 equiv.) y DBU (23,9 ml, 0,159 mmol, 3 equiv.) y se agitó a 0 °C. Después de 15 minutos, la mezcla se purificó por HPLC para proporcionar **135** (4,1 mg) después de la liofilización. Rendimiento del 12,7 %. EM (IEN(+)) m/e 788,13 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

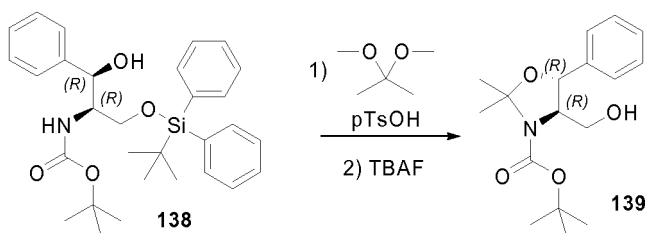
**136**Parte A.

5



El aminodiol **137** (5,0 g, 29,9 mmol, 1 equiv.) se disolvió en MeOH (30 ml) a 0 °C y se añadió dicarbonato de

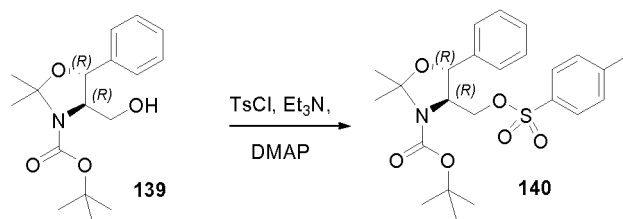
El residuo se recogió en DMF (120 ml) y se añadió imidazol (4,48 g, 65,8 mmol, 2,2 equiv.). La solución se enfrió en un baño de hielo/agua y se añadió cloruro de terc-butildifenilsililo (9,86 g, 32,9 mmol, 1,2 equiv.) como una solución en DMF (20 ml). La solución se agitó a ta durante 18 h y después a 60 °C durante 2 h. La reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (300 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 0 % al 20 %) para proporcionar **138** en forma de un aceite incoloro (6,15 g, 12,1 mmol). Rendimiento del 41 %.

20 Parte B.

El compuesto **138** (6,1 g, 12 mmol, 1 equiv.) se calentó a reflujo con 2,2-dimetoxipropano (2,96 ml, 24,1 mmol, 2 equiv.) en tolueno (60 ml) usando ácido paratoluenosulfónico monohidrato (23 mg, 0,12 mmol, 0,1 equiv.) como catalizador. Después de 30 min, la reacción se dejó enfriar a ta, después se lavó con NaHCO₃ al 5 % (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 l), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad.

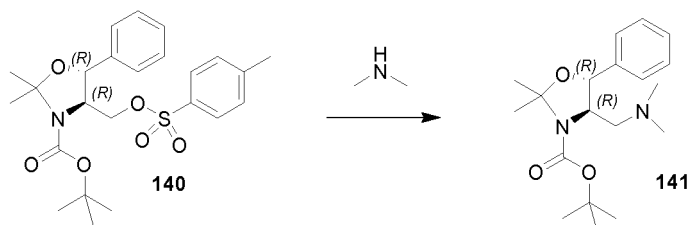
El producto en bruto se disolvió en THF (60 ml) y se añadió una solución 1,0 M de fluoruro de terc-butilamonio (60 ml, 60 mmol, 5 equiv.). La solución se agitó a 60 °C durante 2 h y después su volumen se redujo en un evaporador rotatorio. El residuo se repartió entre agua (100 ml) y CHCl₃ (60 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 0 % al 40 %) para proporcionar **139** (3,13 g, 10,2 mmol) en forma de un aceite incoloro. Rendimiento del 84 %.

Parte C.



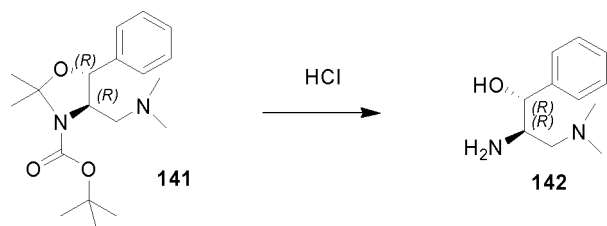
El alcohol **139** (3,13 g, 10,2 mmol, 1 equiv.) y cloruro de tosilo (2,13 g, 11,2 mmol, 1,1 equiv.) se disuelven en DCM (20 ml) y después se añaden trietilamina (2,84 ml, 20,3 mmol, 2 equiv.) y DMAP catalítico (124 mg, 1 mmol, 0,1 equiv.). La solución de color naranja se agitó a ta durante 3 h, después se diluyó con DCM (60 ml), se lavó con HCl 1 N (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 0 % al 30 %) para proporcionar **140** (4,08 g, 8,8 mmol) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 87 %.

Parte D.



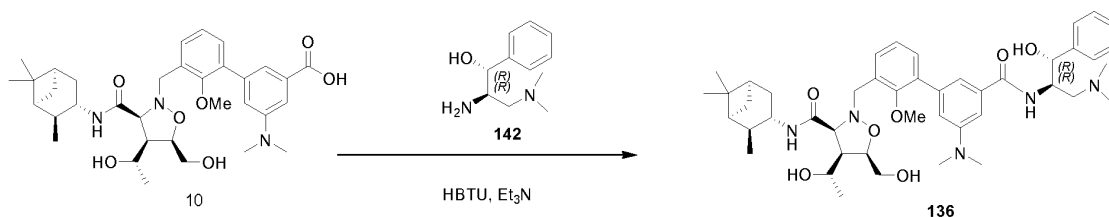
En un reactor cerrado herméticamente, se calentó tosilato **140** (4,08 g, 8,8 mmol, 1 equiv.) a 60 °C en una solución 1,0 M de dimetilamina en THF (88 ml, 177 mmol, 20 equiv.). Después de 44 h, la solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM y 80:20:0,5 de DCM/MeOH/NH₄OH del 0 % al 50 %) para proporcionar **141** (2,46 g, 7,36 mmol) en forma de un aceite transparente. Rendimiento del 83 %.

Parte E.



El compuesto **141** (487 mg, 1,45 mmol, 1 equiv.) se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (5 ml) y agua (100 µl) a ta durante 1 h 30. Después, la solución se concentró y se secó a alto vacío para obtener la sal clorhídrica de **142** (339 mg, 1,45 mmol) en forma de una espuma de color blanquecino con un rendimiento cuantitativo.

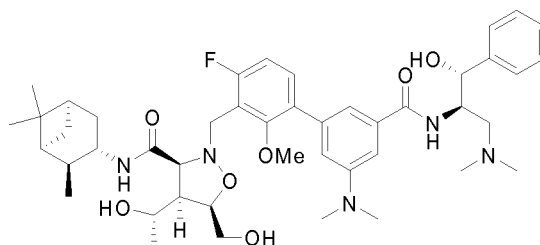
Parte F.



El ácido **10** (30 mg, 49 µmol, 1 equiv.), amina **142** (14 mg, 59 µmol, 1,2 equiv.) y HBTU (22 mg, 59 µmol, 1,2 equiv.)

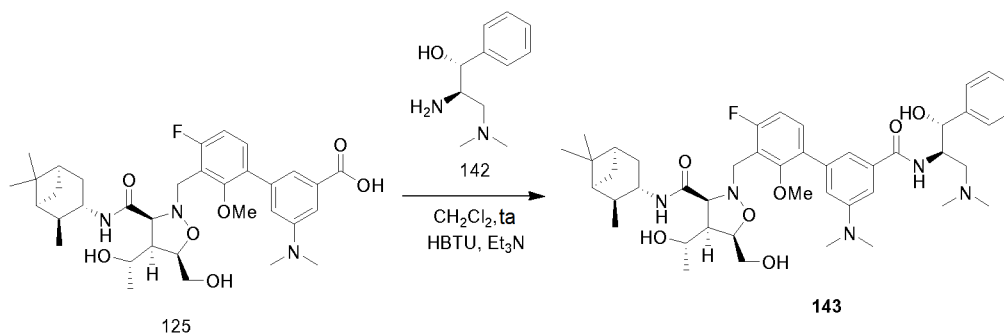
se dispersaron en DCM (1 ml) y se añadió trietilamina (41 μ l, 295 μ mol, 6 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 30 min y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar **136** (13 mg, 16 μ mol) en forma de un polvo liofilizado. Rendimiento del 33 %. EM (IEN(+)) m/e 786,27 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 65



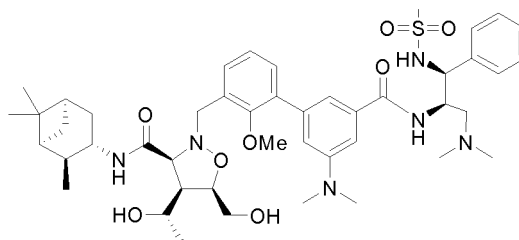
143

10 Parte A.



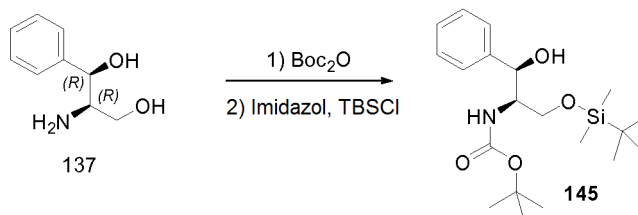
A una solución agitada del ácido **125** (150 mg, 0,24 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (3 ml, 0,08 M) se le añadió trietilamina (100 ml, 0,717 mmol, 3,0 equiv.) seguido de alcohol bencílico 142 (45 mg, 0,24 mmol, 1,0 equiv.) y HBTU (100 mg, 0,26 mmol, 1,1 equiv.). Después de 14 horas, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por HPLC (procedimiento ácido) para proporcionar **143** en forma de un aceite de color pardo (9,2 mg, rendimiento del 5 %). CLEM (IEN(+)) m/e 804 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 66



144

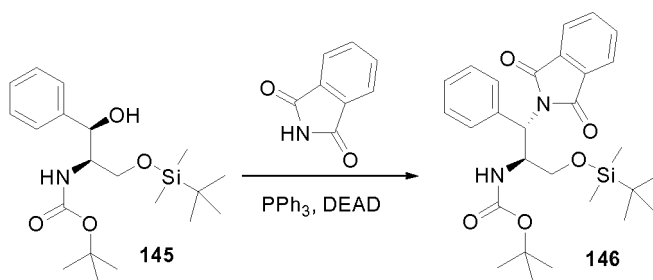
25 Parte A.



El aminodiol **137** (4,0 g, 23,9 mmol, 1 equiv.) se disolvió en MeOH (50 ml) a 0 °C y se añadió dicarbonato de ditercbutilo (6,27 g, 28,7 mmol, 1,2 equiv.). La solución se agitó a 0 °C durante 2 h y después se concentró a sequedad.

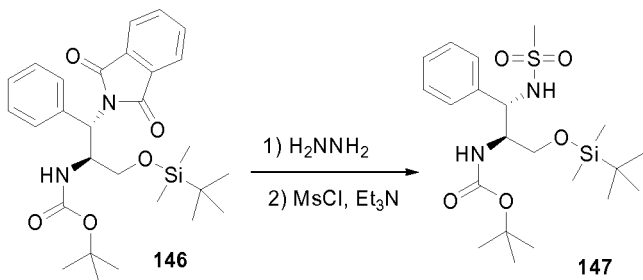
El residuo se recogió en 2:1 de DMF/DMSO (60 ml) y se añadieron imidazol (3,26 g, 47,8 mmol, 2 equiv.) y después cloruro de terc-butildimetilsililo (4,33 g, 28,7 mmol, 1,2 equiv.). La solución se agitó a ta durante una noche. Después de 16 h, se añadió algo más de imidazol (3,26 g, 47,8 mmol, 2 equiv.) y después cloruro de terc-butildimetilsililo (4,33 g, 28,7 mmol, 1,2 equiv.). Después de 3 h, la reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (200 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 0 % al 20 %) para proporcionar **145** en forma de un aceite transparente (7,91 g, 20,7 mmol). Rendimiento del 87 %.

Parte B.



El alcohol **145** (2,08 g, 5,45 mmol, 1 equiv.), ftalimida (0,96 g, 6,54 mmol, 1,2 equiv.) y trifetilfosfina (1,71 g, 6,54 mmol, 1,2 equiv.) se disolvieron en THF seco (20 ml) en una atmósfera de Ar y se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (1,04 ml, 6,54 mmol, 1,2 equiv.). La reacción se agitó durante 2 h, después se añadieron una solución de trifetilfosfina (340 mg, 1,3 mmol, 0,2 equiv.) en THF (3 ml) y después azodicarboxilato de dietilo (0,20 ml, 1,3 mmol, 0,2 equiv.). La solución se agitó a ta durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 0 % al 25 %) para proporcionar **146** (1,38 g, 5,45 mmol). Rendimiento del 49 %.

Parte C.

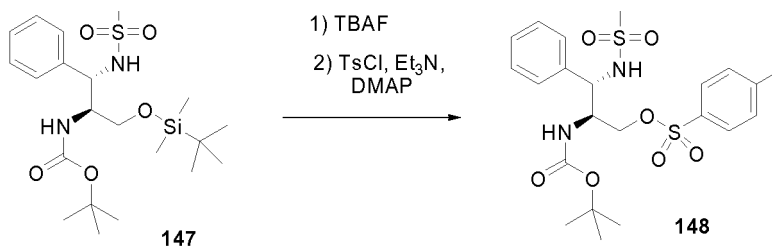


El compuesto **146** (1,379 g, 2,7 mmol, 1 equiv.) se trató con hidrazina hidrato (1,31 ml, 27 mmol, 10 equiv.) en etanol a reflujo durante 2 h. La reacción se dejó alcanzar la ta y después se filtró sobre papel. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se recogió en DCM. La mezcla se filtró en papel y el filtrado se concentró a sequedad.

El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se añadieron trietilamina (1,13 ml, 8,1 mmol, 3 equiv.) y después cloruro de

mesilo (0,42 ml, 5,40 mmol, 2 equiv.). La solución se agitó a ta durante 1 h y después se añadió más cantidad de trietilamina (1,13 ml, 8,1 mmol, 3 equiv.) y cloruro de mesilo (0,42 ml, 5,40 mmol, 2 equiv.). La solución se agitó a ta durante 1 h, después se diluyó con DCM en (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 0 % al 100 %) para proporcionar sulfonamida **147** (0,898 g, 1,96 mmol) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 72,5 %.

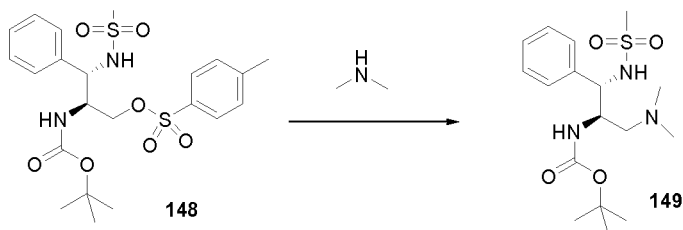
Parte D.



El compuesto **147** (0,898 g, 1,96 mmol, equiv.) se disolvió en THF seco (20 ml) y se añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tercbutilamonio (3,9 ml, 3,9 mmol, 2 equiv.). La solución se agitó a ta durante 2 h y después su volumen se redujo en un evaporador rotatorio. El residuo se repartió entre agua (60 ml) y CHCl₃ (30 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron.

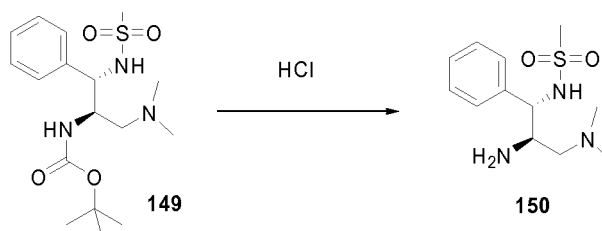
El residuo se recogió en DCM (10 ml) y después se añadieron cloruro de tosilo (448 mg, 2,35 mmol, 1,2 equiv.), trietilamina (545 µl, 3,9 mmol, 2 equiv.) y DMAP catalítico (24 mg, 196 µmol, 0,1 equiv.). La solución se agitó a ta durante 4 h, después se diluyó con DCM (60 ml), se lavó con HCl 1 N (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 0 % al 30 %) para proporcionar **148** (713 mg, 1,43 mmol) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 73 %.

Parte E.



En un reactor cerrado herméticamente, se calentó tosilo 148 (713 mg, 1,43 mmol, 1 equiv.) a 60 °C en una solución 1,0 M de dimetilamina en THF (28 ml, 57,2 mmol, 40 equiv.). Después de 16 h, la solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM y 80:20:0,5 de DCM/MeOH/NH₄OH del 0 % al 80 %) para proporcionar **149** (416 mg, 1,12 mmol) en forma de un aceite transparente. Rendimiento del 78 %.

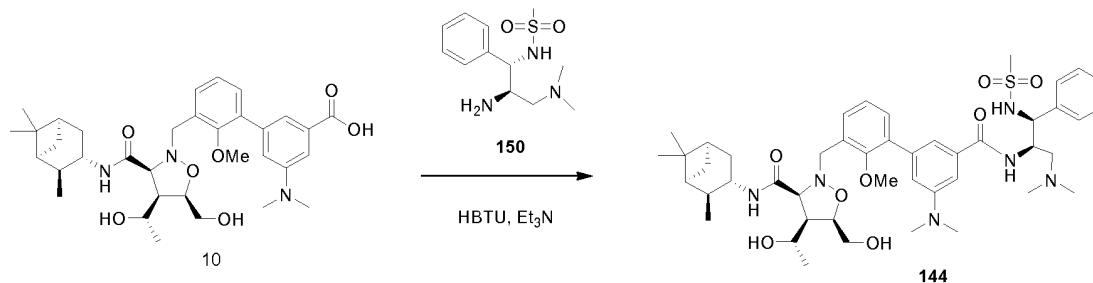
Parte F.



El compuesto **149** (385 mg, 1,04 mmol, 1 equiv.) se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (10 ml) a ta durante 1. Después, la solución turbida se concentró y se secó a alto vacío para obtener la sal clorhídrica de **150**

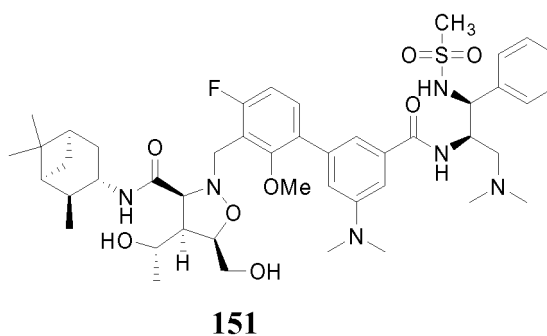
(319 mg, 1,04 mmol) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento cuantitativo.

Parte G.

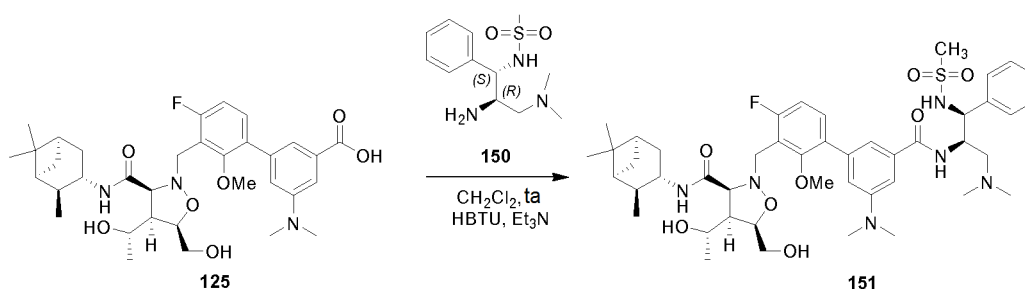


El ácido **10** (30 mg, 49 μ mol, 1 equiv.), amina **150** (17 mg, 54 μ mol, 1,1 equiv.) y HBTU (21 mg, 54 μ mol, 1,1 equiv.) se dispersaron en DCM (1 ml) y se añadió trietilamina (41 μ l, 295 μ mol, 6 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 30 min y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar **144** (11,8 mg, 13,6 μ mol) en forma de un polvo liofilizado. Rendimiento del 27,8 %. EM (IEN(+)) m/e 863,25 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

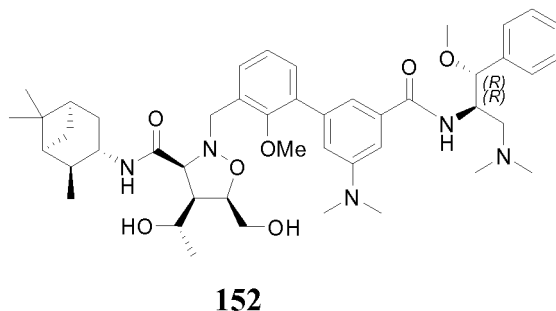
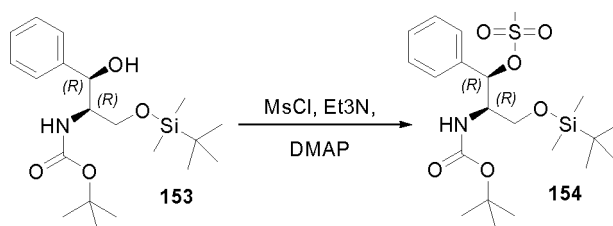


Parte A.

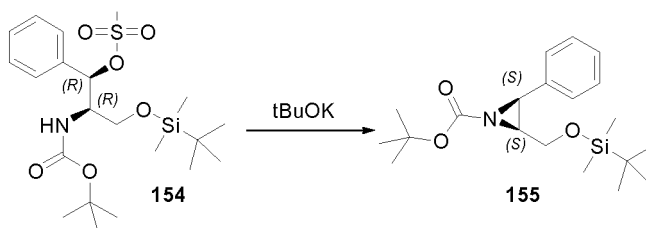


A una solución agitada del ácido **125** (59 mg, 0,094 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (3 ml, 0,03 M) se le añadió trietilamina (40 ml, 0,282 mmol, 3,0 equiv.) seguido de bencil sulfonamida **150** (28 mg, 0,103 mmol, 1,1 equiv.) y HBTU (43 mg, 0,113 mmol, 1,2 equiv.). Después de cinco minutos, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por HPLC (procedimiento básico) para proporcionar **151** en forma de un aceite de color pardo (15,7 mg, rendimiento del 19 %). CLEM (IEN(+)) m/e 881 (M+H)⁺.

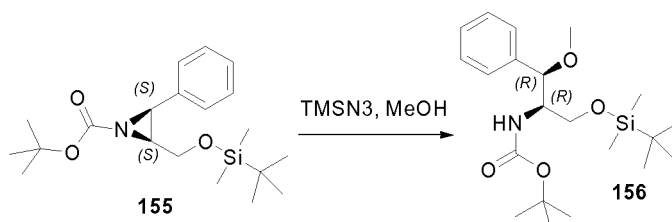
Ejemplo 68

Parte A.

El compuesto **153** (2,95 g, 7,72 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DCM (30 ml) y se añadieron trietilamina (1,18 ml, 8,49 mmol, 1,1 equiv.) y DMAP (47 mg, 0,38 mmol, 0,05 equiv.). La solución se enfrió en un baño de hielo/agua y se añadió cloruro de mesilo (0,60 ml, 7,72 mmol, 1 equiv.). La solución se agitó a ta durante 3 h y después se añadieron trietilamina (1,18 ml, 8,49 mmol, 1,1 equiv.) y cloruro de mesilo (0,60 ml, 7,72 mmol, 1 equiv.). La solución se agitó durante 30 min, y después se repartió entre agua (30 ml) y DCM (90 ml). Las capas se separaron, después los productos orgánicos se lavaron con HCl 1 N (3 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 0 % al 25 %) para proporcionar **154** (3,16 g, 6,87 mmol) en forma de un aceite. Rendimiento del 89 %.

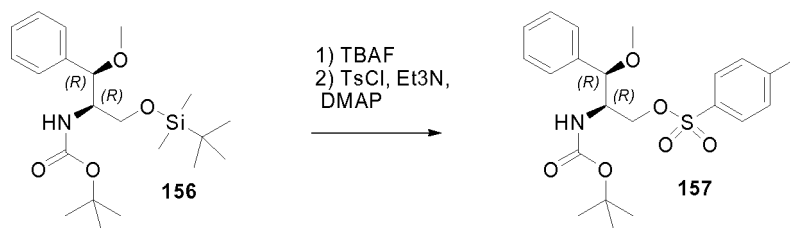
Parte B.

El mesilato **154** (2,619 g, 5,70 mmol, 1 equiv.) se disolvió en THF seco (40 ml) en una atmósfera de Ar y se añadió gota a gota tercbutóxido potásico (0,655 g, 5,84 mmol, 1,025 equiv.) como una solución en THF seco (20 ml). La reacción se agitó a ta durante 3 h, después se interrumpió con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener aziridina **155** (1,96 g, 5,41 mmol) en forma de una cera de color blanco. Rendimiento del 95 %.

Parte C.

En un reactor cerrado herméticamente tras un protector de vidrio, una solución de aziridina **155** (1,87 g, 5,14 mmol, 1 equiv.) y trimetilsililazida (2 ml, 20,5 mmol, 4 equiv.) en metanol (40 ml) se calentó a 70 °C durante 5 h. La solución se dejó enfriar a ta y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 0 % al 15 %) para proporcionar el aducto **156** (1,72 g, 4,36 mmol). Rendimiento del 85 %

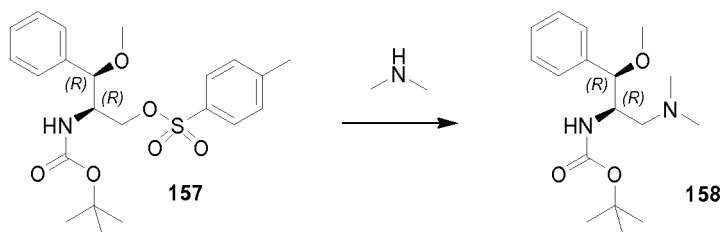
Parte D.



El compuesto **156** (1,646 g, 4,16 mmol, equiv.) se disolvió en THF seco (20 ml) y se añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tercbutilamonio (8,3 ml, 8,32 mmol, 2 equiv.). La solución se agitó a ta durante 2 h y después su volumen se redujo en un evaporador rotatorio. El residuo se repartió entre agua (60 ml) y CHCl₃ (30 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron.

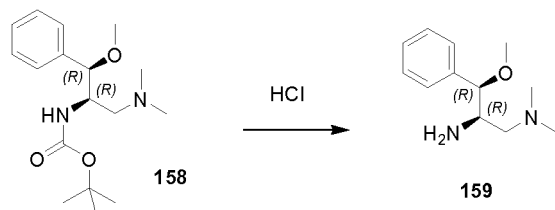
El residuo se recogió en DCM (10 ml) y después se añadieron cloruro de tosilo (952 mg, 4,99 mmol, 1,2 equiv.), trietilamina (1,16 ml, 8,32 mmol, 2 equiv.) y DMAP catalítico (51 mg, 416 μmol, 0,1 equiv.). La solución se agitó a ta durante 4 h, después se diluyó con DCM (60 ml), se lavó con HCl 1 N (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 0 % al 30 %) para proporcionar **157** (886 mg, 2,0 mmol) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 49 %.

Parte E.



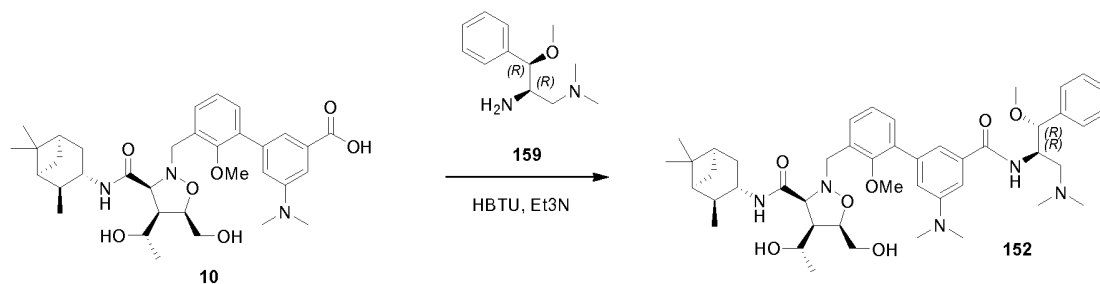
En un reactor cerrado herméticamente, el tosilato **157** (800 mg, 1,84 mmol, 1 equiv.) a 60 °C en una solución 1,0 M de dimetilamina en THF (37 ml, 37 mmol, 20 equiv.). Después de 16 h, la solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM y 80:20:0,5 de DCM/MeOH/NH₄OH del 0 % al 80 %) para proporcionar **158** (352 mg, 1,14 mmol) en forma de un aceite transparente. Rendimiento del 62 %.

Parte F.



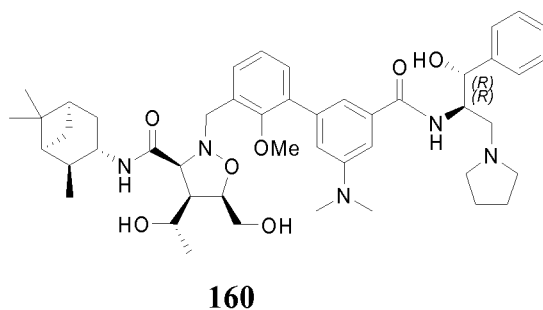
El compuesto **158** (300 mg, 0,97 mmol, 1 equiv.) se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (10 ml) a ta durante 1. Después, la solución turbida se concentró y se secó a alto vacío para obtener la sal clorhídrica de **159** (238 mg, 0,97 mmol) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento cuantitativo.

Parte G.

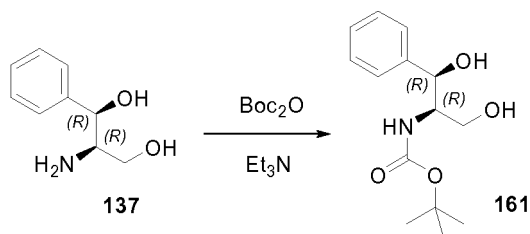


El ácido **10** (40 mg, 66 μ mol, 1 equiv.), amina **159** (18 mg, 72 μ mol, 1,1 equiv.) y HBTU (27 mg, 72 μ mol, 1,1 equiv.) se dispersaron en DCM (1 ml) y se añadió trietilamina (274, 197 μ mol, 3 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 30 min y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar **152** (18 mg, 23 μ mol) en forma de un polvo liofilizado. Rendimiento del 34 %. EM (IEN(+)) m/e 800,34 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

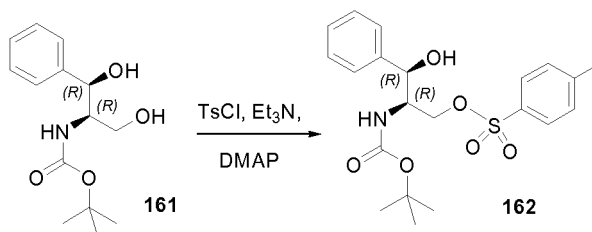


Parte A.



El aminodiol **137** (1,0 g, 5,98 μ mol, 1 equiv.) se disolvió en DCM (50 ml) y se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,28 g, 5,86 μ mol, 0,98 equiv.) y después trietilamina (1,17 ml, 12 μ mol, 2 equiv.). La reacción se agitó a ta. Después de 1 h, la solución se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con HCl 1 N (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar **161** (1,35 g, 5,05 μ mol) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 84 %.

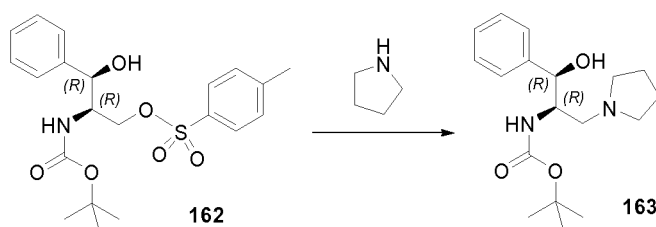
Parte B.



El compuesto **162** (1,13 g, 4,2 μ mol, 1 equiv.) se disolvió en DCM (20 ml) y después se añadieron cloruro de tosilo

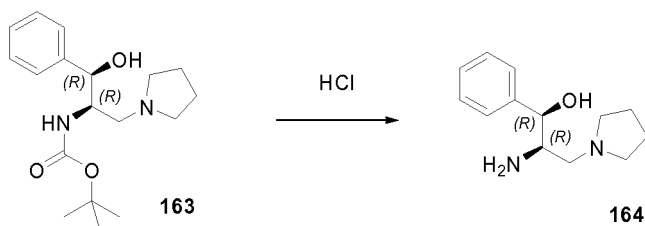
(0,97 g, 5,1 mmol, 1,2 equiv.), trietilamina (1,2 ml, 8,5 mmol, 2 equiv.) y DMAP catalítico (100 mg, 0,85 mmol, 0,2 equiv.). La solución se agitó a ta durante 4 h, después se diluyó con DCM (60 ml), se lavó con HCl 1 N (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 0 % al 60 %) para proporcionar **162** (0,84 g, 2,0 mmol) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 47 %.

Parte C.



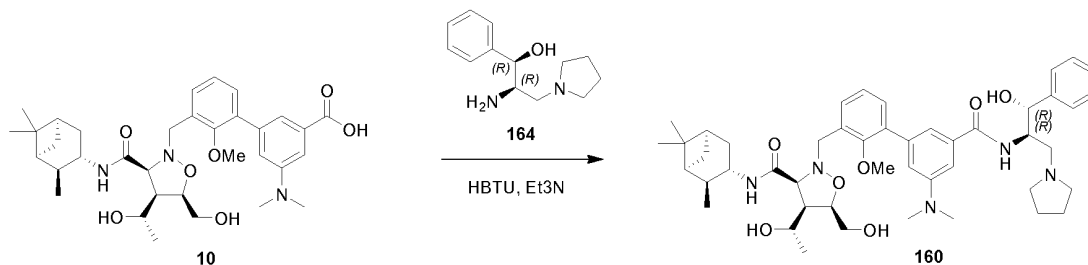
El tosilato **162** (0,88 g, 2,09 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DMF (30 ml) y se añadió pirrolidina (350 μ l, 4,17 mmol, 2 equiv.). La solución se agitó a 60 °C durante una noche. Después de 16 h, la reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con agua (90 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM y 80:20:0,5 de DCM/MeOH/NH₄OH del 0 % al 80 %) para proporcionar **163** (224 mg, 699 μ mol) en forma de un aceite. Rendimiento del 33 %.

Parte D.



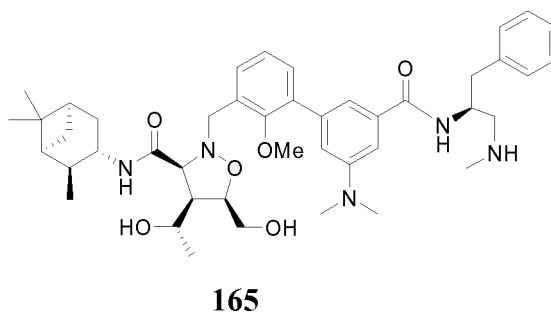
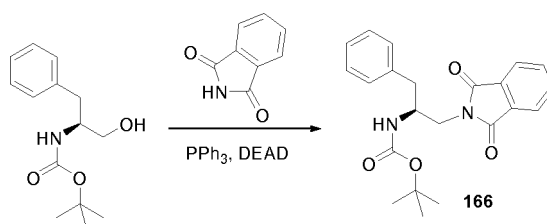
El compuesto **163** (224 mg, 699 μ mol, 1 equiv.) se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (10 ml) a ta durante 1. Después, la solución turbida se concentró y se secó a alto vacío para obtener la sal clorhídrica de **164** (154 mg, 699 μ mol) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento cuantitativo.

Parte E.

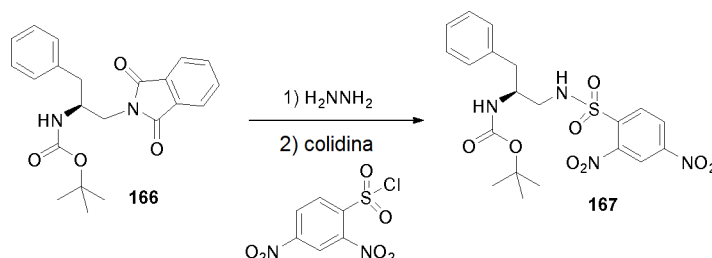


El ácido **10** (100 mg, 164 μ mol, 1 equiv.), amina **164** (44 mg, 197 μ mol, 1,2 equiv.) y HBTU (75 mg, 197 μ mol, 1,2 equiv.) se dispersaron en DCM (1 ml) y se añadió trietilamina (694, 492 μ mol, 3 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 30 min y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar **160** (9,1 mg, 11 μ mol) en forma de un polvo liofilizado. Rendimiento del 6,8 %. EM (IEN(+)) m/e 812,56 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

Parte A.

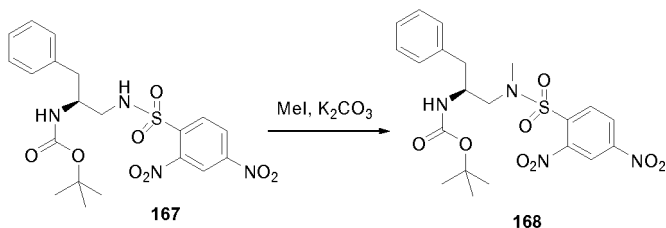
El Boc-(S)-fenilalaninol (2,01 g, 8,24 mmol, 1 equiv.), ftalimida (1,45 g, 9,88 mmol, 1,2 equiv.) y trifenilfosfina (3,24 g, 12,4 mmol, 1,5 equiv.) se disolvieron en THF seco (20 ml) en una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,43 ml, 12,4 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó a ta. Después de 2 h, la solución se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 15 % al 25 %) para proporcionar **166** (1,63 g, 4,28 mmol). Rendimiento del 52 %.

Parte B.

El compuesto **166** (3,46 g, 9,09 mmol, 1 equiv.) se trató con hidrazina hidrato (2,25 ml, 45,5 mmol, 5 equiv.) en etanol a reflujo durante 2 h. La reacción se dejó alcanzar la ta y después se filtró en papel. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se recogió en DCM. La mezcla se filtró en papel y el filtrado se concentró a sequedad.

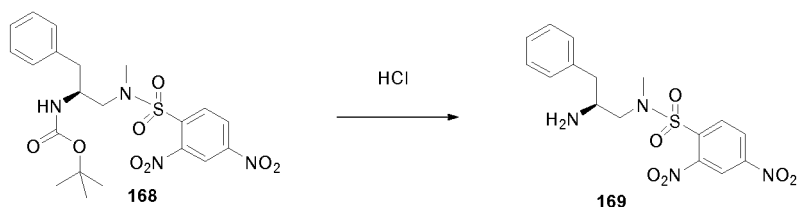
El residuo se recogió en DCM (20 ml) y se añadieron 2,4,6-colidina (0,658 ml, 4,99 mmol, 1 equiv.) y después cloruro de 2,4-dinitrofenilsulfonilo (1,40 g, 5,24 mmol, 1,05 equiv.). Después de 5 h, la reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con HCl 1 N (3 x 20 ml), agua (1 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 10 % al 25 %) para proporcionar **167** (1,63 g, 3,99 mmol) en forma de un polvo de color amarillo. Rendimiento del 68 %.

Parte C.



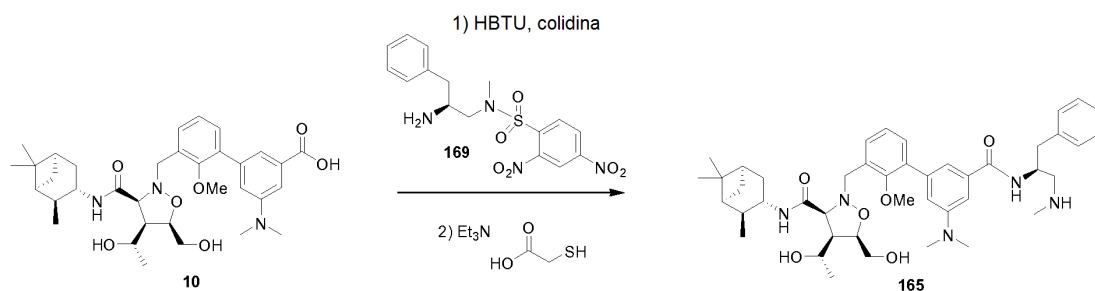
El compuesto **167** (777 mg, 1,62 mmol, 1 equiv.) y carbonato potásico (447 mg, 3,24 mmol, 2 equiv.) se disolvieron en acetona (20 ml) y se añadió yodometano (204 μ l, 3,24 mmol, 2 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 20 h, después se diluyó con HCl 1 N (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 10 % al 25 %) para proporcionar **168** (685 mg, 1,39 mmol) en forma de un polvo de color amarillo. Rendimiento del 85 %.

Parte D.



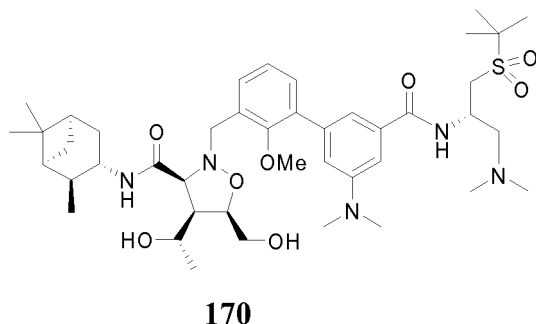
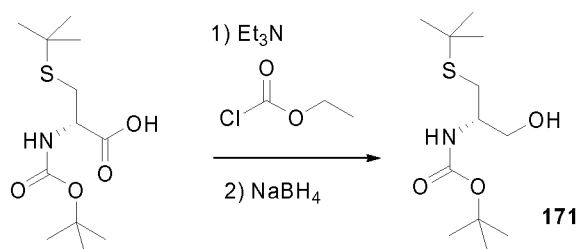
El compuesto **168** (685 mg, 1,4 mmol, 1 equiv.) se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (10 ml) a ta durante 1. Después, la solución turbida se concentró y se secó a alto vacío para obtener la sal clorhídrica de 169 (604 mg, 1,4 mmol) en forma de una espuma de color amarillo con un rendimiento cuantitativo.

Parte E.



El ácido **10** (40 mg, 66 μ mol, 1 equiv.), amina **169** (31 mg, 79 μ mol, 1,2 equiv.) y HBTU (30 mg, 79 μ mol, 1,2 equiv.) se dispersaron en DCM (1 ml) y se añadió 2,4,6-colidina (26 μ l, 197 μ mol, 3 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se añadió ácido mercaptoacético (108 μ l, 1,32 mmol, 20 equiv.). La solución de color rojizo se agitó a ta durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar **165** (7,3 mg, 9,6 μ mol) en forma de un polvo liofilizado. EM (IEN(+)) m/e 756,33 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Rendimiento del 14,6 %.

Ejemplo 71

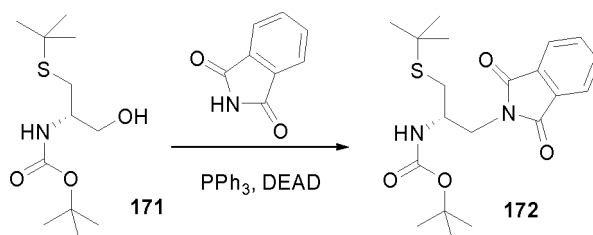
Parte A.

5

10

15

Se disolvió N-Boc-S-tercbutil-(D)-cisteína (2,40 g, 8,65 mmol, 1 equiv.) en THF seco (20 ml) en una atmósfera de argón y la solución se enfrió en un baño de hielo/salmuera. Después, se añadieron gota a gota cloroformato de etilo (0,827 ml, 8,65 mmol, 1 equiv.) y después trietilamina (0,876 ml, 8,25 mmol, 1 equiv.) y la reacción se agitó durante 10 min a -10 °C. Se añadió borohidruro sódico (1,31 g, 34,6 mmol, 4 equiv.) y la reacción se agitó a -10 °C durante 2 h. Después, la reacción se interrumpió con metanol (40 ml) y HCl 1 N (15 ml) a 0 °C. El metanol se retiró por evaporación y la solución se diluyó con HCl 1 N (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N (3 x 20 ml), NaOH 1 N (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar **171** (2,08 g, 7,90 mmol) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 91 %.

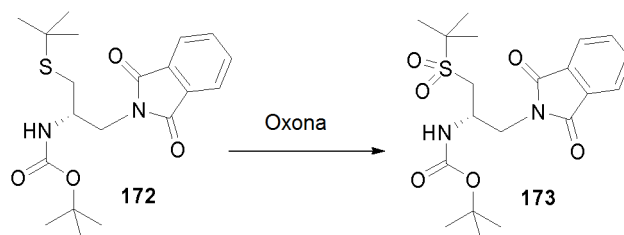
Parte B.

20

25

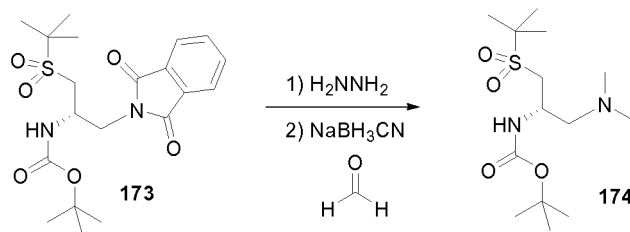
El alcohol **171** (2,0 g, 7,6 mmol, 1 equiv.), ftalimida (1,3 g, 9,1 mmol, 1,2 equiv.) y trifetilfosfina (2,4 g, 9,1 mmol, 1,2 equiv.) se disolvieron en THF seco (40 ml) en una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,4 ml, 12 mmol, 1,6 equiv.) y la reacción se agitó a ta. Después de 2 h, la solución se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 0 % al 50 %) para proporcionar **172** (2,11 g, 7,6 mmol). Rendimiento del 71 %.

Parte C.



El tioéter **172** (2,1 g, 5,4 mmol, 1 equiv.) se disolvió en metanol (100 ml) y se añadió oxona (9,9 g, 16 mmol, 3 equiv.) en forma de una solución en agua (20 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se interrumpió con bisulfito sódico al 20 % (20 ml). La solución se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar **173** (2,2 g, 5,2 mmol) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 97 %.

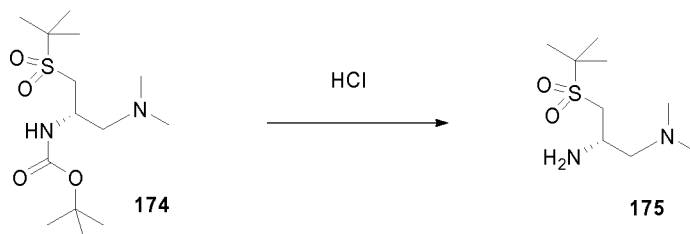
Parte D.



La sulfona **173** (2,20 g, 5,2 mmol, 1 equiv.) se trató con hidrazina hidrato (2,5 ml, 52 mmol, 10 equiv.) en etanol a reflujo durante 2 h. La reacción se dejó alcanzar la ta y después se filtró en papel. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se recogió en DCM. La mezcla se filtró en papel y el filtrado se concentró a sequedad.

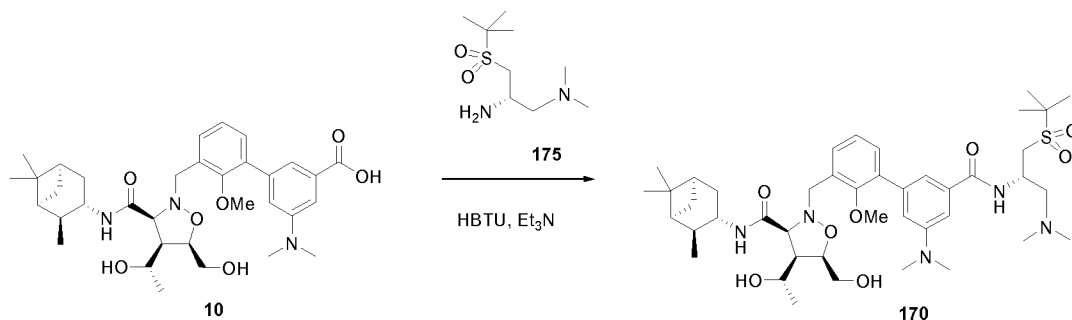
El residuo se recogió en metanol (40 ml) y se añadió formaldehído al 37 % (1,1 ml, 15 mmol, 3 equiv.). La solución se agitó a ta durante 10 min y después se añadió cianoborohidruro sódico (0,96 g, 15 mmol, 3 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se interrumpió con NaHCO₃ al 5 % (40 ml). El volumen de la reacción se redujo en un evaporador rotatorio y la solución acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar **174** (1,416 g, 4,4 mmol) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 86 %.

Parte E.



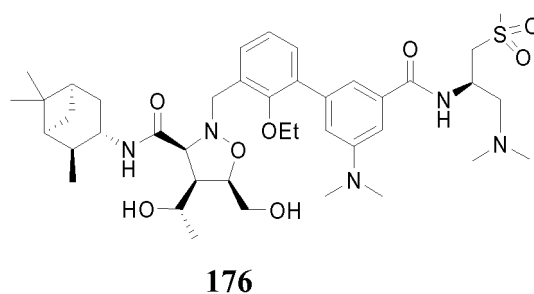
El compuesto **174** (1,416 g, 4,4 mmol, 1 equiv.) se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (10 ml) a ta durante 1. Después, la solución turbida se concentró y se secó a alto vacío para obtener la sal clorhídrica de **175** (1,13 g, 4,4 mmol) en forma de una espuma de color amarillo con un rendimiento cuantitativo.

Parte F.

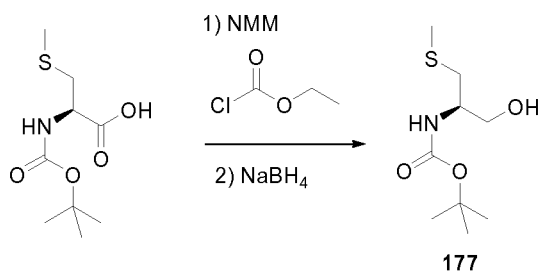


El ácido **10** (40 mg, 66 μmol , 1 equiv.), amina **175** (31 mg, 79 μmol , 1,2 equiv.) y HBTU (30 mg, 79 μmol , 1,2 equiv.) se dispersaron en DCM (1 ml) y se añadió trietilamina (274, 197 μmol , 3 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar **170** (9,6 mg, 12 μmol) en forma de un polvo liofilizado. Rendimiento del 18 %.

Ejemplo 72

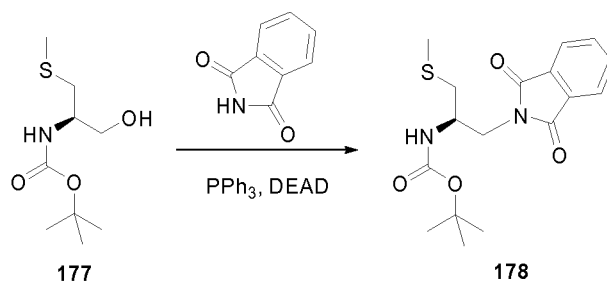


Parte A.



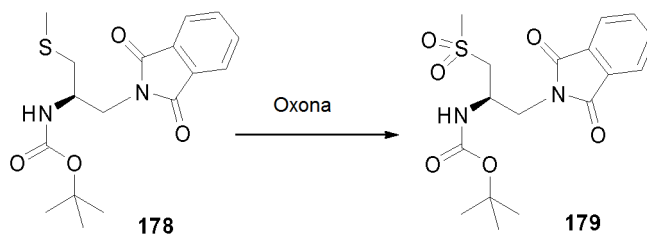
Se disolvió N-Boc-S-metil-(L)-cisteína (1,50 g, 6,37 mmol , 1 equiv.) en THF seco (20 ml) en una atmósfera de argón y la solución se enfrió en un baño de hielo/salmuera. Se añadieron gota a gota cloroformato de etilo (0,610 ml, 6,37 mmol , 1 equiv.) y después N-metilmorfolina (0,701 ml, 6,37 mmol , 1 equiv.), y la reacción se agitó durante 10 min a -10°C . Se añadió borohidruro sódico (0,965 g, 25,5 mmol , 4 equiv.) y la reacción se agitó a -10°C durante 2 h. Después, la reacción se interrumpió con metanol (40 ml) y HCl 1 N (15 ml) a 0°C . El metanol se retiró por evaporación y la solución se diluyó con HCl 1 N (80 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N (3 x 20 ml), NaOH 1 N (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar **177** (1,11 g, 5,04 mmol) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 79 %.

Parte B.



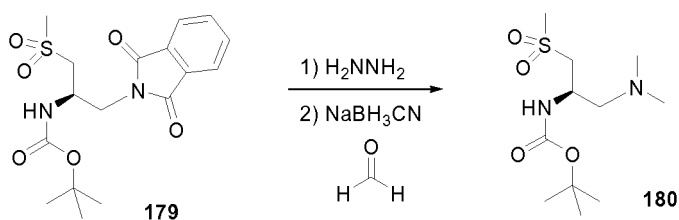
El alcohol **177** (1,11 g, 5,04 mmol, 1 equiv.), ftalimida (0,889 g, 6,05 mmol, 1,2 equiv.) y trifetilfosfina (1,98 g, 7,56 mmol, 1,5 equiv.) se disolvieron en THF seco (30 ml) en una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,46 ml, 7,56 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó a ta. Después de 2 h, la solución se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc del 0 % al 50 %) para proporcionar **178** (1,43 g, 4,12 mmol). Rendimiento del 82 %.

Parte C.



El tioéter **178** (1,43 g, 4,1 mmol, 1 equiv.) se disolvió en metanol (100 ml) y se añadió oxona (5,1 g, 8,2 mmol, 2 equiv.) en forma de una solución en agua (20 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se interrumpió con bisulfito sódico al 20 % (20 ml). La solución se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar **179** (1,3 g, 3,4 mmol) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 83 %.

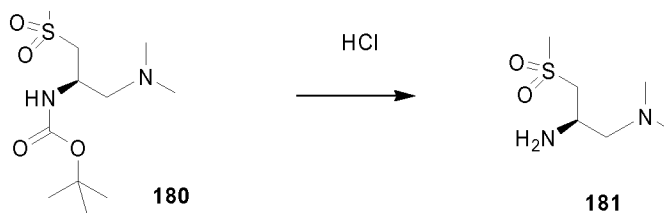
Parte D.



La sulfona **179** (1,3 g, 3,4 mmol, 1 equiv.) se trató con hidrazina hidrato (1,06 ml, 34 mmol, 10 equiv.) en etanol a reflujo durante 2 h. La reacción se dejó alcanzar la ta y después se filtró en papel. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se recogió en DCM. La mezcla se filtró en papel y el filtrado se concentró a sequedad.

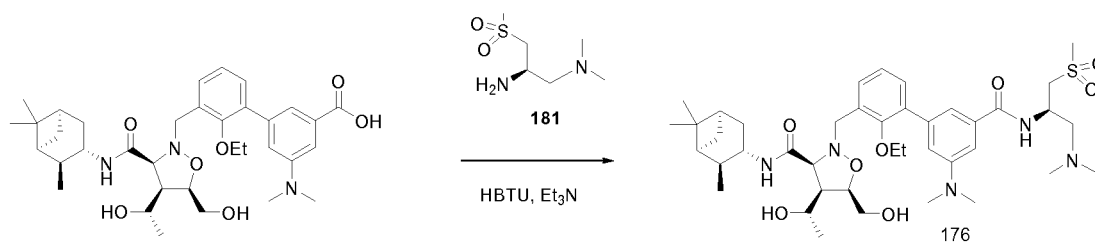
El residuo se recogió en metanol (40 ml) y se añadió formaldehído al 37 % (0,75 ml, 10 mmol, 3 equiv.). La solución se agitó a ta durante 10 min y después se añadió cianoborohidruro sódico en (0,64 g, 10 mmol, 3 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se interrumpió con NaHCO₃ al 5 % (40 ml). El volumen de la reacción se redujo en un evaporador rotatorio y la solución acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar **180** (0,85 g, 3 mmol) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 90 %.

Parte E.



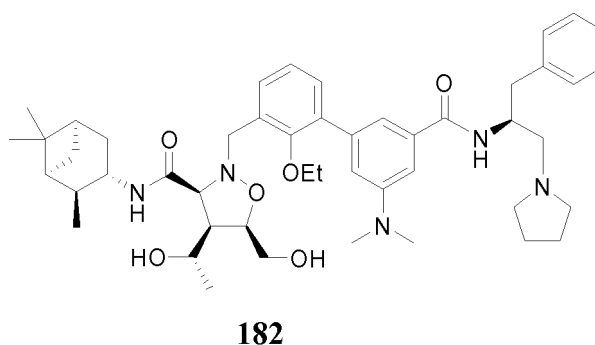
El compuesto **180** (0,85 g, 3 mmol, 1 equiv.) se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (10 ml) a ta durante 1. Después, la solución turbida se concentró y se secó a alto vacío para obtener la sal clorhídrica de **181** (0,21 g, 1,17 mmol) en forma de una espuma de color blanco. Rendimiento del 39 %.

Parte F.

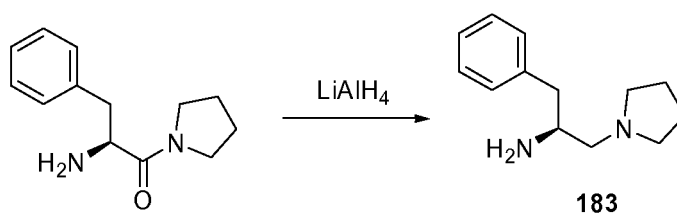


El ácido que se ha descrito en el Ejemplo 4 parte G (50 mg, 80 μmol , 1 equiv.), amina **181** (17 mg, 96 μmol , 1,2 equiv.) y HBTU (36 mg, 96 μmol , 1,2 equiv.) se dispersaron en DCM (1 ml) y se añadió trietilamina (34 μl , 240 μmol , 3 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar **176** (2,2 mg, 2,8 μmol) en forma de un polvo liofilizado. EM (IEN(+)) m/e 786,56 (M+H)⁺. Rendimiento del 3,5 %.

Ejemplo 73



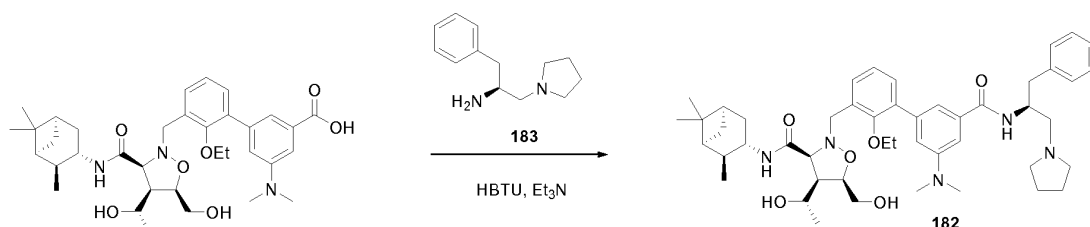
Parte A.



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado en su parte superior con un condensador, (L)-Fenilalanina-pirrolidida (1,00 g, 4,6 mmol, 1 equiv.) se disolvió en THF seco (20 ml) en una atmósfera de argón. La solución se enfrió en un baño de hielo/agua y se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio como una solución 2,0 M en THF

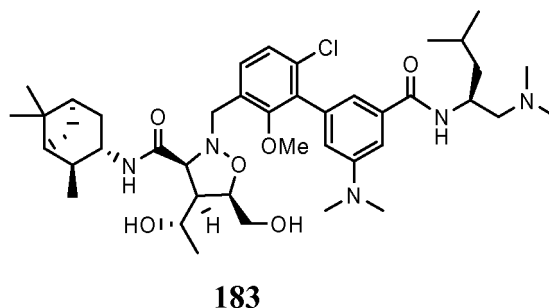
(9,2 ml, 18 mmol, 4 equiv.). La reacción se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de argón. Después de 18 h, la reacción se dejó enfriar a ta, después se enfrió en un baño de hielo/agua y se interrumpió mediante la adición cuidadosa, secuencial y gota a gota de agua (0,7 ml), NaOH al 15 % (0,7 ml) y agua (20,1 ml) para obtener un precipitado de color blanco. La reacción se filtró en papel y la torta se aclaró con THF (60 ml). El filtrado se concentró para dar el **183** en bruto obtenido en forma de un aceite de color amarillo (0,917 g, 4,5 mmol) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 98 %.

Parte B.

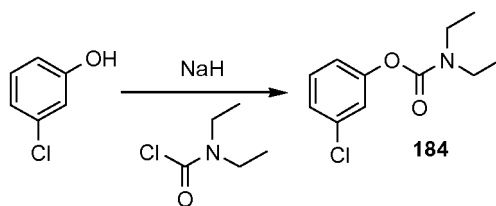


El ácido preparado como se ha descrito en el Ejemplo 4 parte G (80 mg, 128 mmol, 1 equiv.), amina **183** (31 mg, 154 μ mol, 1,2 equiv.) y HBTU (58 mg, 154 μ mol, 1,2 equiv.) se dispersaron en DCM (1 ml) y se añadió trietilamina (54 ml, 385 mmol, 3 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar **182** (16,8 mg, 20 mmol) en forma de un polvo liofilizado. Rendimiento del 16,1 %. EM (IEN(+)) m/e 810,65 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

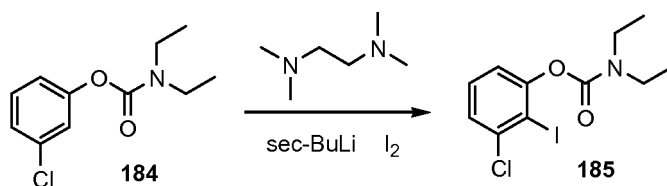


Parte A.



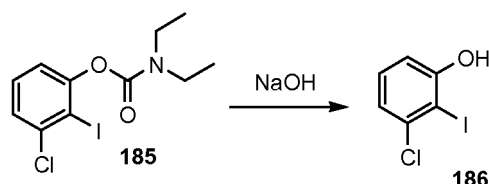
Se dispersó hidruro sódico al 60 % (3,1 g, 78 mmol, 2 equiv.) en THF seco (40 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota 3-clorofenol (40,1 ml, 39 mmol, 1 equiv.) durante 10 min en forma de una solución en THF seco (10 ml). La solución se agitó durante 1 h y después se añadió gota a gota cloroformato de dietilo (9,9 ml, 78 mmol, 2 equiv.) en forma de una solución en THF seco (10 ml). La solución se agitó durante una noche a ta. Después de 14 h, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de agua (5 ml), se diluyó con éter dietílico (120 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x 30 ml) y después con NaOH (2 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc al 0 % y después al 10 %) para obtener **184** en forma de un aceite (8,2 g, 36 mmol). Rendimiento del 93 %.

Parte B.



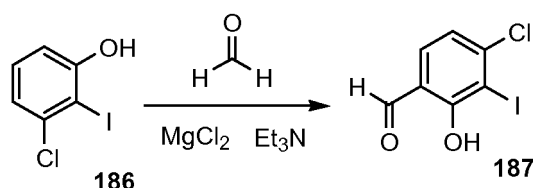
Se cargó THF seco (120 ml) en un matraz de fondo redondo secado a la llama en una atmósfera de argón y se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Se añadieron secuencialmente una solución 1,4 M de sec-butil litio en ciclohexano (31 ml, 43 mmol, 1,2 equiv.), tetrametiletilendiamina (6,5 ml, 43 mmol, 1,2 equiv.) y una solución de **184** (8,2 g, 36 mmol, 1 equiv.) en THF seco (10 ml). La solución se agitó a -78 °C durante 2 h y después se añadió yodo (11 g, 43 mmol, 1,2 equiv.) en forma de una solución en THF seco (20 ml). La solución se agitó a -78 °C durante 30 min y se dejó alcanzar la ta. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con Na₂S₂O₃ al 5 % (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc del 0 % al 30 %) para obtener **185** un aceite (8,92 g, 25 mmol). Rendimiento del 70 %.

Parte C.



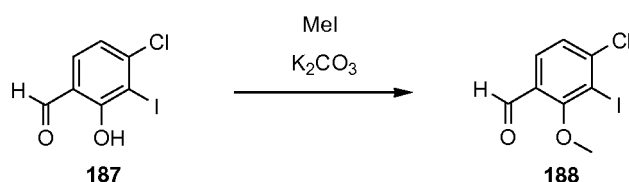
El carbamato **185** (10 g, 28 mmol, 1 equiv.) se trató con hidróxido sódico (11 g, 283 mmol, 10 equiv.) en etanol a reflujo (140 ml). Después de 14 h, la solución se dejó enfriar a ta, se acidificó con HCl 6 N y después se extrajo con DCM (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/DCM del 0 % al 100 %) para obtener **186** un aceite (3,75 g, 15 mmol). Rendimiento del 52 %.

Parte D.



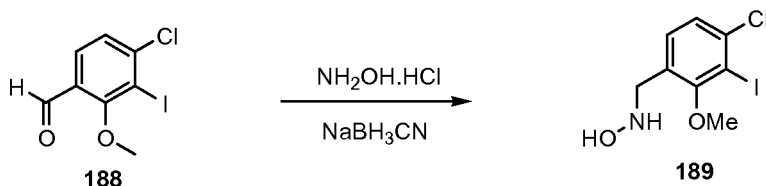
A una mezcla de MgCl₂ (2,25 g, 23,6 mmol, 2 equiv.) y paraformaldehído (1,06 g, 35,4 mmol, 3 equiv.) en THF (60 ml) en una atmósfera de argón se le añadió trietilamina (3,29 ml, 23,6 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, en una atmósfera de argón, durante 10 min y se añadió fenol **186** (3,00 g, 11,8 mmol, 1 equiv.). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico (100 ml) y la solución se lavó con HCl 1 N (3 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para obtener el **187** en bruto (3,33 g, 11,8 mmol) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 99 %.

Parte E.



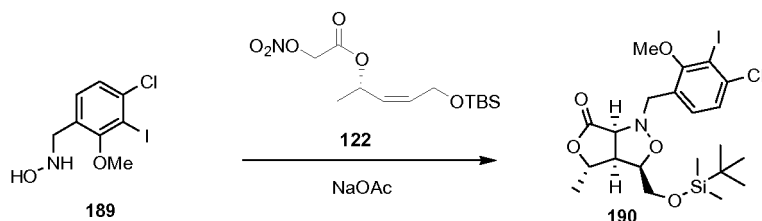
A una solución del fenol **187** en bruto (3,33 g, 11,8 mmol, 1 equiv.) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió K_2CO_3 (2,18 g, 15,3 mmol, 1,30 equiv.) seguido de MeI (0,956 ml, 15,3 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C en una atmósfera de argón durante 5 h y después se inactivó con HCl 6 N (10 ml). La mezcla se diluyó con HCl 1 N (250 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 100 ml) y después con salmuera (1 x 100 ml). La solución se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexano, del 0 % al 20 %) para proporcionar **188** (2,42 g, 8,16 mmol). Rendimiento del 69 %.

Parte F.



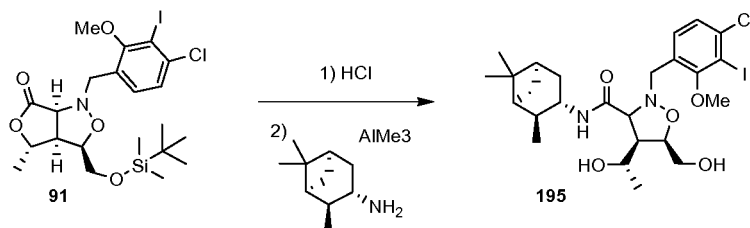
El aldehído **188** (2,41 g, 8,13 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (678 mg, 9,75 mmol, 1,2 equiv.) se disolvieron en THF/MeOH/agua (7:4:1, 12 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se añadieron un cristal de naranja de metilo y cianoborohidruro sódico (1,02 g, 16,26 mmol, 2 equiv.). El pH se ajustó a 2 y el color rojo rubí resultante se mantuvo durante la duración de la reacción mediante la adición regular de HCl 6 N. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se filtró en papel, aclarando con THF. El filtrado se diluyó con NaOH 1 N (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml) y después se secaron sobre Na_2SO_4 . El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc, del 0 % al 80 %) para proporcionar **189** (1,498 g, 4,78 mmol). Rendimiento del 58 %.

Parte G.



El nitrito **122** (850 mg, 2,66 mmol, 1,05 equiv.) se disolvió en DMSO (5 ml) y se añadió acetato sódico (327 mg, 3,99 mmol, 1,50 equiv.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se vertió sobre salmuera (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (1 x 20 ml), agua (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. Después, el residuo se hizo reaccionar durante una noche con hidroxilamina **189** (588 mg, 2,35 mmol, 1 equiv.) en tolueno a reflujo (20 ml). Después de 14 h, la solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc, del 0 % al 30 %) para proporcionar **190** (964 mg, 1,69 mmol). Rendimiento del 66 %.

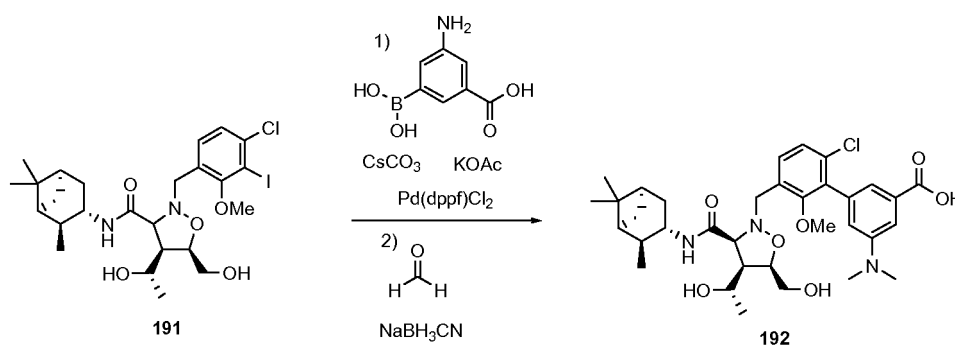
Parte H.



La lactona **190** (964 mg, 1,69 mmol, 1 equiv.) se disuelve en THF (8 ml) y se añade HCl 6 N (0,6 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con NaHCO_3 al 5 % (3 x) y salmuera (1 x), se secó Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad.

A una solución del residuo en DCM seco (6 ml) se le añadió una solución de (+)-isopinocampfenilamina (569 μ l, 3,39 mmol, 2 equiv.) tratada previamente en DCM seco (6 ml) con trimetilaluminio 2,0 M en hexanos (1,83 ml, 3,39 mmol, 2 equiv.) durante 15 min. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de 14 h, se añadió una solución de (+)-isopinocampfenilamina (285 μ l, 1,69 mmol, 1 equiv.) tratada previamente en DCM seco (3 ml) con trimetilaluminio 2,0 M en hexanos (850 μ l, 1,69 mmol, 1 equiv.) durante 15 min. Después de 5 h, la solución se diluyó con DCM seco (150 ml) y se inactivó con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (8,2 g, 25,4 mmol, 15 equiv.). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 h y después se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc, del 0 % al 100 %) para proporcionar **191** (659 mg, 1,09 mmol). Rendimiento del 64 %.

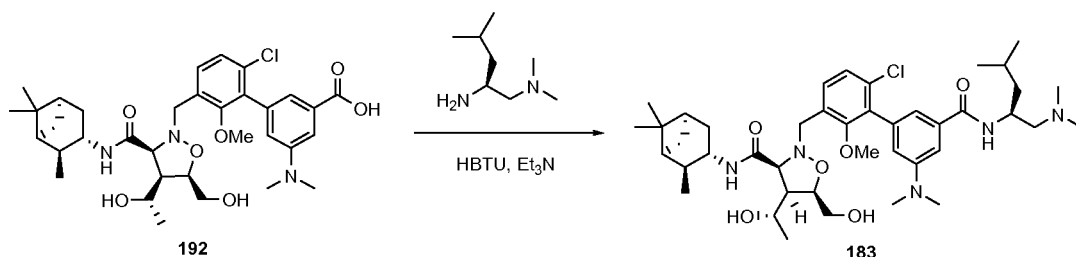
Parte I.



Un matraz que contenía yoduro **191** (659 mg, 1,09 mmol, 1 equiv.), ácido 3-amino-5-carboxifenilborónico (240 mg, 2,17 mmol, 2 equiv.), carbonato de cesio (628 mg, 3,25 mmol, 3 equiv.), acetato potásico (107 mg, 1,09 μ mol, 1 equiv.) y Pd(dppf)Cl_2 (79 mg, 109 μ mol, 0,1 equiv.) se purgó con argón y se añadió DMSO (5 ml). La reacción se calentó a 60 $^\circ\text{C}$ durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a agua (100 ml), se acidificó con HCl 6 M hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de 4, y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un aceite de color pardo.

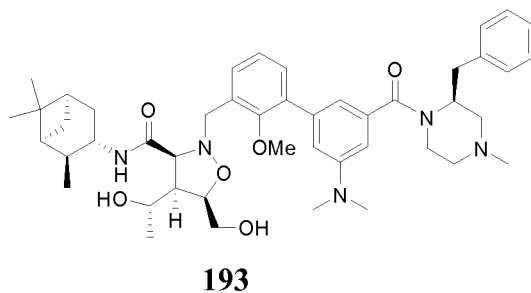
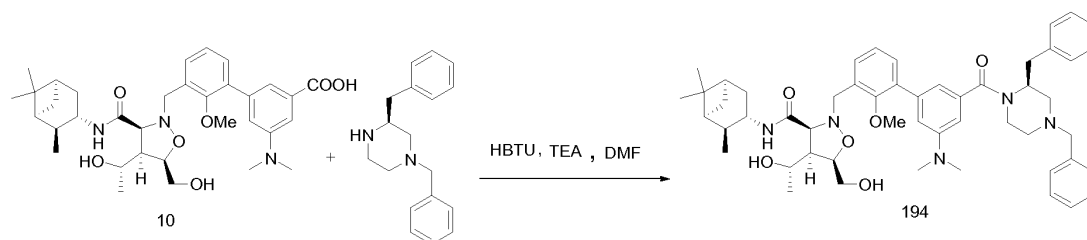
Este aceite en bruto disolvió en MeOH (10 ml) y se trató con formalina al 37 % (162 μ l, 2,17 mol, 2 equiv.) y cianoborohidruro sódico (205 mg, 3,25 mmol, 3 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 sat. (4 ml) y se repartió entre agua (50 ml) y DCM (20 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 6 M. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 20), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un aceite de color pardo que se usó sin purificación en la siguiente reacción.

Parte J.



El compuesto **192** se recogió en DCM (2 ml) y después se añadieron amina obtenida de leucina (78 mg, 543 μ mol, 0,5 equiv.), HBTU (206 mg, 543 μ mol, 0,5 equiv.) y trietilamina (151 μ l, 1086 μ mol, 1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM y 4:1:0,1 DCM/MeOH/ NH_4OH del 0 % al 100 %) y después por HPLC para proporcionar **183** (5,0 mg, 6,5 μ mol) en forma de un polvo liofilizado. Rendimiento del 0,6 % (de **191**). EM (IEN(+)) m/e 770,49 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

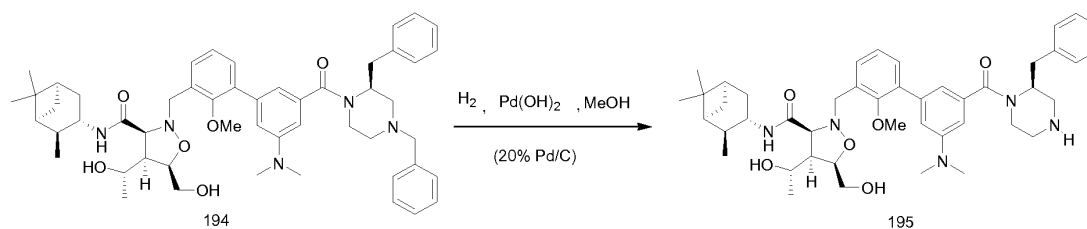
Ejemplo 75

Parte A.

5

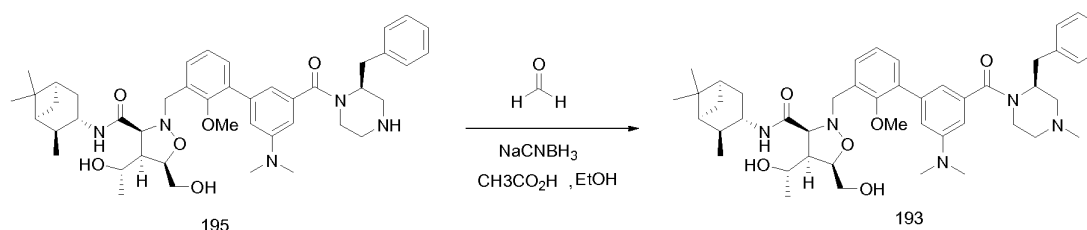
10 A una solución del derivado de ácido benzoico **10** (50 mg, 0,08 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (3 ml) se le añadió una solución 2 M de (S)-N⁴-Bencil-2-Bencilpiperazina (0,04 mg, 0,2 mmol, 2 equiv.) en THF seguido de trietilamina (10 mg, 0,1 mmol, 1,5 equiv.) y HBTU (30 mg, 0,07 mmol, 0,9 equiv.). Después de agitar durante 40 h a 23 °C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y una solución saturada de NaCl (200 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 12 con NaOH 6 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 100 mg de un aceite de color pardo. Este material se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2,5-10 %/DCM) para dar 33 mg de **194** en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento del 47 %. EM (IEN(+)) m/z 858,62 (M+H)⁺.

15

Parte B.

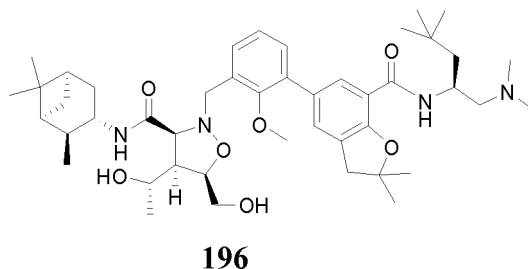
20 A una solución de (S)-N⁴-Bencil-2-Bencilpiperazina amida **194** (27 mg, 0,031 mmol, 1 equiv.) en MeOH (3 ml) en una atmósfera H₂ (globo) se le añadió 44 mg de Pd(OH)₂ (44 mg, 0,031 mmol, 1 equiv.). Después de agitar a 23 °C durante 18 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite 545 y se lavó con MeOH (2 x 50 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 195 en bruto (14,5 mg) en forma de un sólido de color pardo claro, que se usó directamente en la siguiente reacción. Rendimiento: 60 %. EM (IEN(+)) m/z 768,37 (M+H)⁺.

25

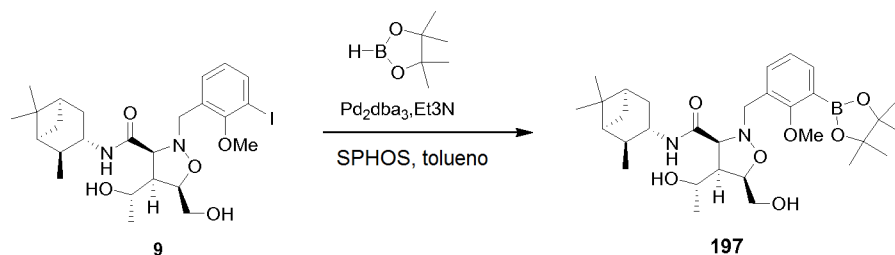
Parte C.

A una solución de 12 mg del material de partida **195** (0,02 mmol, 1 equiv.) en EtOH (1 ml) se le añadió formaldehído de una solución acuosa al 37 % (4 mg, 0,05 mmol, 3 equiv.), ácido acético (0,9 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.), y cianoborohidruro sódico (3 mg, 0,05 mmol, 3 equiv.). Después de agitar a 23 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite 545 y se concentró a sequedad para proporcionar un sólido de color naranja. El material se diluyó con una solución saturada de NaCl, agua y EtOAc. El pH de la mezcla se ajustó a 10 con NaOH 6 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC para proporcionar 4 mg del producto de (S)-N⁴-metil-2-bencilpiperazina amida **193**. Rendimiento del 33 %. EM (IEN(+)) m/z 782,58 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

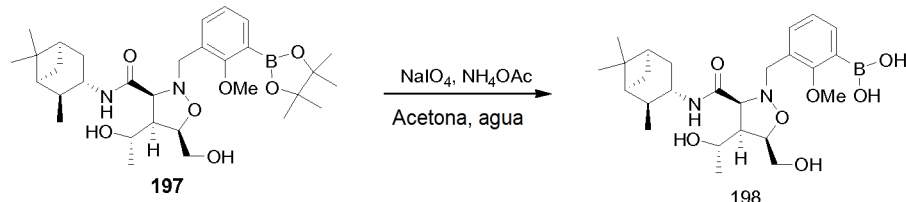


Parte A.



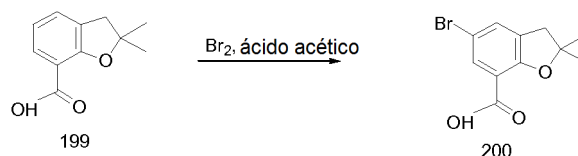
A una solución de **9** (1 g) en tolueno (10 ml) en una atmósfera de argón se le añadió dioxaborolano (1 ml), SPHOS (0,04 g), trietilamina (0,7 ml) y catalizador de Pd (0,02 g). La solución se purgó con argón y después se calentó a 80 °C durante 2 h. El análisis por CLEM mostró principalmente material de partida. Se añadieron 60 mg más de SPHOS, 30 mg de catalizador de Pd y 0,3 ml de dioxaborolano. La solución se calentó a 80 °C durante 5 h más, después se enfrió a 23 °C y se añadió metanol (10 ml). La mezcla se empujó a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano al 30 %, acetato de etilo al 50 % en hexanos) dio 1 g del producto deseado **197**.

Parte B.



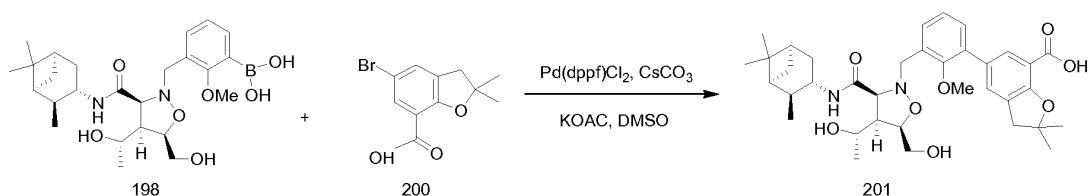
A una solución de pinacolbora **197** (1 g) en disolventes mixtos de acetona y agua (1:1, 20 ml) a la que se le añadieron peryodato sódico (2 g) y acetato amónico (0,8 g). La mezcla se dejó en agitación a 23 °C durante 12 h. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml), y se usó HCl 0,1 N (10 ml) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar **198** en forma de un sólido de color amarillo 750 mg y se usó directamente en la siguiente reacción (Parte D de este ejemplo).

Parte C.



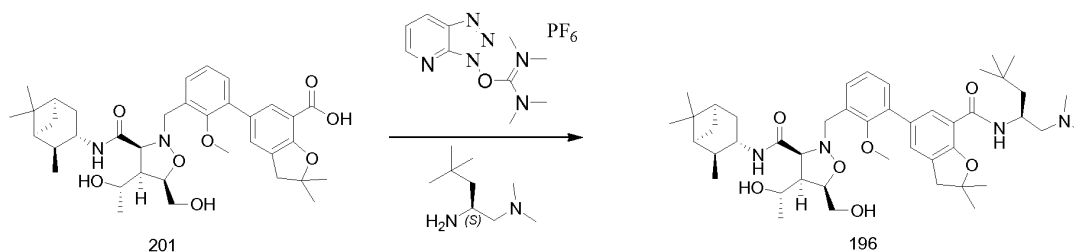
A una solución de ácido dihidro benzofuran carboxílico **199** (150 mg) en ácido acético (3 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución en ácido acético de bromo (120 µl en 1 ml de ácido acético). La mezcla se dejó en agitación a 23 °C durante 12 h. La reacción se interrumpió con una solución de sulfito sódico (2 M) hasta que el color rojo desapareció. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en 150 ml de DCM, que se lavó con sulfito sódico 2 M y salmuera, se secó y se concentró para dar 200 mg del producto en bruto **200** que se usó directamente en la siguiente reacción (Parte D de este ejemplo).

Parte D.



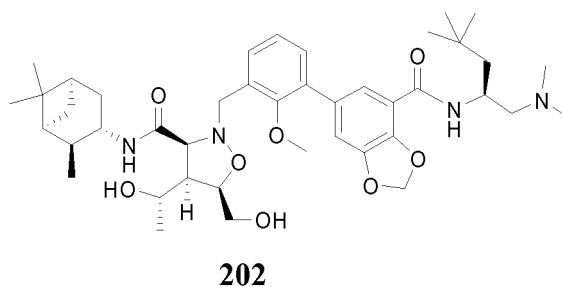
A una solución de ácido borónico **198** (100 mg) en DMSO (5 ml) a 23 °C se le añadieron bromuro de arilo **200** (85 mg), carbonato de cesio (200 mg), acetato potásico (20 mg) y un catalizador de Pd (17 mg). La mezcla se purgó con argón y se calentó a 75 °C durante 5 h. El análisis por CLEM mostró el producto deseado y la reacción se concentró. La purificación por HPLC dio 20 mg del producto deseado **201**.

Parte E.

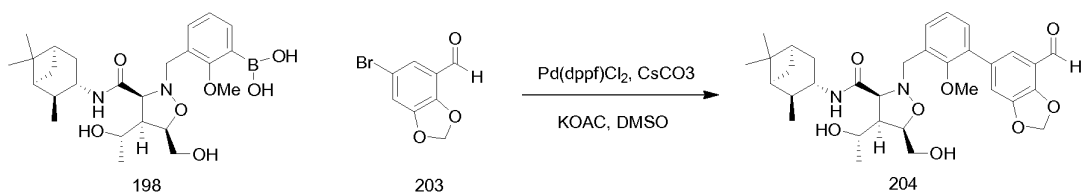


A una solución de **201** (5 mg) en DCM (1 ml) se le añadieron la amina en bruto (10 µl) y HATU (4 mg). La mezcla se dejó en agitación a 23 °C durante 2 h. La mezcla en bruto después se diluyó con metanol (800 µl) y se purificó por HPLC (básica 10-100) para dar 3,5 mg del producto deseado **196**. EM (IEN(+)) m/e 777,58 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

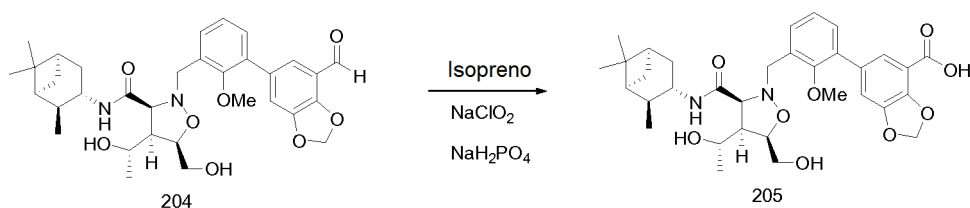


Parte A.



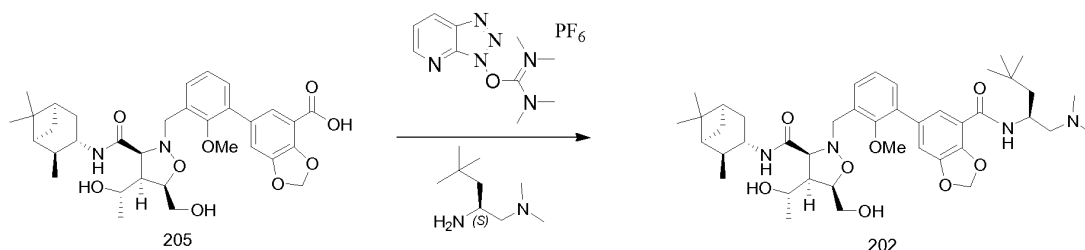
A una solución de ácido borónico **198** (50 mg) en DMSO (1,5 ml) a 23 °C se le añadieron bromuro de arilo **203** (35 mg), carbonato de cesio (100 mg), acetato potásico (10 mg) y un catalizador de Pd (9 mg). La mezcla se purgó con argón y se calentó a 75 °C durante 5 h. El análisis por CLEM mostró el producto deseado y después la reacción se concentró. La purificación por HPLC (ácida 10-100) dio como resultado 30 mg del producto deseado **204**.

Parte B.



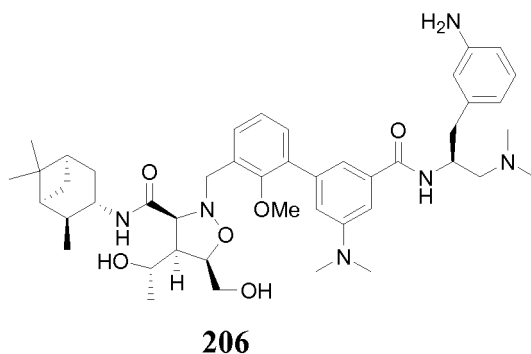
A una solución de aldehído **204** (30 mg) en THF (1 ml) se le añadieron isopreno (51 µl), tampón fosfato 2,7 M (0,15 ml), y NaClO₂ (18 mg) a 23 °C. La reacción se detuvo después de 2 h mediante la adición de agua (30 ml), la acidificación a pH 1 con HCl 6 M y la extracción con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar **205** en forma de una espuma de color blanco, y se usó sin purificación adicional en la parte C de este ejemplo.

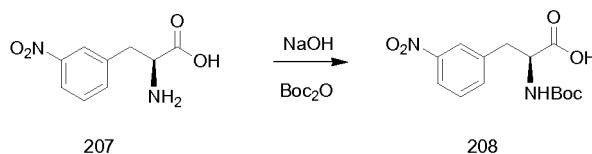
Parte C.



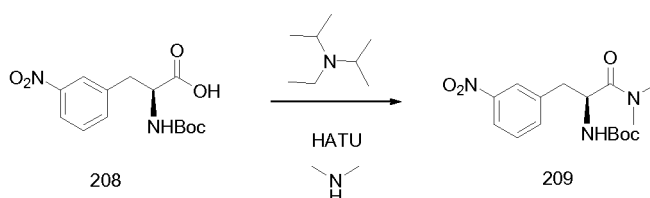
A una solución de **205** (7 mg) en DCM (0,6 ml) se le añadieron amina en bruto (10 µl), HATU (4 mg). La mezcla se dejó en agitación a 23 °C durante 2 h. La mezcla en bruto se diluyó con metanol (800 µl) y se purificó por HPLC (básica 10-100) dando 3 mg del producto deseado **202**. EM (IEN(+)) m/e 751,72 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

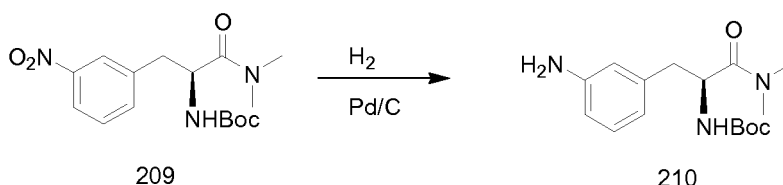


Parte A.

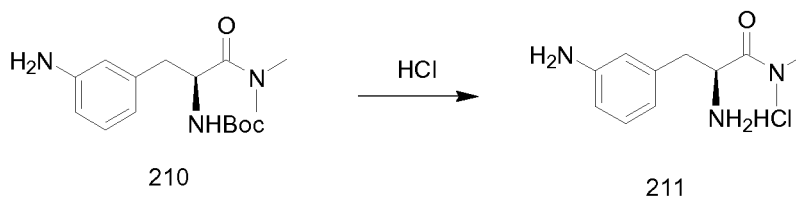
A una solución de fenilalanina **207** (0,5 g) en disolventes mixtos de dioxano (5 ml) y hidróxido sódico 1 N (5 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,7 g). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 1,5 h. Se añadió KHSO₄ (1 M) hasta que el pH de la solución fue 5. Se usó acetato de etilo (3 x 100 ml) para extraer la mezcla. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar 583 mg del producto en bruto **208** que se usó sin purificación adicional en la parte B de este ejemplo.

Parte B.

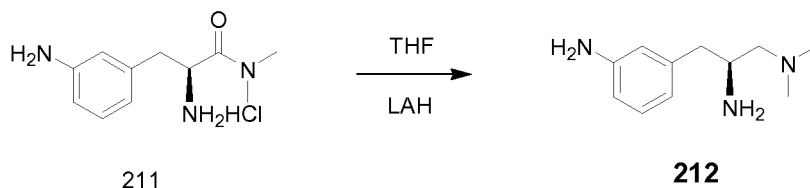
A una solución de fenilalanina Boc protegida **208** (583 mg) en DCM (10 ml) a 23 °C se le añadieron HATU (544 mg), dimetil amina (203 mg) y DIPEA (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con bicarbonato sódico sat., NH₄Cl sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y después se concentró a sequedad. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en Hexano, al 40 %, al 60 %) dio 500 mg del producto deseado **209** (66 % en dos etapas).

Parte C.

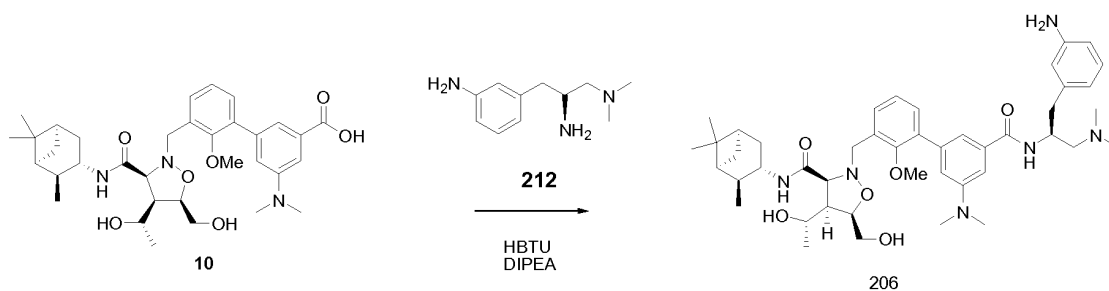
Se disolvió **209** (500 mg) en metanol (10 ml). La solución de reacción se purgó con N₂, se añadió paladio sobre carbono (10 %, 0,6 g) y se fijó un globo lleno de H₂ al matraz de reacción. La reacción se agitó a 23 °C durante 45 min y después la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite. El lecho de Celite se lavó con 2 porciones de acetato de etilo. Las soluciones orgánicas se combinaron y se concentraron para dar 450 mg de **210**.

Parte D.

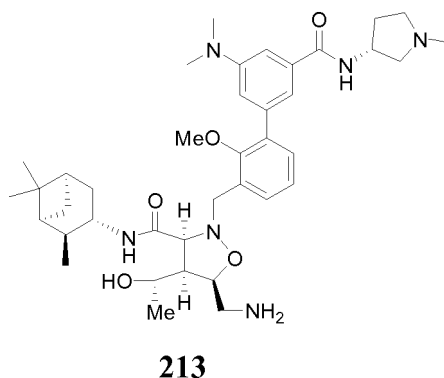
Se disolvió **210** (100 mg) en THF seco (1 ml) a 23 °C seguido de la adición de HCl (4 M, 1 ml). La mezcla se agitó a 23 °C durante 4 h y después se concentró a sequedad. Se usó acetato de etilo (2 x 5 ml) para retirar el exceso de HCl para dar 105 mg de **211** en bruto que se usó sin purificación adicional en la parte E de este ejemplo.

Parte E.

- 5 A una solución de **211** (100 mg) en THF (1,5 ml) en una atmósfera de argón a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de LAH (1 M, 1,7 ml). La mezcla resultante se calentó a 23 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua (0,2 ml), NaOH al 15 % (0,2 ml) y agua (0,6 ml). La posterior adición de 10 ml de una solución de tartrato sódico/potásico y DCM (3 x 100 ml) se usó para extraer la solución acuosa. La solución orgánica combinada se secó con MgSO₄ y se concentró para dar un producto oleoso en bruto
- 10 **212** (70 mg), que se usó sin purificación adicional en la parte F de este ejemplo.

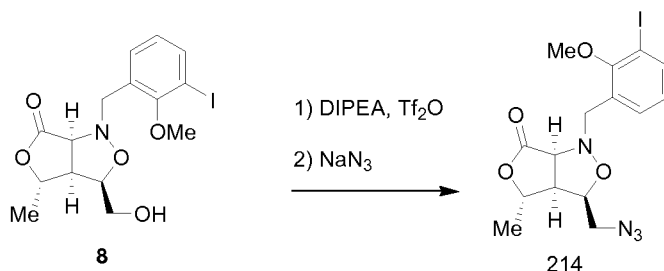
Parte F.

- 15 A una solución de **10** (14 mg) en DCM (3 ml) se le añadieron la amina en bruto **212** (13 mg), HBTU (14 mg) y DIPEA (14 µl). La mezcla se dejó en agitación a 23 °C durante 2 h momento en el que la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con bicarbonato sódico sat., NH₄Cl sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por HPLC (procedimiento ácido, 10-100) dio 2,8 mg del producto deseado **206**. EM (IEN(+)) m/e 785,61 (M+H)⁺.
- 20

Ejemplo 79

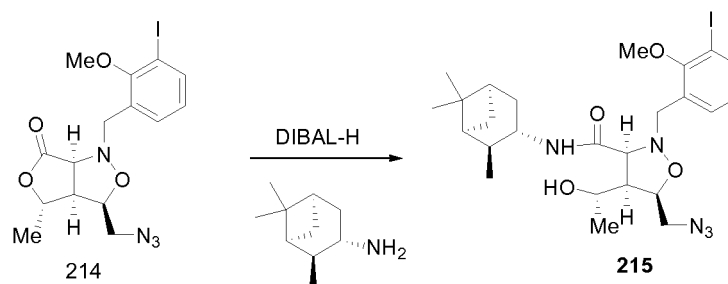
25

Parte A.



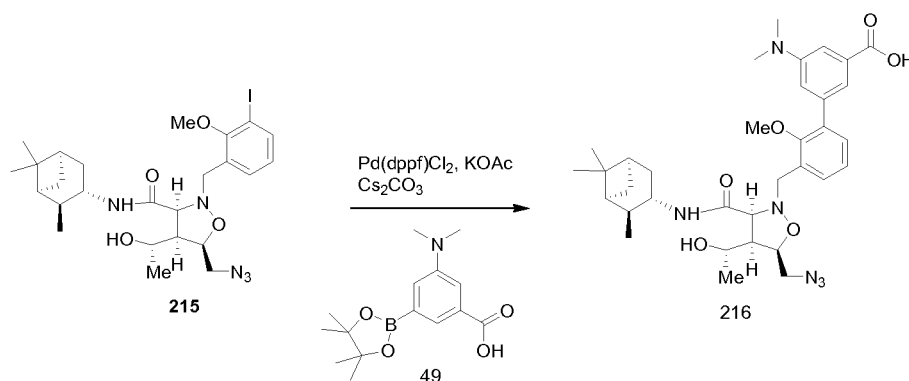
A una solución a 0 °C de la lactona **8** (1,8 g, 4,29 mmol) en DCM (42 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota anhídrido trifílico (0,867 ml, 5,15 mmol) en el transcurso de 5 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con DMF (10 ml) seguido de la adición de azida sódica (0,837 g, 12,9 mmol) en una única porción. La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar lentamente a 23 °C. Después de agitar durante 12 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua, se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gradiente (EtOAc al 30-80 %/hexanos) para proporcionar 1,7 g (89 %) de azida **214**.

Parte B.



A una solución a 0 °C de (+)-isopinocampfenilamina (5,75 ml, 34,3 mmol) en THF (60 ml) se le añadió DIBAL 2 M en tolueno (14,3 ml, 28,6 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se añadió a una solución de la lactona **214** (2,54 g, 5,72 mmol) disuelta en THF (10 ml). La mezcla de reacción combinada se agitó durante 2 h, después se vertió en un matraz Erlenmeyer que contenía una solución saturada de sales de Rochelle y EtOAc. Después de agitar durante 5 h, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gradiente (EtOAc al 30-70 %/hexanos) para proporcionar 2,79 g (82 %) de azida **215**.

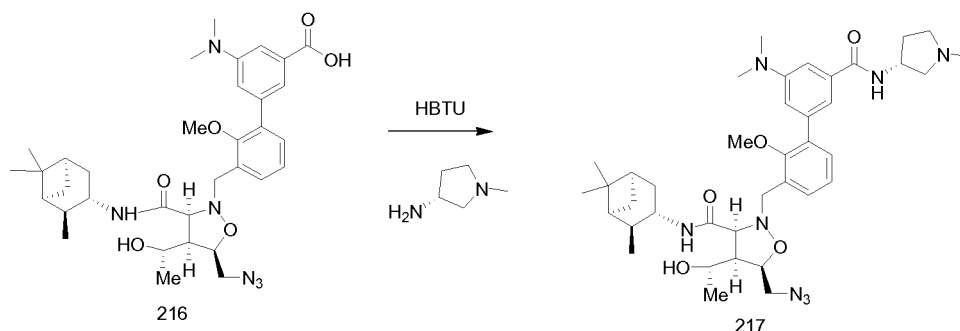
Parte C.



La isoxazolidina **215** (302 mg, 0,505 mmol), pinacol boronato **49** (368 mg, 1,26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0,101 mmol), acetato potásico (65 mg, 0,657 mmol) y carbonato de cesio (494 mg, 1,52 mmol) se disolvieron en DMSO anhidro (5 ml) y se lavaron abundantemente a presión positiva de argón. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C

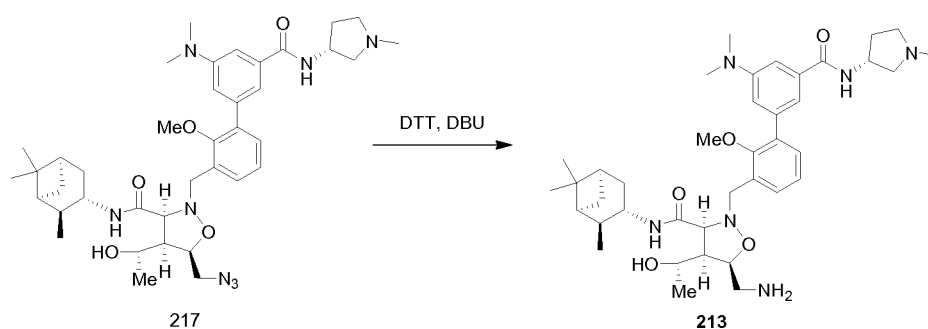
durante 2 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml) y la fase acuosa se ajustó a pH 4 con HCl 6 M. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gradiente (acetona al 10-35 %/hexanos) para proporcionar 170 mg (53 %) de ácido bifenilo **216**.

Parte D.



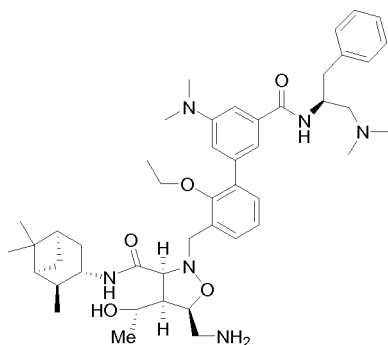
El ácido bifenilo **216** (320 mg, 0,504 mmol) y HBTU (287 mg, 0,756 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) seguido de la adición de (R)-1-metilpirrolidin-3-amina (101 mg, 1,01 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gradiente (MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar 176 mg (49 %) de azida **217**.

Parte E.

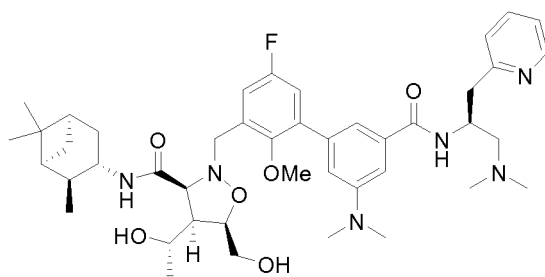
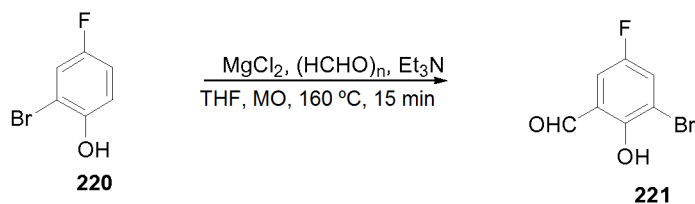


La azida **217** (13 mg, 0,018 mmol) y ditioneitol (8,7 mg, 0,054 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml) seguido de la adición de DBU (8,5 ul, 0,054 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC (Acetonitrilo/bicarbonato de amonio acuoso 40 mmol), para producir 6 mg (47 %) de amina **213**. EM ((IEN(+)) m/e 691,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

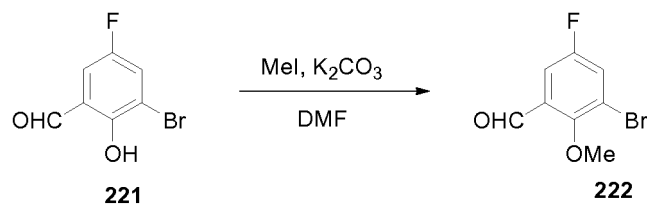
**218**Parte A.

- 5 El compuesto 218 se obtuvo usando el compuesto 21 y después del protocolo que se ha descrito en el Ejemplo 79. EM ((IEN(+)) m/e 783,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 81**219**Parte A.

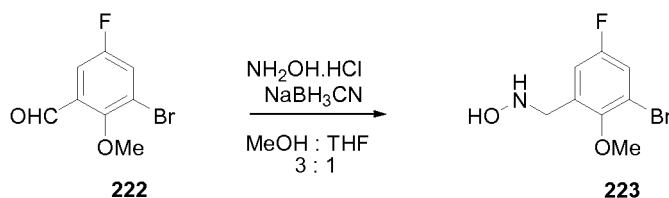
- 15 A una solución de MgCl_2 (malla 325 en polvo, 5,0 g, 52 mmol, 2 equiv.), paraformaldehído (3,0 g, 79 mmol, 3 equiv.) y Et_3N (7,0 ml, 52 mmol, 2 equiv.) en THF (60 ml) se le añadió **220** (5,0 g, 26 mmol, 1 equiv.), se calentó en el microondas a 160 °C durante 15 min. El análisis por TLC (3:2 de Hexano:DCM) mostró el consumo completo de **220**. El THF se evaporó y la mezcla de reacción se recogió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5,2 g de **221** que se usó sin purificación. Rendimiento del 93 %.

Parte B.



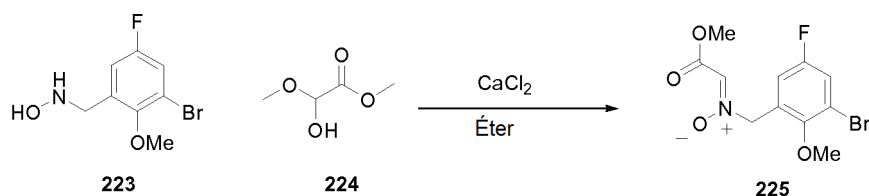
A una solución de **221** (6,0 g, 31 mmol, 1 equiv.) en DMF (38 ml) se le añadió K_2CO_3 (3,0 g, 41 mmol, 1,3 equiv.), se agitó a ta durante 10 min, dando como resultado una suspensión. Se añadió gota a gota yodometano (3,0 ml, 41 mmol, 1,3 equiv.) y se dejó en agitación a ta durante una noche. El análisis por TLC (9:1 de Hexano:EtOAc) no mostró **221** restante. La mezcla se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. El producto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **222** en forma de un aceite. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM al 50 % en hexano) para proporcionar 2,4 g de **222** en forma de un sólido de color blanco.

Parte C.



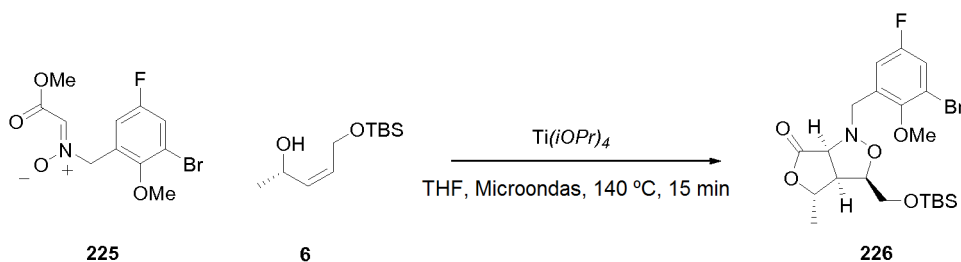
A una solución de **222** (2,5 g, 11 mmol, 1 equiv.) en MeOH-THF (3:1, 20 ml) se le añadió en una porción una solución acuosa de clorhidrato de sal hidroxilamina (0,75 g, 11 mmol, 1,2 equiv. en 4 ml de agua). El pH se ajustó a 9 con NaOH (6 N) y se agitó a ta durante 1 h, donde el análisis por TLC (2:1 Hexano:EtOAc) mostró el consumo completo de **222**. Se añadió NaBH_3CN (1,3 g, 21 mmol, 2 equiv.) con un cristal de rojo de metilo y la solución se acidificó a pH 2-3 usando HCl en MeOH (20 V/V). El pH de la solución de reacción se mantuvo a pH 3 en el transcurso de 12 h mediante la adición de pequeñas cantidades de la solución de HCl metanólica, donde se basificó a pH 9 con NaOH (2 N). La solución se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 55 % en Hexano) para proporcionar 2,7 g de **223** en forma de un sólido de color crema.

Parte D.



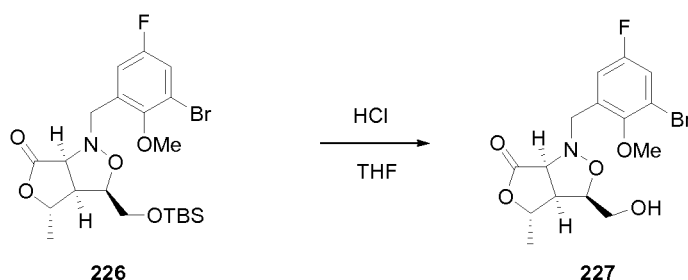
A una solución de **223** (1,8 g, 7,0 mmol, 1 equiv.) y éster de glioxilato **224** (1,0 g, 9,0 mmol 1,3 equiv.) en éter dietílico (20 ml) se le añadió CaCl_2 anhidro (1,0 g, 9,0 mmol, 1,3 equiv.), se dejó en agitación a ta durante 3 h, dando como resultado una suspensión. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite con lavado con DCM y éter. La solución de color amarillo resultante se concentró al vacío para proporcionar 2,0 g de **225** en forma de un aceite de color amarillo y se usó directamente sin purificación.

Parte E.



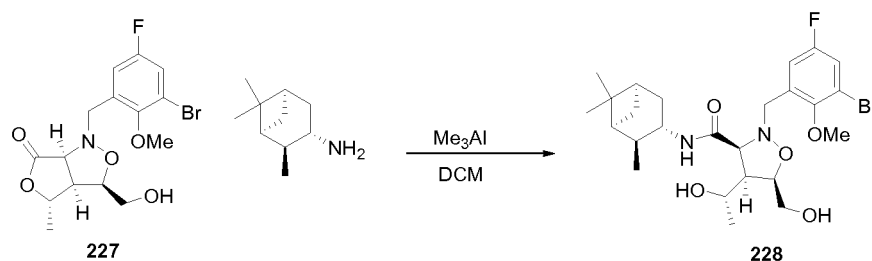
A una solución de **225** (0,497 g, 1,48 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (10 ml) se le añadieron (S,Z)-5-terc-butildimetilsiloxi)pent-3-en-2-ol **6** (0,5 ml, 1,77 mmol, 1,2 equiv.) y Ti(iOPr)_4 (0,65 ml, 2,22 mmol, 1,5 equiv.) y se calentó en el microondas a 140 °C durante 15 min. El análisis por TLC (30:1 de DCM:Et₂O) mostró el consumo de la nitrona **225** y el alcohol alílico **6**. Se añadió 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (1 ml) en EtOAc (1 ml) y la solución de color pardo oscuro se dejó en agitación a ta durante una noche. La solución de color pardo oscuro se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución de sal de Rochelle, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10 % EtOAc en Hexano) para proporcionar 0,490 g de **226** en forma de un aceite de color pardo.

Parte F.

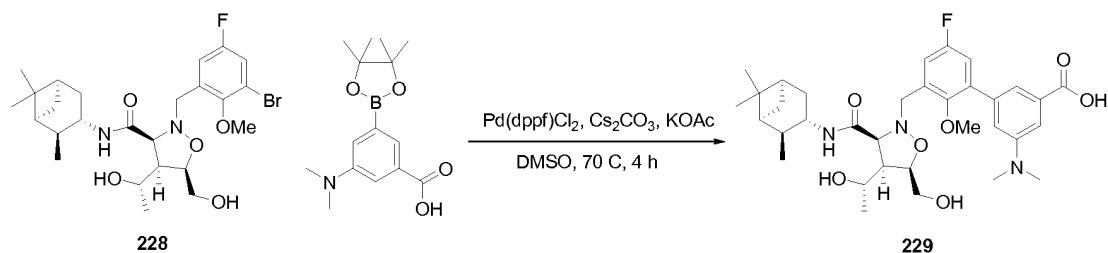


A una solución de **226** (0,40 g, 0,903 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml) se le añadió HCl 6 N concentrado (0,45 ml, 2,71 mmol, 3 equiv.) y se agitó a ta durante 2 h. El análisis por TLC (1:2 de hexano:EtOAc) de la alícuota neutralizada mostró el consumo completo de **226**. La reacción se neutralizó con NaHCO_3 , se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en Hexano) para proporcionar 0,251 g de **227** en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento del 81 %.

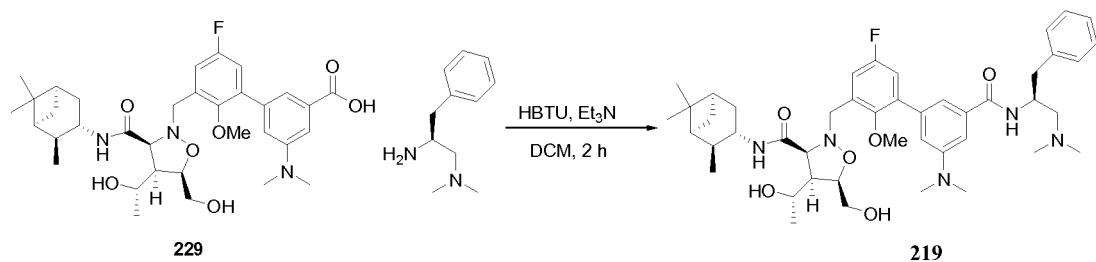
Parte G.



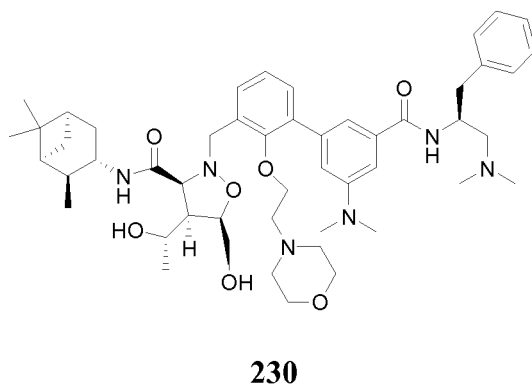
A una solución de (+/-) isocamfenilamina (0,314 g, 2,0 mmol, 2 equiv.) lavada abundantemente con Ar en DCM anhidro (5 ml), se le añadió gota a gota Me_3Al (solución 2 M en Hexano, 0,513 ml, 1,02 mmol, 2 equiv.) durante 20 min y la solución transparente resultante se agitó durante 40 min a ta. Se añadió gota a gota una solución de la lactona **227** (0,4 g, 0,1,0 mmol, 1 equiv.) en DCM (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h hasta que todo el **227** se consumió como se indica por TLC (2:1 de EtOAc:Hexano). La reacción se diluyó con DCM y se interrumpió en la adición gota a gota a una solución en agitación rápida de sal de Rochelle, y se agitó a ta durante 2 h. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en Hexano) para proporcionar 0,33 g de **228** en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento del 53 %.

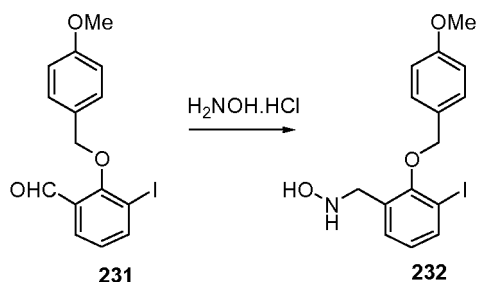
Parte H.

A una solución de isoxazolidina **228** (100 mg, 0,179 mmol, 1 equiv.) en DMSO (5 ml), lavada abundantemente con argón, se le añadieron el pinacolboronato (68 mg, 0,232 mmol, 1,3 equiv.), acetato potásico (26 mg, 0,268 mmol, 1,5 equiv.) y carbonato de cesio (175 mg, 0,526 mmol, 3 equiv.). Tras la agitación durante 10 min, se añadió en una única porción Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0,036 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 h y después se dejó enfriar a ta. Se añadieron EtOAc y salmuera y el pH se ajustó a 3-4 con HCl (2 N). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo-negro. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 4 % en DCM) para proporcionar 35 mg de **229** en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento del 30 %.

Parte I.

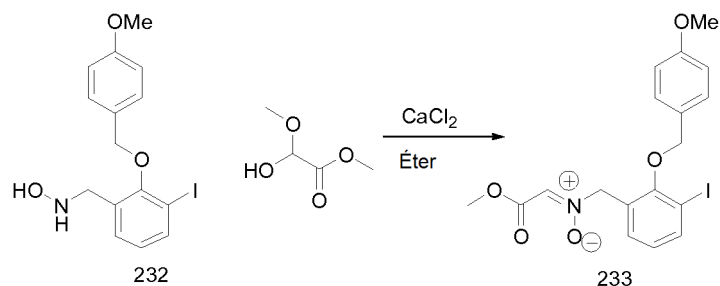
A una solución de **229** (35 mg, 0,055 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) se le añadieron Et₃N (23 ul, 0,165 mmol, 3 equiv.) y HBTU (42 mg, 0,110 mmol, 2 equiv.) y se dejó en agitación a ta durante 10 min. A esta solución se le añadió la amina (9,8 mg, 0,055 mmol, 1 equiv.) y se dejó en agitación a ta durante 2 h. La reacción se recogió en DCM, se lavó con K₂CO₃, agua y salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color pardo. El material en bruto se diluyó con MeOH (2 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH₄HCO₃ 40 mM) para proporcionar 13 mg de **219** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 20 %

Ejemplo 82Parte A



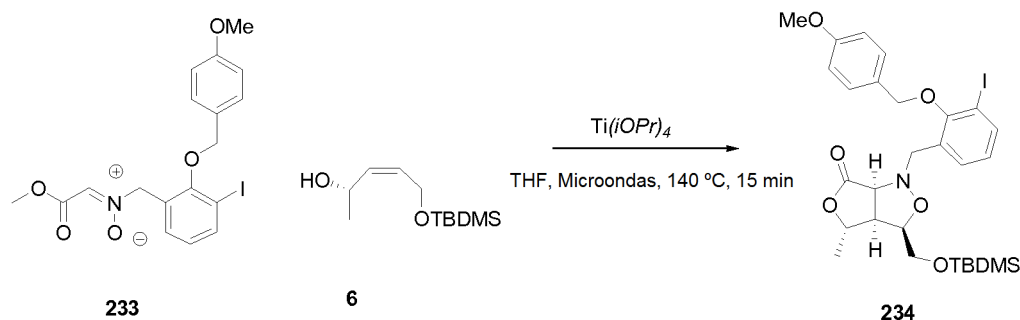
El aldehído **231** (12 g, 33 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (2,7 g, 39 mmol, 1,18 equiv.) se disolvieron en THF/MeOH (3:1, 60 ml). Se añadió agua (2 ml) y el pH se ajustó a 9 con KOH 6 N. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y después se añadió NaBH₃CN (3,1 g, 49 mmol) seguido de un cristal de naranja de metilo. El pH se ajustó a 3 y el color rojo rubí resultante se mantuvo durante la duración de la reacción mediante la adición frecuente de HCl 1 N. Después de agitar durante 2 h, se añadió otra porción de NaBH₃CN (1 g, 13 mmol, 0,4 equiv.). La solución se agitó durante 16 h, después se neutralizó a pH 7 y se diluyó con DCM. La mezcla se lavó con agua (3 x 10 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 %/hexano) para proporcionar 8 g del compuesto **232**. Rendimiento del 64 %.

Parte B

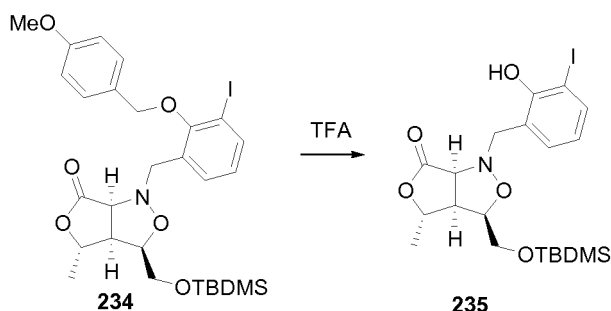


A una solución de **232** (0,486 g, 1,83 mmol, 1 equiv.) y éster de glioxilato (0,285 g, 2,37 mmol, 1,3 equiv.) en éter dietílico (10 ml) se le añadió CaCl₂ anhidro (0,263 g, 2,37 mmol, 1,3 equiv.), se dejó en agitación a ta durante 3 h, dando como resultado una suspensión. La suspensión se filtró a través de un lecho Celite con lavado con DCM y éter. La solución de color amarillo resultante se concentró al vacío para proporcionar 0,497 g de **233** en forma de un aceite de color amarillo y se usó directamente sin purificación.

Parte C



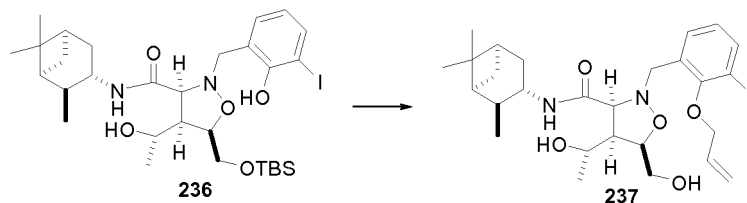
La nitrona **233** (5 g, 11 mmol, 1 equiv.), alcohol alílico **6** (2 g, 11 mmol, 1 equiv.) y Ti(iOPr)₄ (4 g, 4 ml, 13 mmol, 1,18 equiv.) se disolvieron en tolueno (40 ml) y se calentaron en un microondas a 120 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se añadió 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (4 ml) .. Después de agitar durante 2 h, se añadió EtOAc (10 ml) y la mezcla se lavó con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano al 10-30 %-EtOAc) para proporcionar 2,5 g del compuesto **234**. Rendimiento del 35 %.

Parte D

5 A una solución de PMB éter 234 (2 g, 3 mmol, 1 equiv.) en DCM (150 ml) se le añadió gota a gota TFA (3 g, 31 mmol, 10,33 equiv.) a 0 °C. La solución se agitó durante 1,5 h y se inactivó con NaHCO₃ saturado (60 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (hexano al 10-30 %-EtOAc) para proporcionar 1,2 g del compuesto **235**. Rendimiento del 74 %.

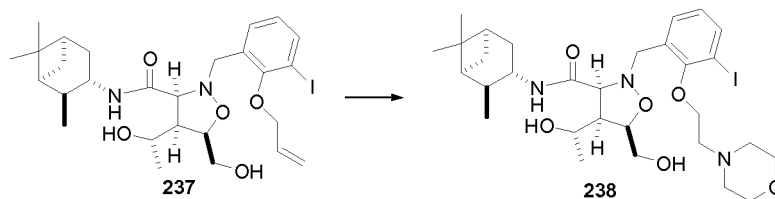
Parte E

15 A una solución de (+) isopinocampenilamina (0,6 g, 0,7 ml, 4 mmol, 2 equiv.) en DCM (10 ml) a ta se le añadió gota a gota Me₃Al (0,4 g, 3 ml, solución 2 M en tolueno, 6 mmol, 3 equiv.) durante 2,5 min. La solución se agitó a ta durante 10 min antes de la adición gota a gota de una solución de la lactona 235 (1 g, 2 mmol, 1 equiv.) en DCM (15 ml). La reacción se agitó durante 24 h, se diluyó con DCM (125 ml) y una solución saturada de sal de Rochelle (125 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h hasta que se formaron dos fases. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano al 25 %-EtOAc) para proporcionar 0,5 g del compuesto **236**. Rendimiento del 39 %.

Parte F

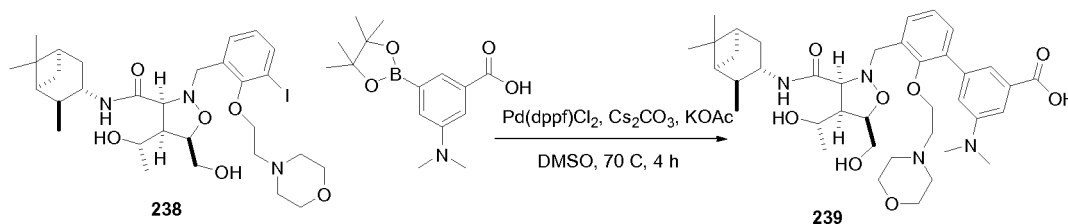
30 El fenol **236** (187 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DMF (3,5 ml) y se trató con K₂CO₃ (111 mg, 0,8 mmol, 3 equiv.), bromuro de alilo (49 mg, 0,4 mmol, 1,48 equiv.). La solución se agitó durante 2,5 h, se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x 4 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido. El sólido resultante se disolvió en THF/Et₃N (1:1, 6 ml) y se trató con una solución de HF/piridina (1 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante 1 h a ta, se inactivó con TMSOMe (25 ml) y se concentró al vacío para proporcionar un sólido que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM al 20 %-hexano) para proporcionar 0,21 g del compuesto 237 en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 67 %.

Parte G



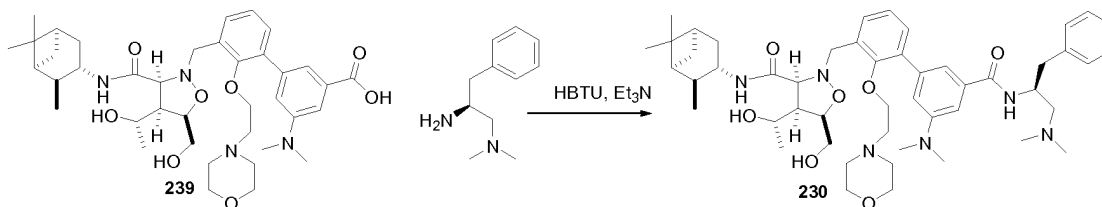
A una solución del alqueno **237** (0,14 g, 0,2 mmol, 1 equiv.) en t-BuOH (16 ml), THF (8 ml) y H₂O (2 ml) se le añadió NMO (80 mg, 0,8 mmol, 4 equiv.) seguido de la adición gota a gota de OsO₄ (0,21 g, 2,9 ml, solución al 2,5 % en 2-metil-2-propanol, 0,02 mmol, 0,1 equiv.). Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y salmuera y Na₂S₂O₃ al 10 % y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 60 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en THF/agua (10:1, 1,2 ml), se trató con ácido peryódico (80 mg, 0,4 mmol, 2 equiv.) en una única porción y se agitó durante 12 h. La solución se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El aceite resultante se suspendió en DCM (5 ml) y se trató con AcOH (10 ul), morfolina (40 mg, 0,4 mmol, 2 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (140 mg, 0,4 mmol, 2 equiv.) y se agitó durante 12 h. La solución se diluyó con NaOH 0,1 M (1 ml), NaCl saturado (1 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). El producto orgánico combinado se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH/AcOH, 99,5:0:0,5 a 97,5:2:0,5) para proporcionar 75 mg del compuesto **238**.

Parte H



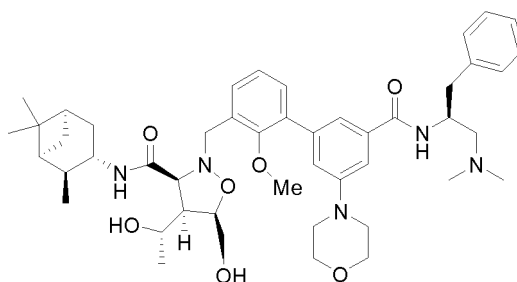
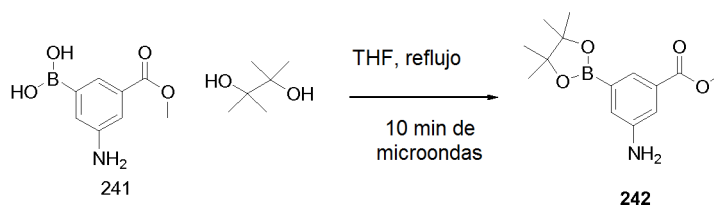
Un matraz que contenía yoduro de arilo **238** (25 mg, 0,04 mmol, 1 equiv.), pinacolboronato (17 mg, 0,06 mmol, 1,5 equiv.), KOAc (5 mg, 0,048 mmol, 1,2 equiv.), carbonato de cesio (39 mg, 0,12 mmol, 3 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ (6,5 mg, 8 mmol, 0,2 equiv.) se purgó con argón y se añadió DMSO (2 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h y después se enfrió a ta. La solución se diluyó con DCM (10 ml), agua (5 ml) y el pH se ajustó a 6,8 con HCl 0,1 N. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo oscuro. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂ al 2,5-5 %/MeOH) para proporcionar 16 mg del compuesto **239** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento del 54 %.

Parte I



A una solución de **239** (8 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.) en DMF (1,5 ml) se le añadieron HBTU (9 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.), amina (4 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.) y Et₃N (4 mg, 5 ul, 0,04 mmol, 2 equiv.). La solución se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (0,5 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH₄HCO₂ 40 mM) para producir 7 mg del compuesto **230**. Rendimiento del 67 %. EM (IEN(+)) m/z 870,1 (M+H)⁺.

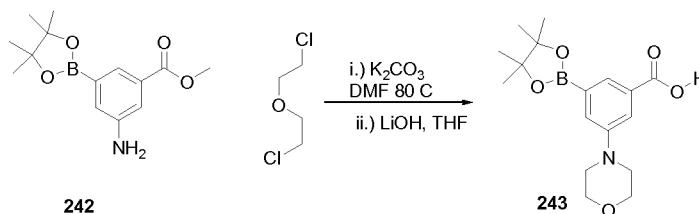
Ejemplo 83

**240**Parte A

5

Se combinaron (3-Amino-5-carboxifenil)boronato de metilo **241** (1,5 g, 8,3 mmol, 1 equiv.) y pinacol (2,9 g, 25 mmol, 3 equiv.) con THF (7 ml) y se calentaron en un microondas a 140 °C durante 10 min, la mezcla de reacción se enfrió a ta y después se concentró para dar un aceite de color naranja. El material en bruto **242** se usó sin purificación adicional.

10

Parte B

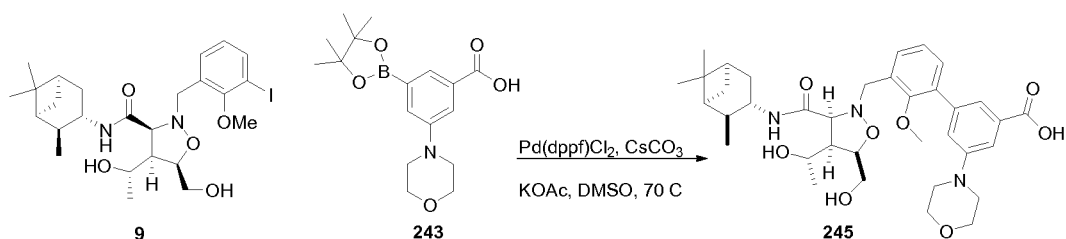
15

A una solución de anilina **242** (0,4 g, 1,9 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron bis(cloroetil)éter (0,27 g, 1,9 mmol), yoduro potásico (0,8 g, 5,7 mmol) y se calentaron a 80 °C durante 24 h. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 5 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar éster en forma de un aceite. A una solución del éster en THF (2,5 ml) se le añadió una solución de LiOH 2 N (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), agua (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. El aceite se sometió a cromatografía en columna (EtOAc al 30 % en hexano) para proporcionar **243** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 42 %

20

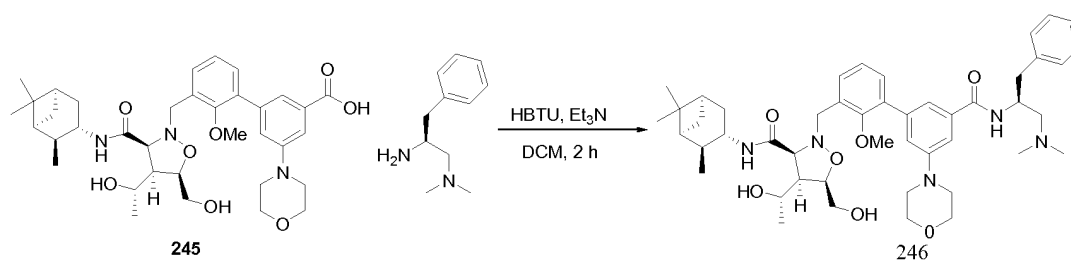
25

Parte C



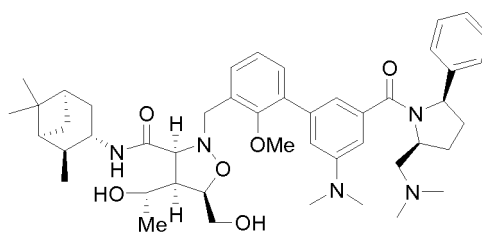
Un matraz que contenía yoduro de arilo **9** (40 mg, 0,07 mmol, 1 equiv.), pinacolboronato **243** (30 mg, 0,09 mmol, 1,5 equiv.), KOAc (6,8 mg, 0,069 mmol, 1,2 equiv.), carbonato de cesio (68 mg, 0,2 mmol, 3 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 14 μmol, 0,2 equiv.) se purgó con argón y se añadió DMSO (2 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h y después se enfrió a ta. La solución se diluyó con DCM (10 ml), agua (5 ml) y el pH se ajustó a 6,8 con HCl 0,1 N. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo oscuro. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂ al 2,5-5 %/MeOH) para proporcionar 15 mg del compuesto **245** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento del 22 %.

Parte D



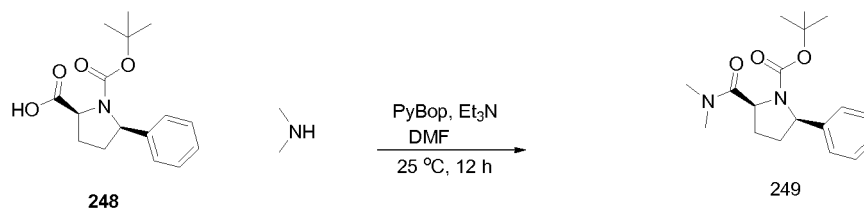
A una solución de **245** (10 mg, 0,015 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadieron Et₃N (4 μl, 0,031 mmol, 2 equiv.) y HBTU (8,7 mg, 0,023 mmol, 1,5 equiv.) y se dejó en agitación a ta durante 10 min. A esta solución se le añadió la amina (3,3 mg, 0,023 mmol, 1,5 equiv.) y se dejó en agitación a ta durante 2 h. La reacción se recogió en DCM, se lavó con K₂CO₃, agua y salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color pardo. El material en bruto se diluyó con MeOH (2 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH₄HCO₃ 40 mM) para proporcionar 4 mg de **246** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 32 % EM (IEN(+)) m/z 813,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 84



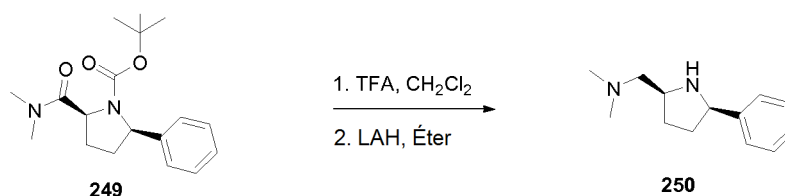
247

Parte A



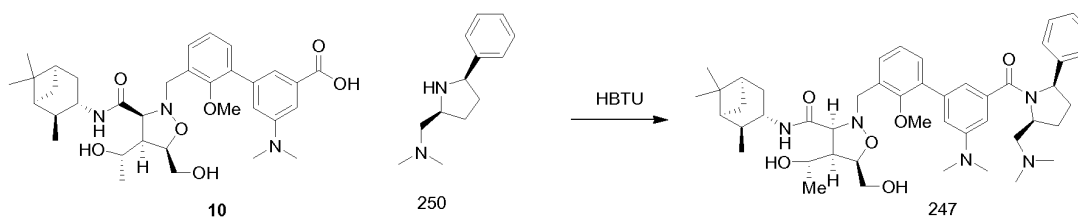
A una solución de **248** (5 g, 17 mmol, 1 equiv.) y PyBop (11,6 g, 22 mmol, 1,3) en DCM (60 ml) se le añadió dimetilamina (1,5 g, 17 ml, 34 mmol, 2 equiv.) a 0 °C. La solución se agitó durante 10 min seguido de la adición gota a gota de DIPEA (4,4 g, 5,9 ml, 34 mmol, 2 equiv.). Después de agitar durante 6 h, la solución se diluyó con NaHCO₃ sat. (40 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano al 50-100 %/EtOAc) para proporcionar **249** en forma de un aceite transparente.

Parte B



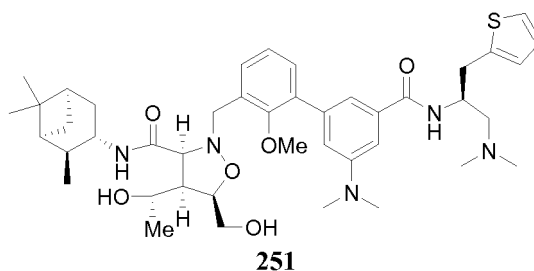
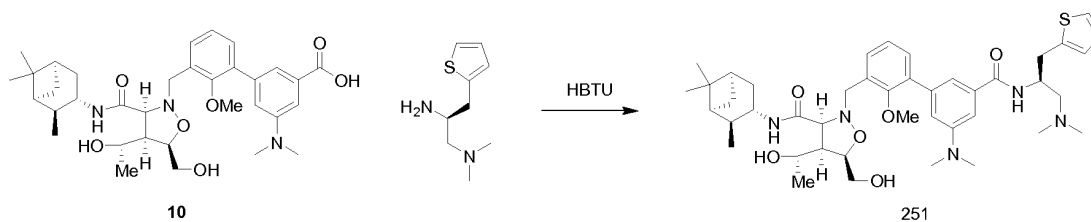
A una solución de amida **249** (4,5 g, 14 mmol, 1 equiv.) en DCM (100 ml) se le añadió TFA (10 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a ta, el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un aceite. El aceite resultante se suspendió en THF y se enfrió a 0 °C, al que se le añadió en porciones LiAlH₄ (4 g, 108 mmol, 6,8 equiv.) y se calentó a reflujo durante 12 h en una atmósfera de argón. La solución se enfrió a ta y se inactivó con agua (4 ml), se dejó en agitación durante 5 min seguido de NaOH al 15 % (4 ml) y se agitó durante 5 min más, y finalmente se añadió agua (12 ml) y la suspensión se agitó hasta que se formó el precipitado de color blanco. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar **250** en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional.

Parte C

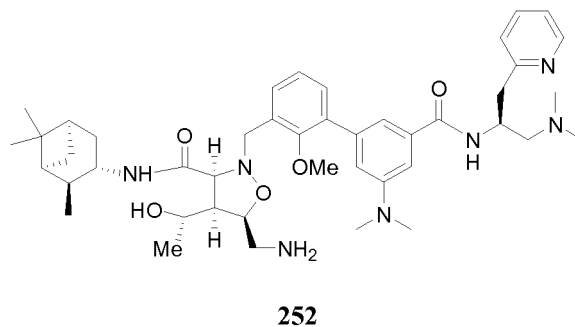
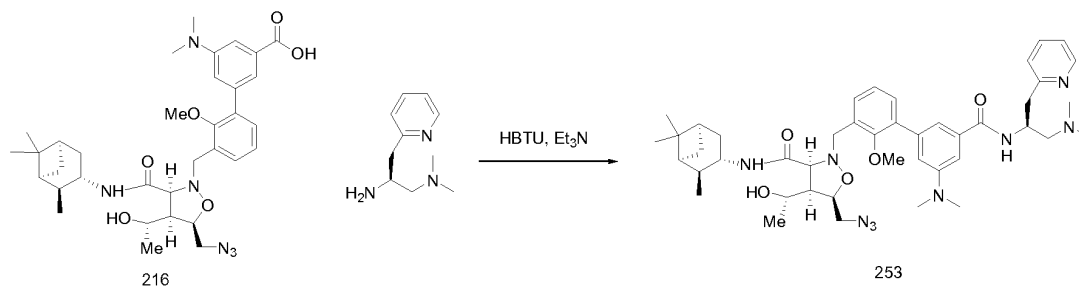


El ácido bifenilo **10** (40 mg, 0,064 mmol, 1 equiv.) y HBTU (49 mg, 0,13 mmol, 2 equiv.) se disolvieron en DMF (1 ml) seguido de la adición de N,N-dimetil-1-((2S,5R)-5-fenilpirrolidin-2-il)metanamina **250** (23 mg, 0,13 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-5 %/DCM, Et₃N al 0,1 %) para proporcionar 23 mg de bifenil amida **247**. Rendimiento del 45 %.

Ejemplo 85

Parte A

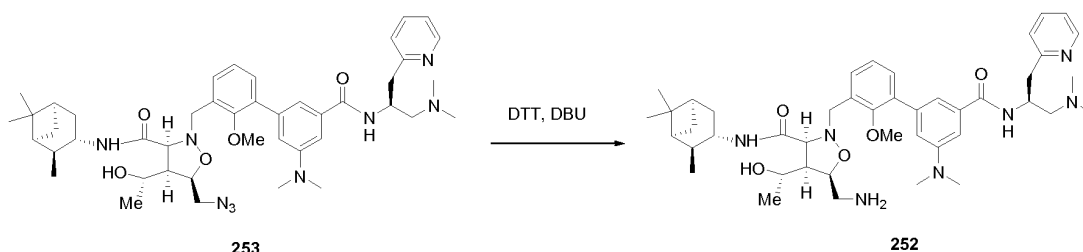
El ácido bifenilo **10** (40 mg, 0,064 mmol, 1 equiv.) y HBTU (49 mg, 0,13 mmol, 2 equiv.) se disolvieron en DMF (1 ml) seguido de la adición de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-(tiofen-2-il)propano-1,2-diamina (23 mg, 0,13 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-5 %/DCM, Et₃N al 0,1 %) para proporcionar 23 mg de bifenil amida **251**. Rendimiento del 45 %.

Ejemplo 86Parte A.

El ácido bifenilo **216** (130 mg, 0,205 mmol, 1 equiv.), Et₃N (62 ul, 0,615 mmol, 3 equiv.) y HBTU (155 mg, 0,410 mmol, 2 equiv.) se disolvieron en DCM (5 ml) seguido de la adición de amina (74 mg, 0,410 mmol, 2 equiv.). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y una solución saturada de

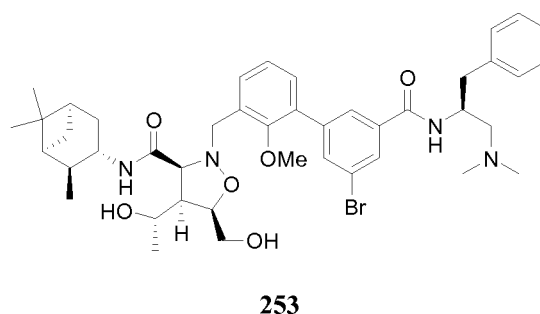
bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar 49 mg de azida **253**. Rendimiento del 30 %.

5 Parte B.

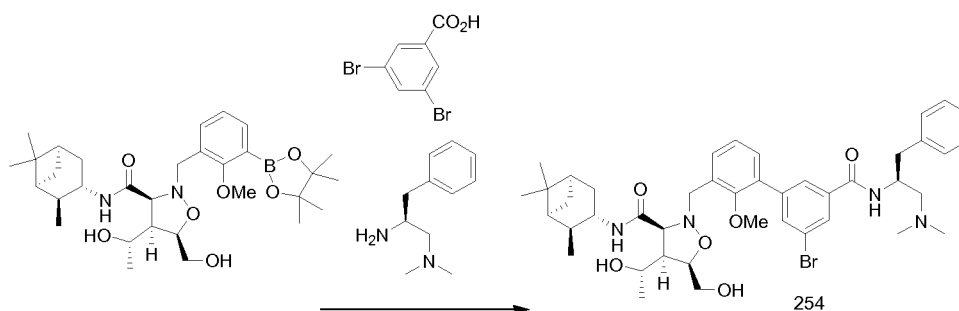


10 La azida **217** (30 mg, 0,038 mmol, 1 equiv.) y ditiotretol (17 mg, 0,113 mmol, 3 equiv.) se disolvieron en DMF (1 ml) seguido de la adición de DBU (17 μl , 0,113 mmol, 3 equiv.). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (CH_3CN /agua con NH_4HCO_3 40 mM), para producir 17 mg de amina **253**. Rendimiento del 62 %

15 **Ejemplo 87**



Parte A.

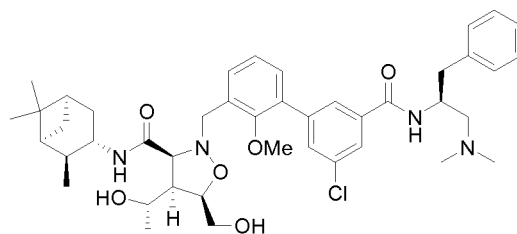


20 Un matraz que contenía boronato (20 mg, 0,035 mmol, 1 equiv.), ácido 3,4-dibromobenzoico (30 mg, 0,11 mmol, 3 equiv.), carbonato de cesio (50 mg, 1 mmol, 3 equiv.), acetato potásico (5 mg, 0,03 mmol, 1 equiv.) y Pd(dppf)Cl_2 (5 mg, 0,003 mmol, 0,1 equiv.) se purgó con argón y se añadió DMSO (1 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h y después a 45 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (30 ml) y DCM (20 ml) y se acidificó con HCl 6 M hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de 1. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo (2 x 20 ml de DCM). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un aceite de color pardo.

30 A una alícuota que contenía aprox. 50 % de este aceite en bruto (0,019 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron la amina (8 μl , 0,04 mmol, 2 equiv.), DIEA (10 μl) y HBTU (15 mg, 0,04 mmol, 2 equiv.). Cuando la reacción apareció completa por HPLC, la mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/formiato amónico 40 mM al 25 % $\rightarrow$ 80 %) para dar **254** en forma de un sólido de color blanco (4 mg, 27 %).

EM (IEN(+)) m/e 807,6 (M+H)⁺.

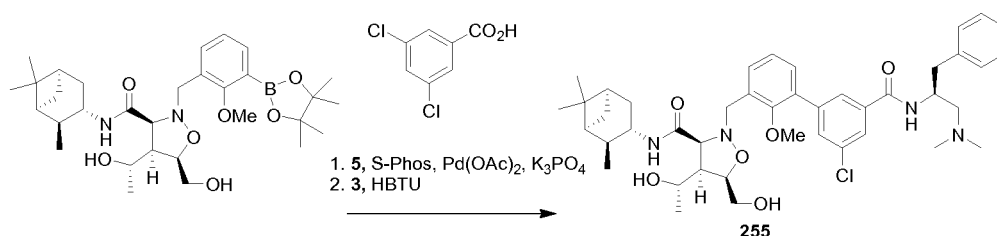
Ejemplo 88



255

5

Parte A.



255

10

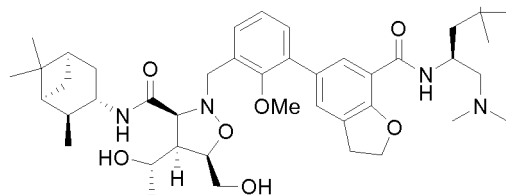
Un matraz que contenía boronato (30 mg, 0,05 mmol, 1 equiv.), ácido 3,4-diclorobenzoico (20 mg, 0,1 mmol, 2 equiv.), S-Phos (2 mg, 0,005 mmol, 0,1 equiv.), fosfato potásico (50 mg, 0,2 mmol, 4 equiv.) y una pizca de acetato de paladio se purgó con argón y se añadió THF (2 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 M y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un aceite de color pardo.

15

A una alícuota que contenía este aceite en bruto (0,05 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron (S)-N1,N1-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (30 ul, 0,15 mmol, 3 equiv.) y HBTU (30 mg, 0,08 mmol, 1,5 equiv.). Cuando la reacción pareció completa por HPLC, la mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/formiato amónico 40 mM al 25 % → 80 %) para dar 255 en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 8 %). EM (IEN(+)) m/e 761,7 (M+H)⁺.

20

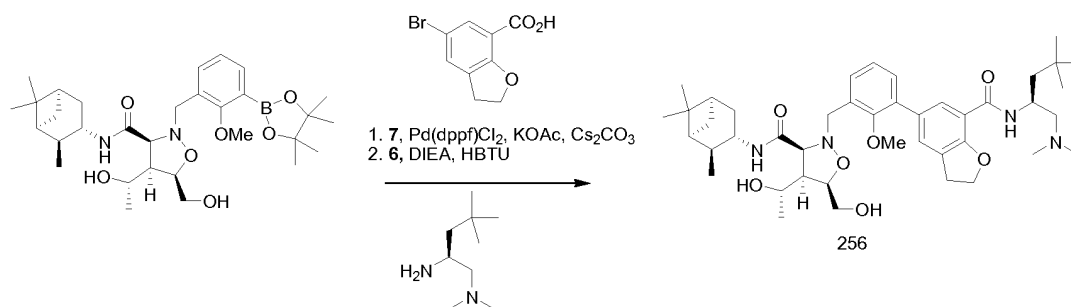
Ejemplo 89



256

25

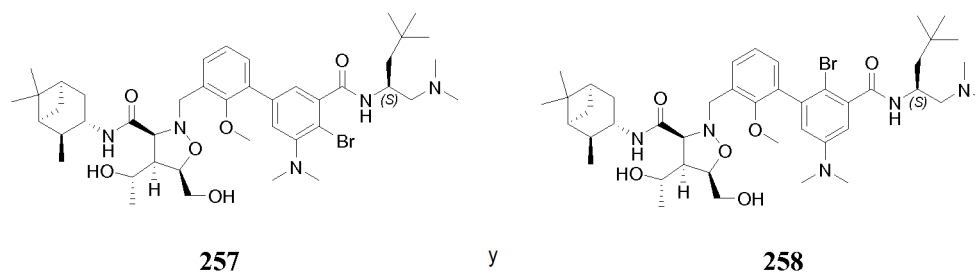
Parte A.



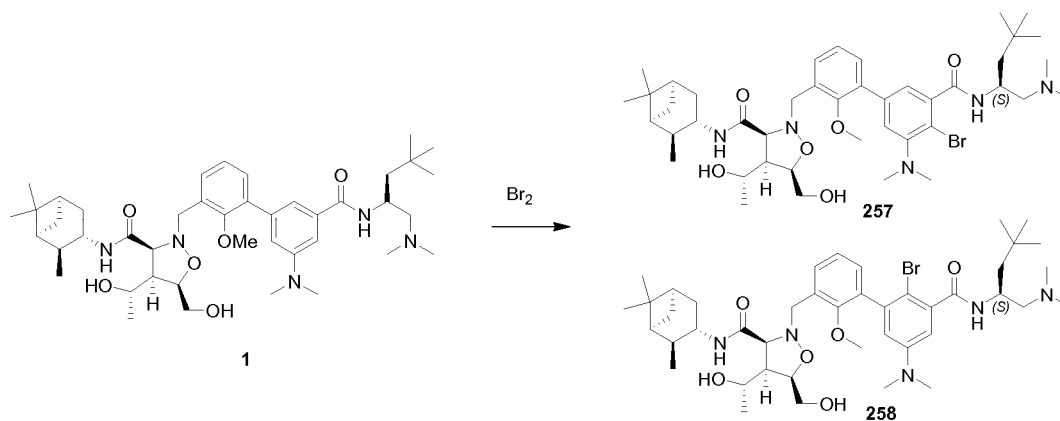
El compuesto 256 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 88. EM (IEN(+)) m/e 749,6 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 90

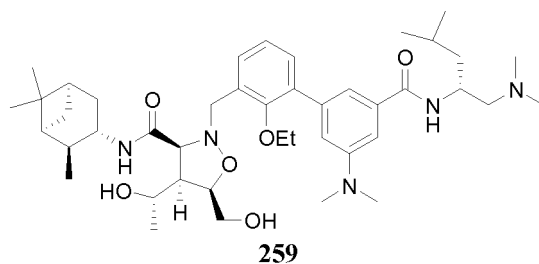
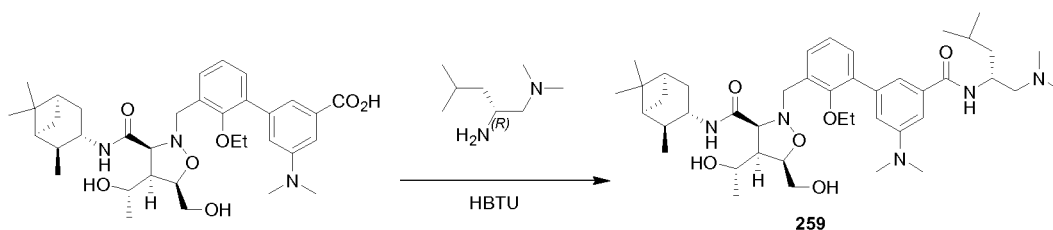


10 Parte A.



Una solución del compuesto 1 en bruto (8 mg, 0,01 mmol, 1 equiv.) en MeCN (500 ul) se trató en porciones con una solución 1:100 de bromo en MeCN hasta que el análisis por CL mostró el consumo de 1. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/formiato amónico 40 mM al 25 % → 80 %) para dar una mezcla inseparable que pareció contener por RMN aproximadamente cantidades iguales de 257 y 258, en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 30 %). EM (IEN(+)) m/e 830,6 (M+H)⁺.

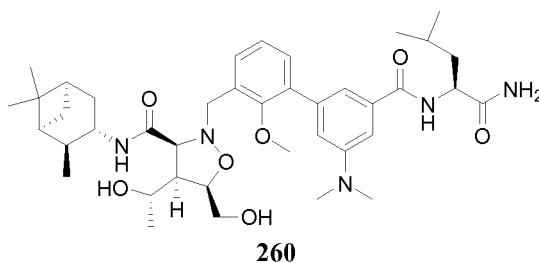
20 **Ejemplo 91**

Parte A.

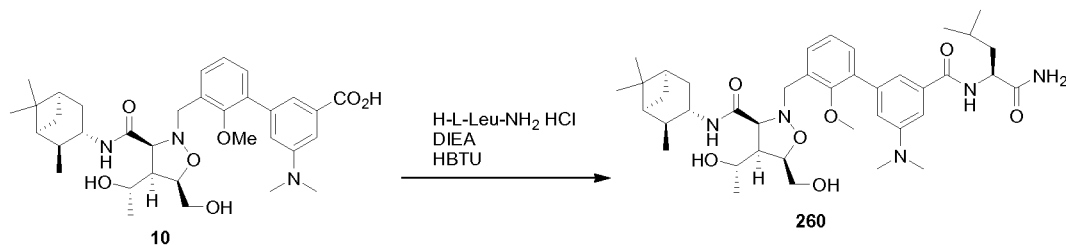
5

A una alícuota del ácido en bruto (ejemplo 3 parte G) (0,024 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron amina (11 μ l, 0,05 mmol, 2 equiv.) y HBTU (30 mg, 0,08 mmol, 3 equiv.). Cuando la reacción pareció completa por HPLC, la mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/formiato amónico 40 mM al 25 % $\rightarrow$ 80 %) para dar **259** en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 17 %). EM (IEN(+)) m/e 750,6 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 92

15

Parte A.

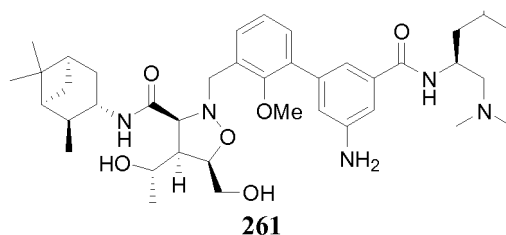
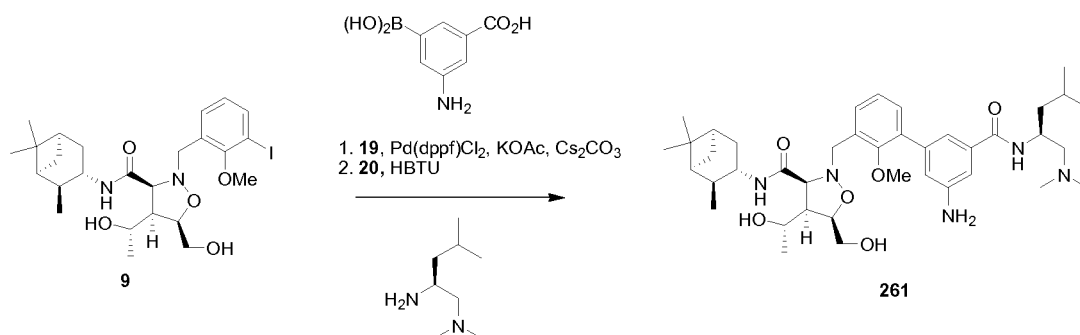
10

Al ácido 10 (10 mg, 0,016 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (10 μ l), H-L-Leu-NH₂HCl (8 mg, 0,05 mmol, 3 equiv.) y HBTU (20 mg, 0,05 mmol, 3 equiv.). Cuando la reacción pareció completa por HPLC, la mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/formiato amónico 40 mM al 25 % $\rightarrow$ 80 %) para dar **260** en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 25 %). EM (IEN(+)) m/e 722,6 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 93

25

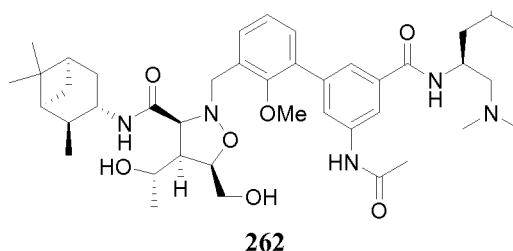
Parte A.

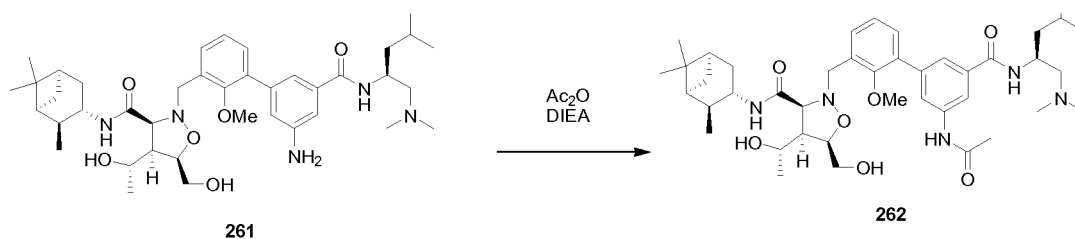
5

Un matraz que contenía yoduro 9 (200 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.), boronato (126 mg, 0,7 mmol, 2 equiv.), carbonato de cesio (340 mg, 1 mmol, 3 equiv.), acetato potásico (35 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,035 mmol, 0,1 equiv.) se purgó con argón y se añadió DMSO (11 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h, después se añadió más cantidad de Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,035 mmol, 0,1 equiv.) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con bromuro de tetrabutilamonio (230 mg) y se extrajo en agua (30 ml) 3 x 30 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un aceite de color pardo.

A una alícuota que contenía aprox. 50 % de este aceite en bruto (0,017 mmol, 1 equiv.) en DMF (5 ml) se le añadieron amina (25 mg, 0,017 mmol, 1 equiv.) y HBTU (200 mg, 0,5 mmol, 3 equiv.). Cuando la reacción pareció completa por HPLC, la mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/formiato amónico 40 mM al 25 % → 80 %) para dar **261** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN(+)) m/e 708,5 (M+H)⁺.

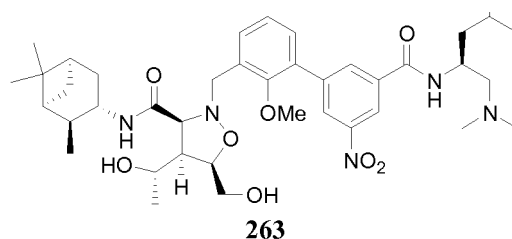
20

Ejemplo 9425 Parte A.

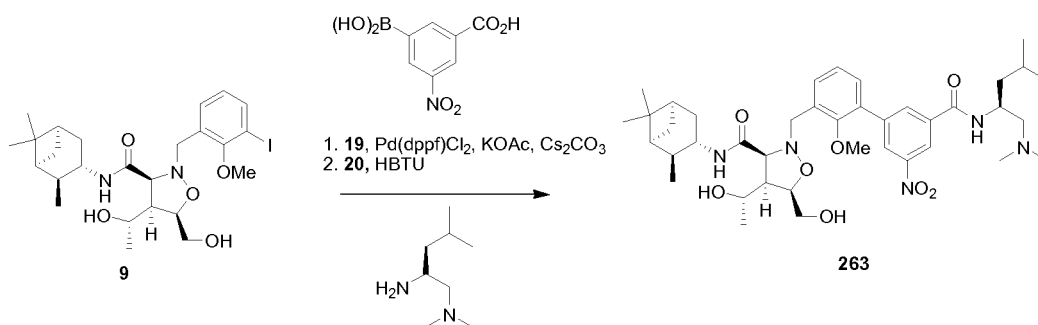


Un matraz que contenía amina 261 (12 mg, 0,017 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) y MeOH (100 μ l) se le añadieron DIEA (10 μ l, 0,05 mmol, 3 equiv.) y anhídrido acético (5 μ l, 0,05 mmol, 3 equiv.). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 acuoso y se extrajo (3 x 5 ml de DCM). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 262 en forma de un sólido de color parduzco (3 mg 22 %). EM (IEN(+)) m/e 750,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

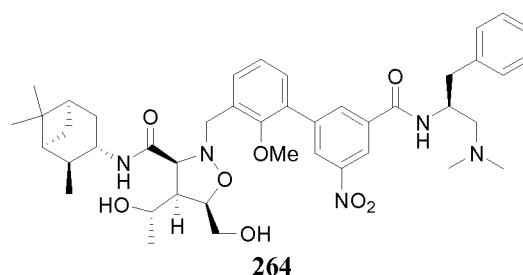


Parte A.



El compuesto 263 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 88 usando (R)-N¹,N1,4-trimetilpentano-1,2-diamina en lugar de (S)-N¹,N¹-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 9 mg (53 %). EM (IEN(+)) m/e 738,5 (M+H)⁺.

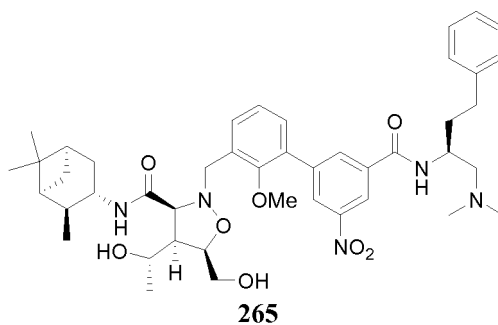
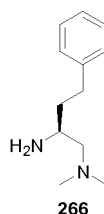
Ejemplo 96



Parte A.

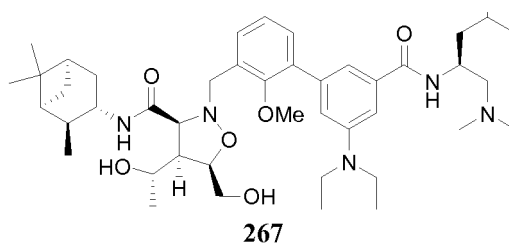
El compuesto 264 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 88, usando (S)-N1,N1-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina. Rendimiento del 3 mg (16 %). EM (IEN(+)) m/e 772,5 (M+H)⁺.

5

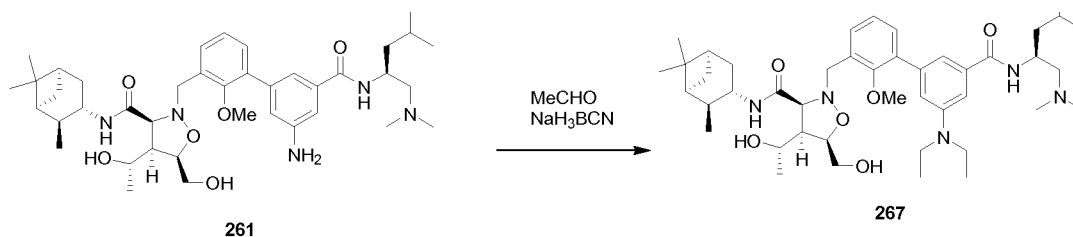
Ejemplo 9710 Parte A.

El compuesto 265 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 88, usando amina 266 en lugar de (S)-N1,N1-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina y el ácido del intermedio que se ha descrito en el Ejemplo 95 parte A. Rendimiento de 3 mg (16 %). EM (IEN(+)) m/e 786,5 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 98

20

Parte A.

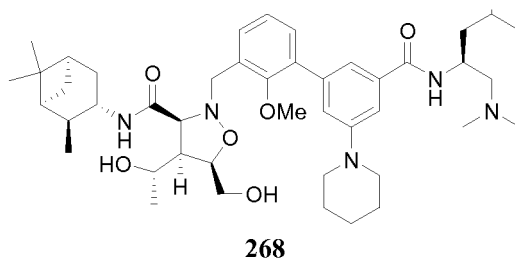
Una alícuota de 261 en bruto (0,03 mmol, 1 equiv.) en MeOH (1 ml) se trató con acetaldehído (20 ul, 0,3 mmol, 10 equiv.) y cianoborohidruro sódico (8 mg, 0,12 mmol, 4 equiv.). Se añadió ácido acético (5 ul) y la solución se agitó durante una noche a 50 °C. Cuando la reacción pareció completa por HPLC, la mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y

25

se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/formiato amónico 40 mM al 25 % → 80 %) para dar **267** en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 15 %). EM (IEN(+)) m/e 764,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

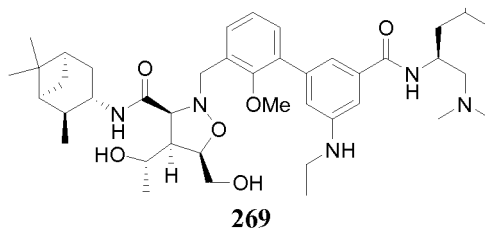
5



Parte A.

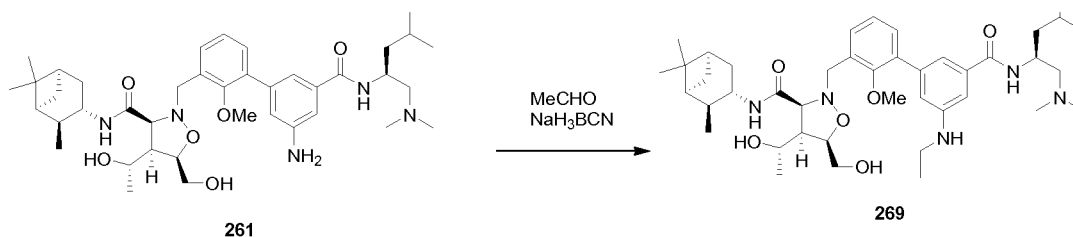
- 10 El compuesto 268 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 98, usando glutaraldehído en lugar de acetaldehído. Rendimiento del 3 mg (14 %). EM (IEN(+)) m/e 776,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 100



15

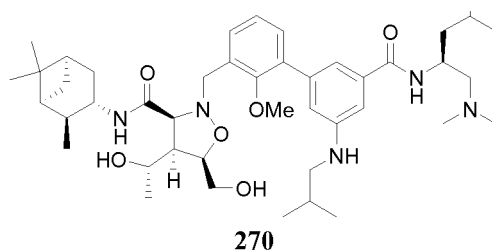
Parte A.



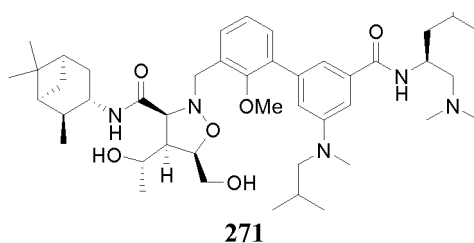
- 20 Una alícuota de 261 en bruto (0,03 mmol, 1 equiv.) en MeOH (1 ml) se trató con acetaldehído (10 ul, 0,15 mmol, 5 equiv.) y cianoborohidruro sódico (6 mg, 0,09 mmol, 3 equiv.). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/formiato amónico 40 mM al 25 % → 80 %) para dar **269** en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 14 %). EM (IEN(+)) m/e 736,6 (M+H)⁺.

25

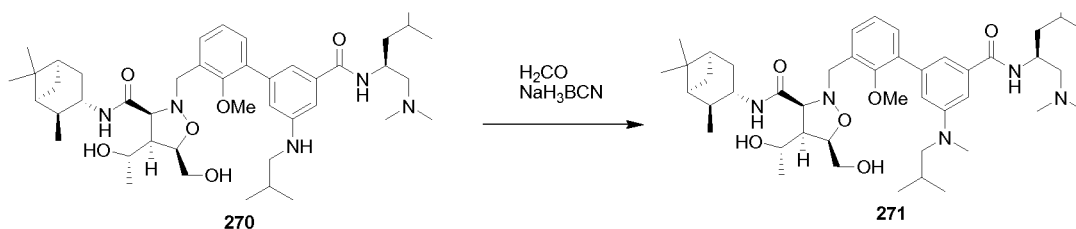
Ejemplo 101

Parte A.

- 5 El compuesto 270 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 94, usando isobutiraldehído en lugar de acetaldehído. Rendimiento del 3 mg (14 %). EM (IEN(+)) m/e 764,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 102

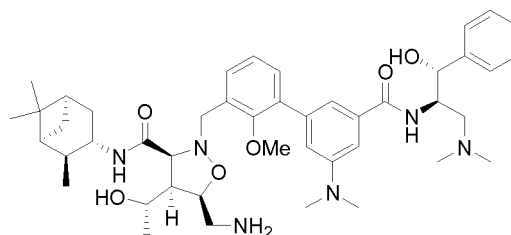
10

Parte A.

15

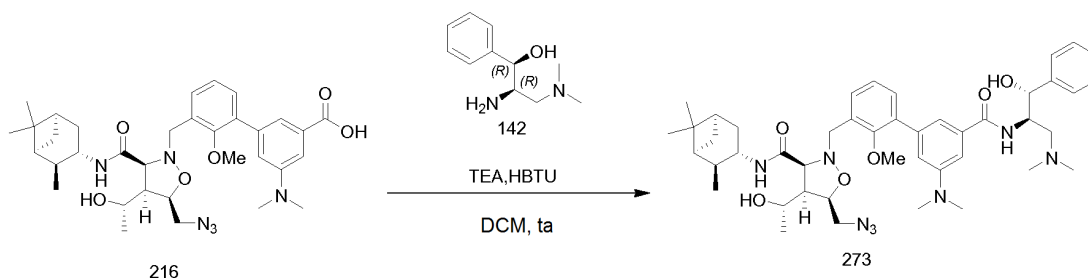
La mezcla de reacción en bruto de la producción de 270 (0,03 mmol, 1 equiv.) se destiló de todos los volátiles al vacío y se recogió en MeOH (1 ml). Se añadieron ácido acético (5 ul), formalina al 37 % (10 ul) y cianoborohidruro sódico (4 mg, 0,8 mmol, 3 equiv.). Después de 4 h, la mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/formiato amónico 40 mM al 25 % → 80 %) para dar 271 en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 14 %). EM (IEN(+)) m/e 778,7 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 103

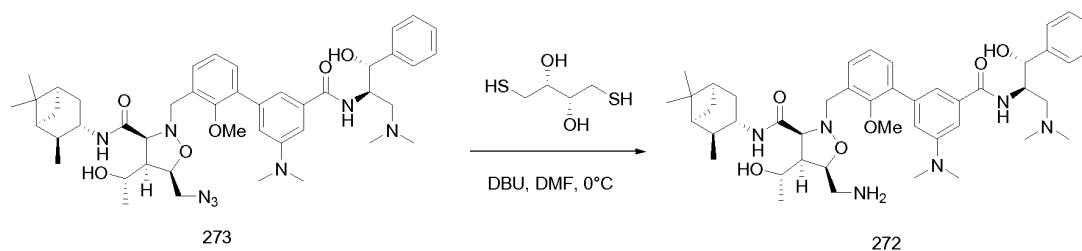
25

Parte A.



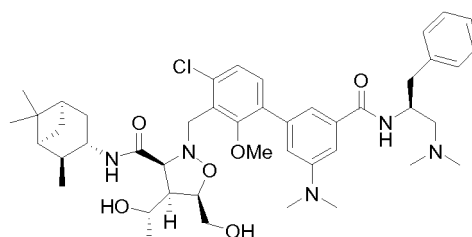
A una solución de **216** (45,4 mg, 0,07 mmol, 1 equiv.) en DCM (5 ml) se le añadieron TEA (30 μ l, 0,22 mmol, 3 equiv.) y HBTU (54,2 mg, 0,14 mmol, 2 equiv.). La solución se agitó a ta durante 10 min. Después, se añadió diamina 142 (28,7 mg, 0,11 mmol, 1,5 equiv.). Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con una solución saturada de carbonato potásico (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 80 %/DCM con trietilamina al 1 %-MeOH al 5 %/DCM con trietilamina al 1 %) para dar 40 mg de **273**. Rendimiento del 69 %. EM (IEN(+)) m/z 811,28 M^+ .

Parte B.

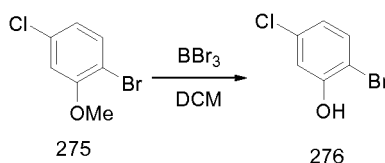


A una solución de **273** (40 mg, 0,05 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml) a 0 °C se le añadieron ditioetanol (22,8 mg, 0,15 mmol, 3 equiv.) y DBU (22,3 μ l, 0,15 mmol, 3 equiv.). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción en bruto se mantuvo a 0 °C y se purificó por HPLC para dar 16 mg de **272**. Rendimiento del 41 %. EM (IEN(+)) m/z 785,33 M^+ .

Ejemplo 104



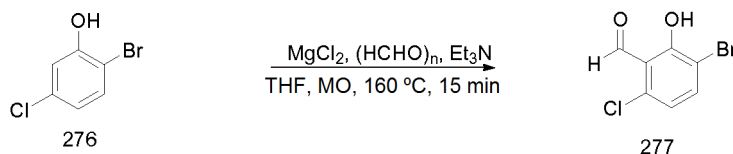
Parte A.



A una solución de 1-bromo-5-cloro-2 metoxifenilo **275** (2,5 g, 11 mmol, 1 equiv.) en DCM (100 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (solución 1 M en DCM, 38,5 mmol, 3,5 equiv.) durante 20 min a -40 °C. La solución se calentó a ta y se agitó durante 12 h. El análisis por TLC (3:2 de Hexano:DCM) mostró el consumo completo de **275**. La solución se

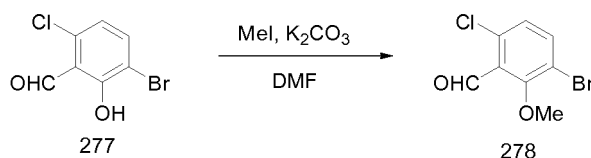
inactivó con NaHCO_3 y se agitó hasta que aparecieron dos fases. El producto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 0,80 g de **276** en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación. Rendimiento del 32 %

5 Parte B.



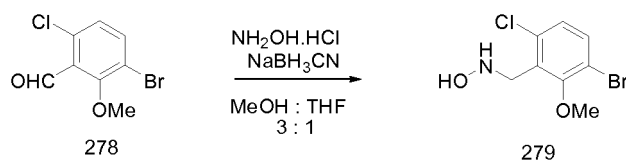
10 A una solución de MgCl_2 (malla 325 en polvo, 0,734 g, 7,71 mmol, 2 equiv.), paraformaldehído (0,347 g, 11,57 mmol, 3 equiv.) y Et_3N (1,08 ml, 7,71 mmol, 2 equiv.) en THF (20 ml) se le añadió **276** (0,800 g, 3,68 mmol, 1 equiv.) y se calentó en el microondas a 160 °C durante 15 min. El análisis por TLC (3:2 Hexano:DCM) mostró el consumo completo de 3. El THF se evaporó y la mezcla de reacción se recogió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 0,52 g de **277** que se usó sin purificación. Rendimiento del 47 %

15 Parte C.



20 A una solución de **277** (0,518 g, 2,2 mmol, 1 equiv.) en DMF (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,456 g, 3,3 mmol, 1,5 equiv.), se agitó a ta durante 10 min, dando como resultado una suspensión. Se añadió gota a gota yodometano (0,206 ml, 3,3 mmol, 1,5 equiv.) y se dejó en agitación a ta durante una noche. El análisis por TLC (9:1 de Hexano:EtOAc) no mostró **277** restante. La mezcla se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. El producto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 0,505 g de **278** en forma de un aceite de color naranja que se usó sin purificación. Rendimiento del 92 %

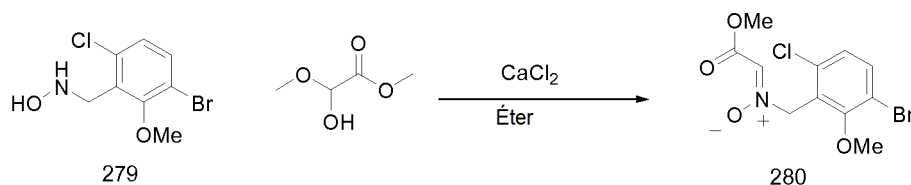
25 Parte D.



30 A una solución de **278** (0,505 g, 2,02 mmol, 1 equiv.) en MeOH-THF (3:1, 5 ml) se le añadió en una porción una solución acuosa de hidroxilamina (0,169 g, 2,43 mmol, 1,2 equiv. en 2,5 ml de agua). El pH se ajustó a 9 con NaOH (6N), y se agitó a ta durante 1 h, donde el análisis por TLC (2:1 de Hexano:EtOAc) mostró el consumo completo de **278**. Se añadió NaBH_3CN (0,254 g, 2,43 mmol, 2 equiv.) con una mota de rojo de metilo y la solución se acidificó a pH 2-3 usando HCl en MeOH (20 V/V). El pH de la solución de reacción se mantuvo a pH 3 en el transcurso de 12 h

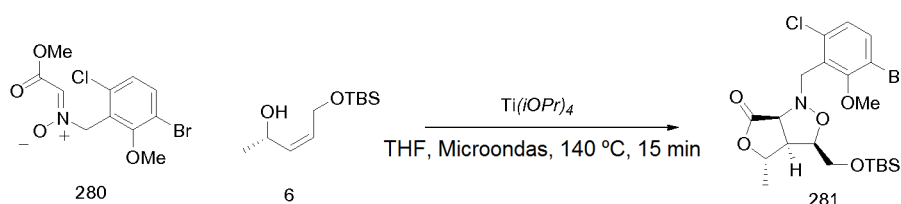
35 mediante la adición de pequeñas cantidades de la solución HCl metanólica, donde se basificó a pH 9 con NaOH (2 N). La solución se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 55 % en Hexano) para proporcionar 0,486 g de **279** en forma de un sólido de color crema. Rendimiento del 90 %.

40 Parte E.



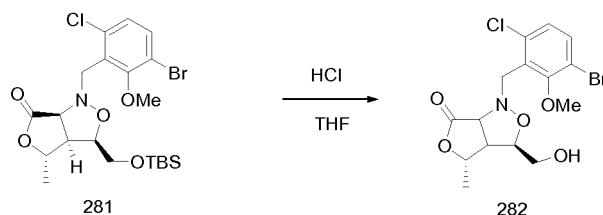
A una solución de **279** (0,486 g, 1,83 mmol, 1 equiv.) y éster de glioxilato (0,285 g, 2,37 mmol 1,3 equiv.) en éter dietílico (10 ml) se le añadió CaCl_2 anhidro (0,263 g, 2,37 mmol, 1,3 equiv.), se dejó en agitación a ta durante 3 h, dando como resultado una suspensión. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite con lavado con DCM y éter. La solución de color amarillo resultante se concentró al vacío para proporcionar 0,497 g de **280** en forma de un aceite de color amarillo y se usó directamente sin purificación. EM (IEN(+)) m/z 337,8 (M+H)⁺ Rendimiento del 81 %.

Parte F.



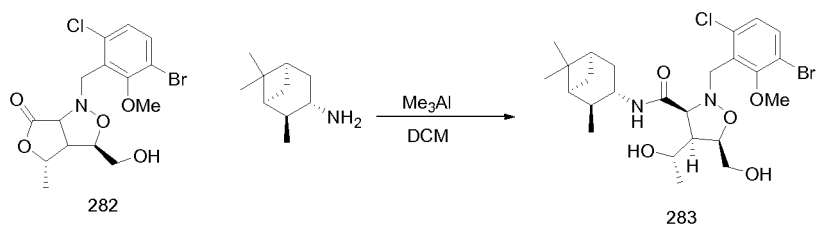
A una solución de **280** (0,497 g, 1,48 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (10 ml) se le añadieron (S,Z)-5-terc-butildimetilsiloxi)pent-3-en-2-ol 6 (0,5 ml, 1,77 mmol, 1,2 equiv.) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0,65 ml, 2,22 mmol, 1,5 equiv.) y se calentó en el microondas a 140 °C durante 15 min. El análisis por TLC (30:1 de DCM:Et₂O) mostró el consumo de la nitrona **280** y el alcohol alílico 6. Se añadió 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (1 ml) en EtOAc (1 ml) y la solución de color pardo oscuro se dejó en agitación a ta durante una noche. La solución de color pardo oscuro se diluyó con EtOAc, se inactivó con una solución de sal de Rochelle, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10 % en Hexano) para proporcionar 0,490 g de **281** en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN(+)) m/z 521,9 (M+H)⁺ Rendimiento del 64 %

Parte G.



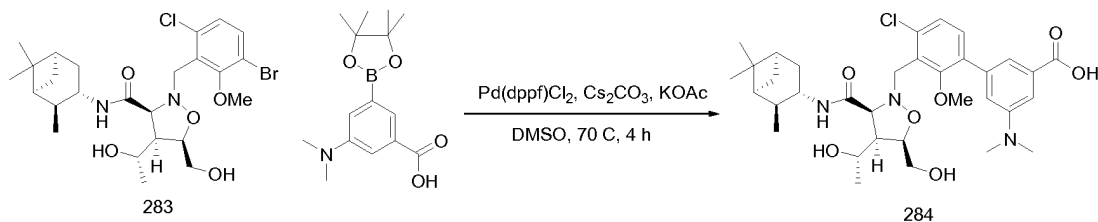
A una solución de **281** (0,470 g, 0,903 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml) se le añadió HCl 6 N concentrado (0,45 ml, 2,71 mmol, 3 equiv.) y se agitó a ta durante 2 h. El análisis por TLC (1:2 de hexano:EtOAc) de una alícuota neutralizada mostró el consumo completo de **281**. La reacción se neutralizó con NaHCO_3 , se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en Hexano) para proporcionar 0,251 g de **282** en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN(+)) m/z 407,7 (M+H)⁺ Rendimiento del 70 %

Parte H.



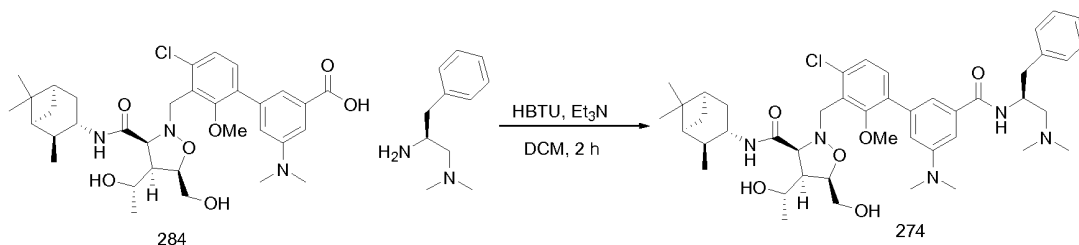
A una solución de (+)-isocamfenilamina (0,291 g, 1,897 mmol, 3 equiv.) lavada abundantemente con Ar en DCM anhidro (3 ml), se le añadió gota a gota Me_3Al (solución 2 M en Hexano, 0,632 ml, 1,26 mmol, 2 equiv.) durante 20 min y la solución transparente resultante se agitó durante 40 min a ta. Se añadió lentamente una solución de la lactona **282** (0,264 g, 0,632 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) mediante un matraz con cánula, volviendo la reacción de color amarillo con desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. El análisis por TLC (2:1 de EtOAc:Hexano) mostró una reacción transparente con una mancha de realización marginalmente más rápida. La reacción se diluyó con DCM y se interrumpió en la adición gota a gota a una solución en agitación rápida de sal de Rochelle y se agitó a ta durante 2 h. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar una goma de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en Hexano) para proporcionar 0,237 g de **283** en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN(+)) m/z 560,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Rendimiento del 67 %

Parte I.



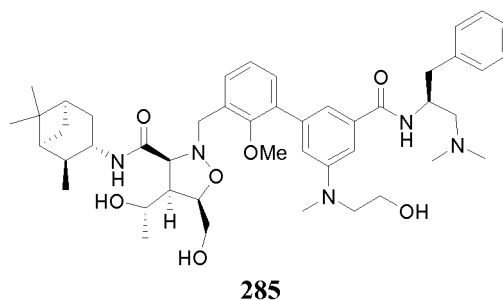
A una solución de isoxazolidina **283** (100 mg, 0,179 mmol, 1 equiv.) en DMSO (5 ml), lavada abundantemente con argón, se le añadieron pinacolboronato (68 mg, 0,232 mmol, 1,3 equiv.), acetato potásico (26 mg, 0,268 mmol, 1,5 equiv.) y carbonato de cesio (175 mg, 0,526 mmol, 3 equiv.). Tras la agitación durante 10 min, se añadió en una única porción $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (29 mg, 0,036 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 h y después se dejó enfriar a ta. Se añadieron EtOAc y salmuera y el pH se ajustó a 3-4 con HCl (2 N). Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo-negro. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 4 % en DCM) para proporcionar 35 mg de **284** en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN(+)) m/z 644,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Rendimiento del 30 %

Parte I.

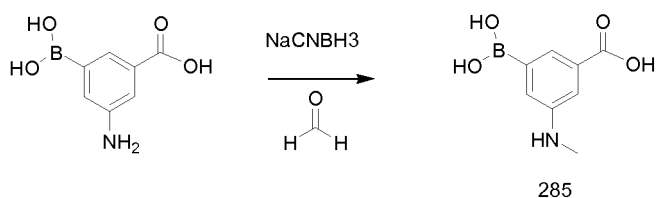


A una solución de **284** (35 mg, 0,055 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) se le añadieron Et_3N (23 μl , 0,165 mmol, 3 equiv.) y HBTU (42 mg, 0,110 mmol, 2 equiv.) y se dejó en agitación a ta durante 10 min. A esta solución se le añadió (S)-N1,N1-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (9,8 mg, 0,055 mmol, 1 equiv.) y se dejó en agitación a ta durante 2 h. La reacción se recogió en DCM, se lavó con K_2CO_3 , agua y salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color pardo. El material en bruto se diluyó con MeOH (2 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH_4HCO_3 40 mM) para proporcionar 13 mg de **274** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN(+)) m/z 804,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Rendimiento del 30 %

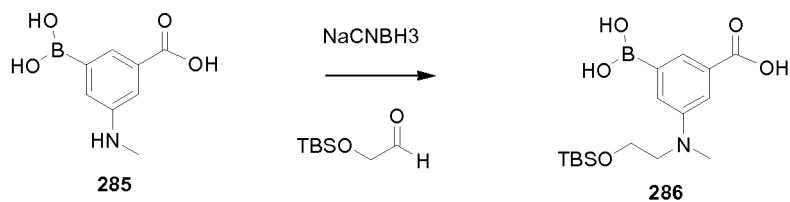
Ejemplo 105



5

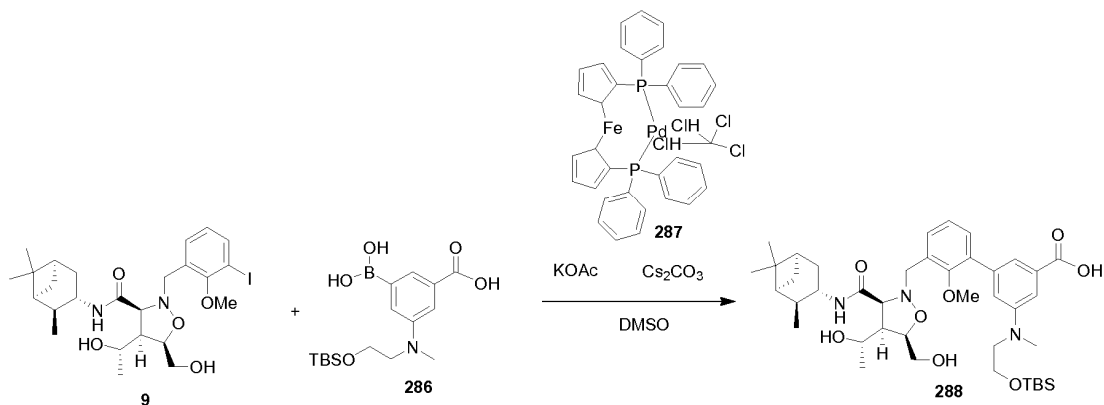
Parte A.

- 10 Se disolvió ácido 3-amino-5-borobenzoico (1 g, 5,5 mmol) en 25 ml de MeOH y se añadieron 412 ul de una solución al 37 % de formaldehído (0,166 mg, 5,5 mmol, 1 equiv.). Se añadió cianoborohidruro sódico (347 mg, 5,5 mmol, 1 equiv.) y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se secó a través de evaporación rotatoria y el material resultante se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 5-10 % en DCM que contenía ácido acético al 0,2 %) para obtener **285** (333 mg, rendimiento del 31 %). El producto monoalquilado se llevó a una
- 15 segunda alquilación reductora.

Parte B.

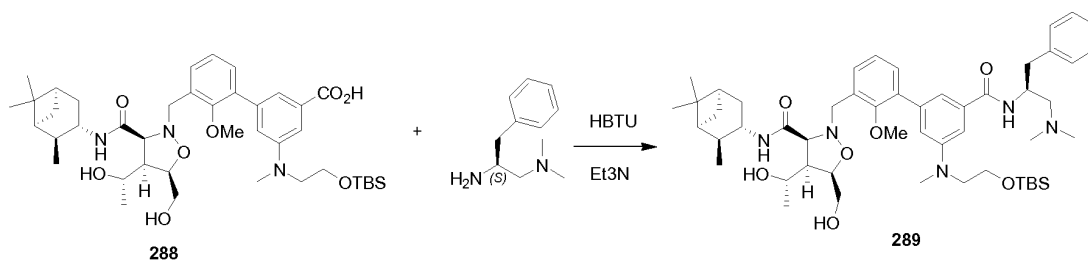
- 20 Se añadieron el ácido borónico 285 (102 mg, 0,5 mmol) 2 ml de MeOH y 100 ul de 3 (92 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.). Se añadió cianoborohidruro sódico (49 mg, 0,75 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La solución se secó a través de evaporación rotatoria y el material resultante se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 5-10 % en DCM que contenía ácido acético al 0,2 %) para obtener 286 (333 mg). Rendimiento del 31 %.
- 25

Parte C.



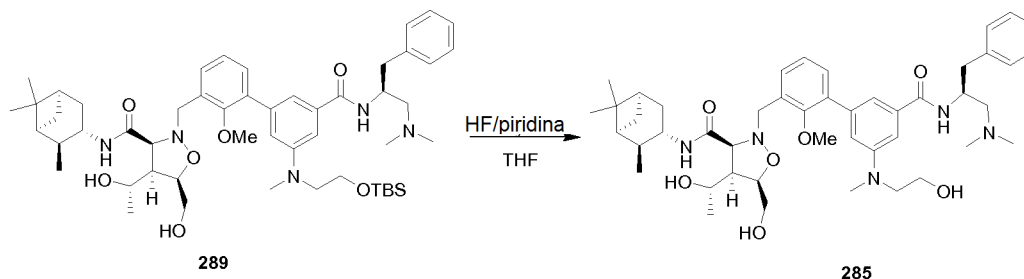
Se disolvió ácido borónico **286** (162 mg, 0,280 mmol) en DMSO (7 ml) y se añadieron acetato potásico (28 mg, 0,280 mmol, 1 equiv.) y carbonato de cesio (277 mg, 0,850 mmol, 3 equiv.). Se añadió yodo **9** (100 mg, 0,280 mmol, 1 equiv.) y la solución agitada se desgasificó sometiendo el matraz a tres pulsos de 60 segundos de vacío alternativo y ciclos de purga de argón. Se añadió un catalizador de paladio **287** (46 mg, 0,057 mmol, 0,2 equiv.) y la solución se calentó a 60 grados durante 2 horas. La reacción se acidificó a pH y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5 % en DCM) para proporcionar **288** (94 mg). Rendimiento del 44 %.

Parte D.



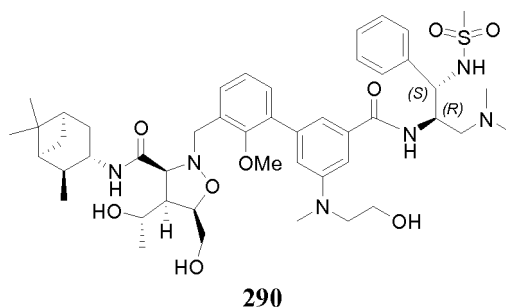
El ácido bifénilo **288** (50 mg, 0,066 mmol) se disolvió en DMF (0,5 ml) y se combinó con (S)-N1,N1-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (13 mg, 0,073 mmol, 1,1 equiv.). Se añadió trietilamina (27 μ l, 0,2 mmol, 3 equiv.) seguido de HBTU (25 mg, 0,066 mmol, 1 equiv.). Después de 4 horas, la reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5 % en DCM, que contenía NH_4OH al 0,2 %) para producir **289** (42 mg). Rendimiento del 69 %.

Parte E.

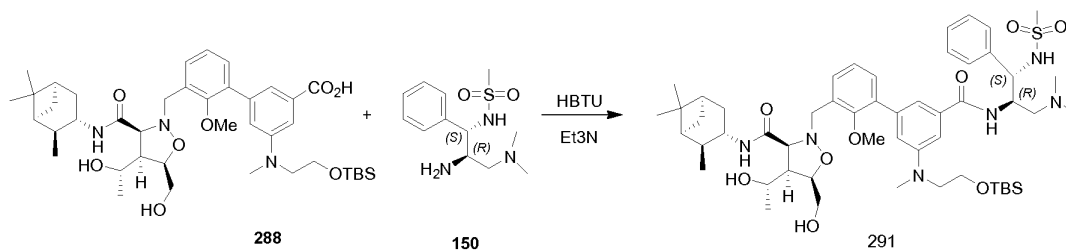


Se disolvió TBS éter **289** (42 mg, 0,046 mmol) en THF (1 ml) y se añadió HF-piridina (30 μ l, 0,092 mmol, 2 equiv.). Después de 6 horas de agitación, el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5 % en DCM, que contenía NH_4OH al 0,2 %) para producir **285** (4,5 mg). Rendimiento del 12 %. EM (IEN(+)) m/e 800,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 106

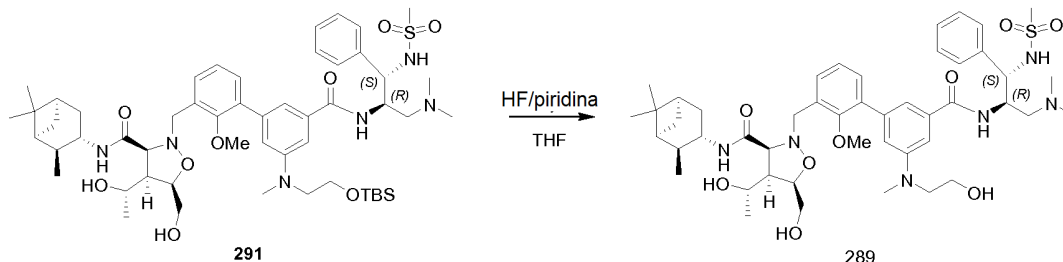
Parte A.

5



10

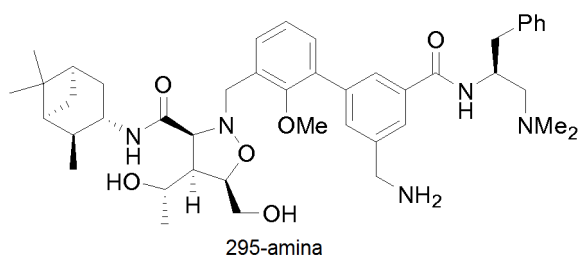
El ácido bifenilo **288** (25 mg, 0,033 mmol) se disolvió en DMF (0,5 ml) y se combinó con amina **150** (10 mg, 0,033 mmol, 1 equiv.). Se añadió trietilamina (14 μ l, 0,099 mmol, 3 equiv.) seguido de HBTU (13 mg, 0,033 mmol, 1 equiv.). Después de 4 horas, la reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5 %-10 % en DCM) para producir **291** (9 mg). Rendimiento del 27 %.

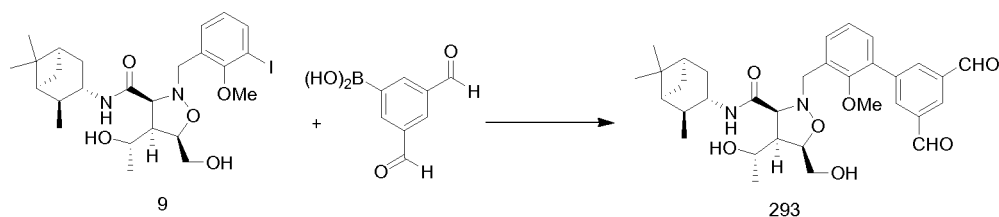
Parte B.

15

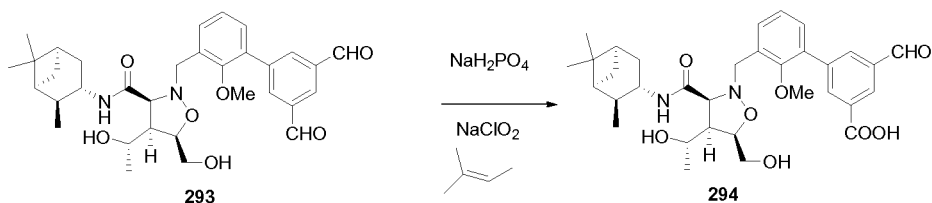
Se disolvió TBS éter **291** (9 mg, 0,009 mmol) en THF (0,4 ml) y se añadió HF-piridina (2,7 μ l, 0,022 mmol, 2,5 equiv.). Después de 12 horas de agitación, el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5 % en DCM, que contenía NH_4OH al 0,2 %) para producir **289** (2 mg). Rendimiento del 25 %. EM (IEN(+)) m/e 893,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

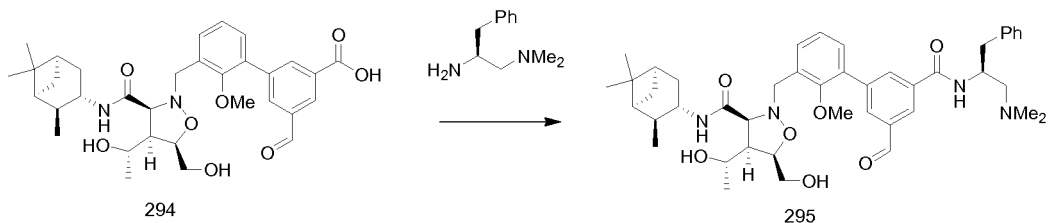
Ejemplo 107

Parte A.

5 A una solución de yodo-núcleo **9** (1,00 g, 1,74 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (20 ml) en una atmósfera de Ar se le añadieron carbonato de cesio (1,71 g, 5,24 mmol, 3,0 equiv.), acetato potásico (171 mg, 1,74 mmol, 1,0 equiv.) y ácido 3,5-diformilfenilborónico (622 mg, 3,49 mmol, 2,0 equiv.). La solución se desgasificó mediante burbujeo de Ar a través de ésta durante 5 min. Después, se añadió un aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (285 mg, 0,35 mmol, 0,2 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a ta, se interrumpió con salmuera (20 ml) y se diluyó con AcOEt (20 ml). Las capas se separaron y la orgánica se lavó con salmuera (5 x 10 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/AcOEt, 3:7, 1:4 y 0:1). El producto **293** (669 mg, 1,16 mmol, rendimiento del 66 %) se obtuvo en forma de una espuma.

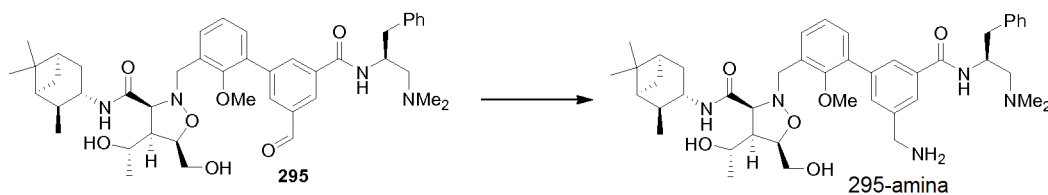
Parte B.

20 A una solución de **293** (650 mg, 1,12 mmol, 1,0 equiv.) en THF (12 ml) se le añadieron una solución 2 M de hidrogenofosfato sódico (842 ul, 1,69 mmol, 1,5 equiv.), isobutileno (788 ul, 11,2 mmol, 10,0 equiv.) y una solución 1 M de clorito sódico (1,35 ml, 1,35 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 50 min, se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 % (10 ml), se agitó durante 15 min más, se diluyó con AcOEt (10 ml), las capas se separaron y la acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (98:2 y 9:1 de DCM/MeOH). Se obtuvo **294** en forma de una espuma de color blanquecino (204 mg, 0,34 mmol, rendimiento del 31 %).

Parte C.

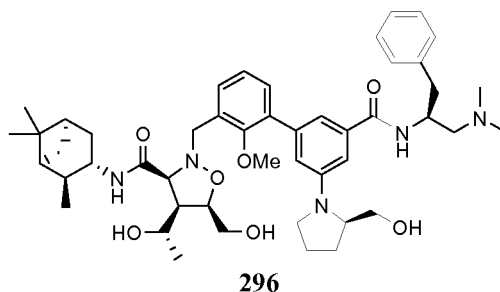
30 A una solución agitada del ácido **294** (200 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv.) en DCM seco (1 ml) en una atmósfera de Ar se le añadieron (S)-N1,N1-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (120 mg, 0,67 mmol, 2,0 equiv.), base de Hunig (117 ul, 0,67 mmol, 2,0 equiv.) y HBTU (191 mg, 0,50 mmol, 1,5 equiv.). Después de 1 h, la reacción se interrumpió con agua (5 ml), las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (9:1 de DCM/MeOH). La amida **295** (100 mg, 0,13 mmol, rendimiento del 39 %) se obtuvo en forma de una espuma.

Parte D.

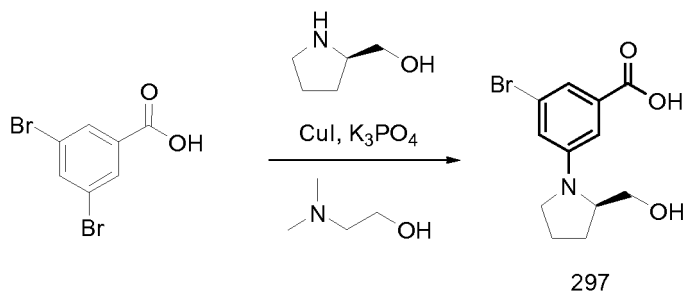


A una solución de aldehído **295** (42 mg, 0,06 mmol, 1,0 equiv.) en THF (1,5 ml) y MeOH (0,45 ml) se le añadió amoníaco 0,5 M en dioxano (2,23 ml, 1,11 mmol, 20,0 equiv.) seguido de AcOH (32 μ l, 0,56 mmol, 10,0 equiv.) y cianoborohidruro sódico (17 mg, 0,28 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo una espuma de color blanco, que se purificó por HPLC preparativa para dar la **amina 295** (10 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 24 %) en forma de un polvo liofilizado. EM (IEN(+)) m/e 756,46 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 108

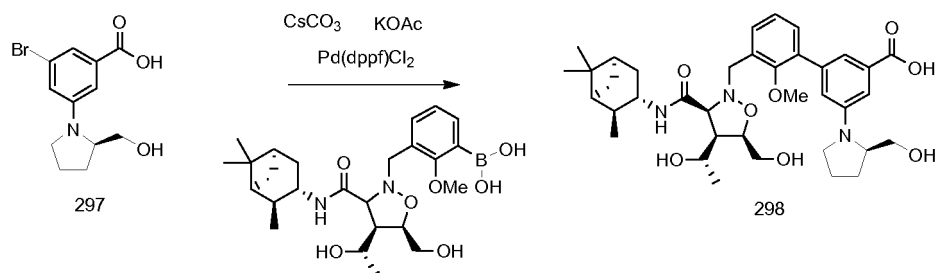


Parte A.



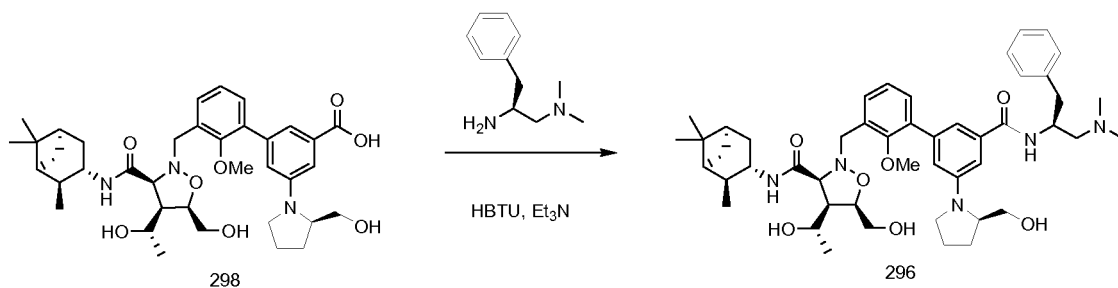
En un reactor cerrado herméticamente, se disolvieron ácido 3,5-dibromobenzoico (1,0 g, 3,57 mmol, 1 equiv.), N,N-dimetiletanolamina (735 μ l, 7,15 mmol, 2 equiv.), trifosfato potásico 1,517 g, 7,15 mmol, 2 equiv.) y yoduro de cobre (I) (68 mg, 0,357 mmol, 0,1 equiv.) se disolvieron en agua (10 ml). La solución se calentó a 90 °C durante 16 h, después se dejó enfriar a ta y se vertió sobre HCl 1 N (100 ml). La mezcla se llevó a pH ~4 usando NaOH 1 N y HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM y 90:10:1 de DCM/MeOH/AcOH del 0 al 50 %) para obtener **297** (318 mg, 1,06 mmol) en forma de un aceite. Rendimiento del 30 %.

Parte B.



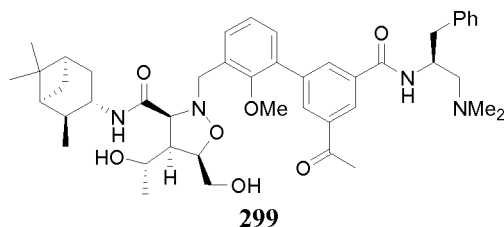
Un matraz que contenía boronato (descrito en el Ejemplo 1, parte G) (194 mg, 396 mmol, 1 equiv.), bromuro **297** (142 mg, 475 mmol, 1,2 equiv.), carbonato de cesio (387 mg, 1,18 mmol, 3 equiv.), acetato potásico (39 mg, 396 mmol, 1 equiv.) y Pd(dppf)Cl_2 (58 mg, 79 mmol, 0,2 equiv.) se purgó con argón y se añadió DMSO (2 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 5 h, después se dejó enfriar a ta, se diluyó con agua (100 ml) y se acidificó a pH~4 con HCl 0,02 M. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color pardo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM y 90:10:1 de DCM/MeOH/AcOH del 0 al 70 %) para obtener **298** (155 mg, 233 mmol) en forma de un aceite. Rendimiento del 59 %.

Parte C.

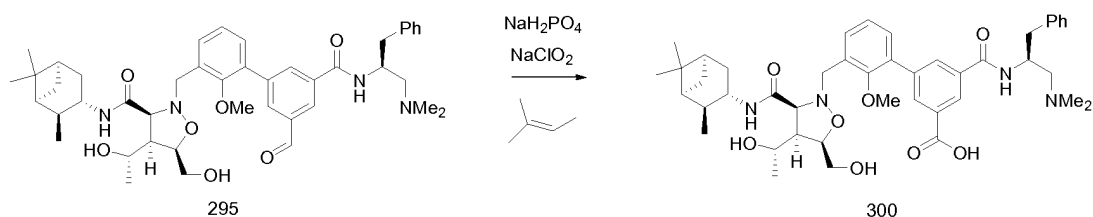


El ácido **298** (43 mg, 65 μmol , 1 equiv.), (S)-N1,N1-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (14 mg, 77 μmol , 1,2 equiv.) y HBTU (29 mg, 77 μmol , 1,2 equiv.) se dispersaron en DCM (1 ml) y se añadió trietilamina (27 μl , 194 μmol , 3 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar **296** (3,9 mg, 4,7 mmol) en forma de un polvo liofilizado. EM (IEN(+)) m/e 826,47 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Rendimiento del 7,3 %.

Ejemplo 109

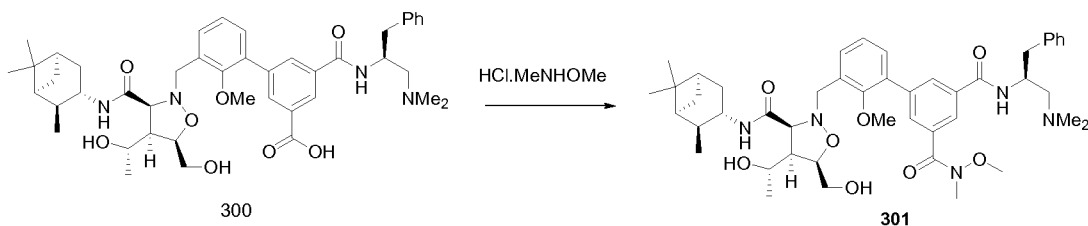


Parte A.



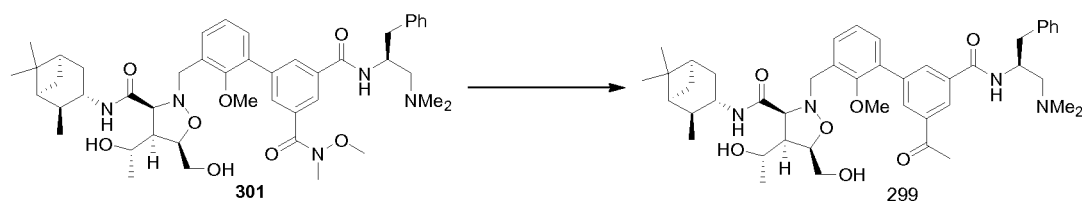
A una solución de **295** (100 mg, 0,13 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2 ml) se le añadieron una solución 2 M de hidrogenofosfato sódico (99 ul, 0,20 mmol, 1,5 equiv.), isobutileno (93 ul, 1,33 mmol, 10,0 equiv.) y una solución 1 M de clorito sódico (159 ul, 0,16 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, se añadió una cantidad igual de reactivos y la agitación continuó durante 30 min más. La reacción se interrumpió con Na₂S₂O₃ al 10 % (5 ml) y se agitó durante 15 min, se diluyó con AcOEt (5 ml), las capas se separaron y la acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo **300** se usó sin purificación adicional.

Parte B.



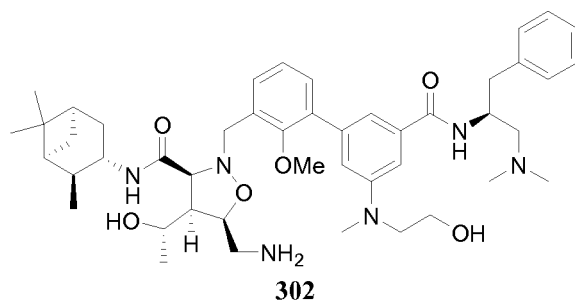
A una solución agitada del ácido en bruto **300** (67 mg, 0,09 mmol, 1,0 equiv.) en DCM seco (1 ml) en una atmósfera de Ar se le añadieron clorhidrato N,O-dimetil hidroxilamina 5 (21 mg, 0,22 mmol, 2,5 equiv.), base de Hunig (56 ul, 0,44 mmol, 5,0 equiv.) y HBTU (49 mg, 0,13 mmol, 1,5 equiv.). Después de 1 h, la reacción se interrumpió con agua (5 ml), las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo **301** se usó directamente en la siguiente reacción.

Parte C.

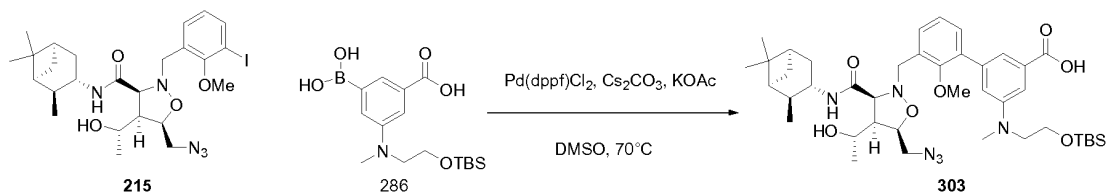


La amida de Weinreb en bruto **301** (35 mg, 0,04 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en THF anhidro (1 ml) en una atmósfera de Ar y se enfrió a -78 °C. Se añadió metil litio 1,6 M en Et₂O (54 ul, 0,09 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y se dejó calentar a ta. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl (5 ml) y se diluyó con Et₂O (5 ml), las capas se separaron, la acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo una espuma, que se purificó por HPLC preparativa para dar **299** (6 mg, 0,01 mmol, rendimiento del 18 %) en forma de un polvo liofilizado. EM (IEN(+)) m/e 769,45 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

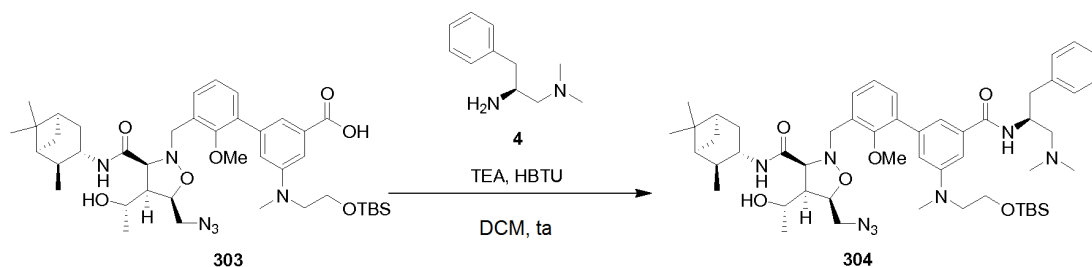


Parte A.



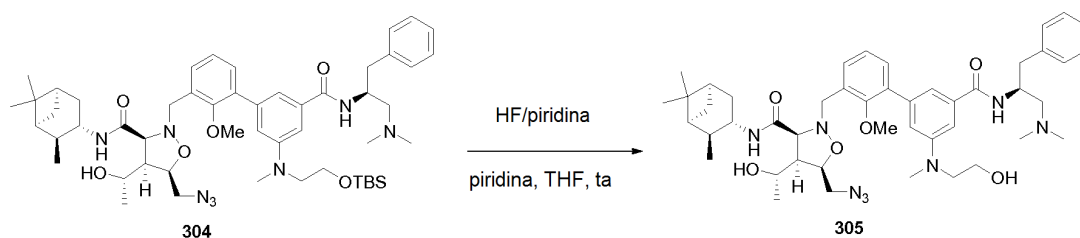
Una solución de yoduro de arilo **215** (113 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.), ácido borónico **286** (80 mg, 0,23 mmol, 1,2 equiv.), carbonato de cesio (185 g, 0,57 mmol, 3 equiv.) y acetato potásico (18,6 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) en DMSO (4,8 ml) se desgasificó mediante burbujeo de argón a través de la solución durante 10 min. Después, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (27,7 mg, 0,04 mmol, 0,2 equiv.) y el matraz se purgó con argón. La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió en salmuera (10 ml), se acidificó con HCl 1 N hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de 3, y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40-60 %/hexano con ácido acético al 0,25 %) para dar 17,3 mg de **303** en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento del 12 %. EM (IEN(+)) m/z 779,53 M⁺.

Parte B.



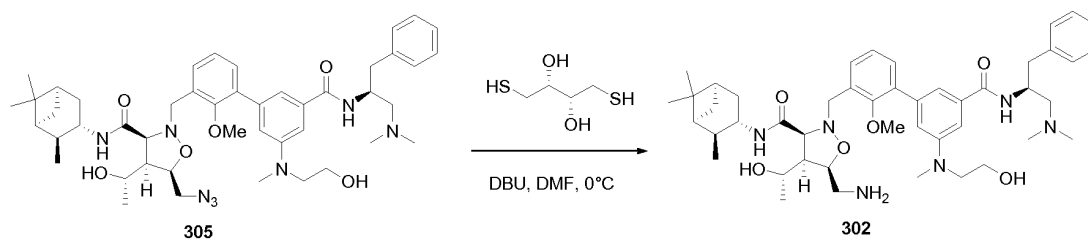
A una solución de **303** (17,3 mg, 0,022 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadieron TEA (10 µl, 0,067 mmol, 3 equiv.) y HBTU (16,8 mg, 0,044 mmol, 2 equiv.). La solución se agitó a ta durante 10 min. Después, se añadió (S)-N1,N1-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (6 mg, 0,033 mmol, 1,5 equiv.). Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con una solución saturada de carbonato potásico (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 60-75 %/hexano con TEA al 0,25 %) para dar 15,1 mg de **304**. Rendimiento del 72 %. EM (IEN(+)) m/z 939,68 M⁺.

Parte C.



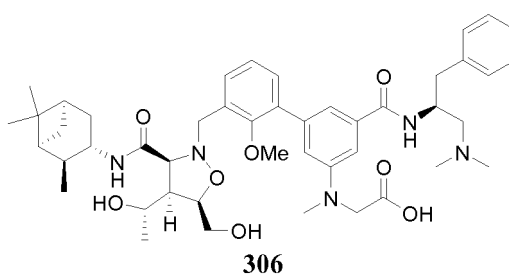
A una solución de **304** (15,1 mg, 0,016 mmol, 1 equiv.) en THF (1,5 ml) en un tubo de polipropileno a ta se le añadió una solución 1:1:1 de THF:HF/piridina:piridina (70 µl). La solución se agitó a ta durante 1 h, se inactivó con metoxitrimetilsilano (700 µl) y se concentró al vacío. El **305** en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN(+)) m/z 825,44 M⁺.

Parte D.

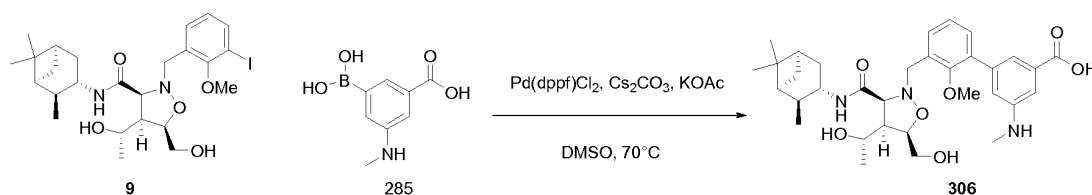


A una solución de **305** (14,3 mg, 0,017 mmol, 1 equiv.) en DMF (0,6 ml) a 0 °C se le añadieron ditioneitol (8 mg, 0,052 mmol, 3 equiv.) y DBU (7,8 µl, 0,052 mmol, 3 equiv.). La solución se agitó a 0 °C durante 20 min. La reacción en bruto se mantuvo a 0 °C y se purificó por HPLC para dar 0,8 mg de **302**. Rendimiento del 6 %. EM (IEN(+)) m/z 799,55 M⁺.

Ejemplo 111

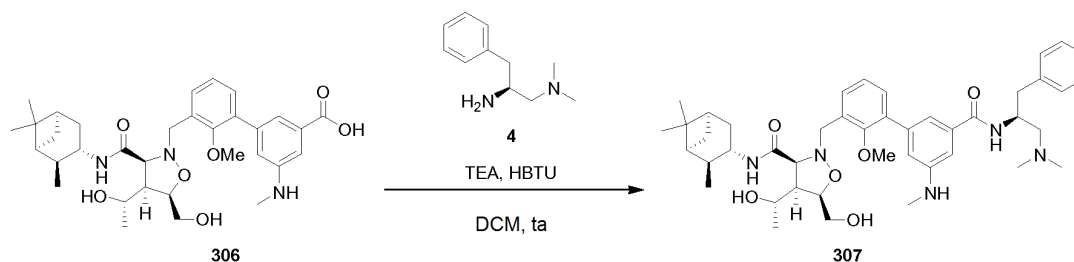


Parte A.



Una solución de yoduro de arilo **9** (403,8 mg, 0,71 mmol, 1 equiv.), ácido borónico **285** (151 mg, 0,78 mmol, 1,1 equiv.), carbonato de cesio (689 g, 2,2 mmol, 3 equiv.) y acetato potásico (69,2 mg, 0,71 mmol, 1 equiv.) en DMSO (7,4 ml) se desgasificó mediante burbujeo de argón a través de la solución durante 10 min. Después, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (103 mg, 0,14 mmol, 0,2 equiv.) y el matraz se purgó con argón. La mezcla se calentó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió en salmuera (40 ml), se acidificó con HCl 1 N hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de 3, y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 75-95 %/hexano con ácido acético al 0,25 %) para dar 124,3 mg de **306**. Rendimiento del 29,6 %. EM (IEN(+)) m/z 596,34 (M+H)⁺.

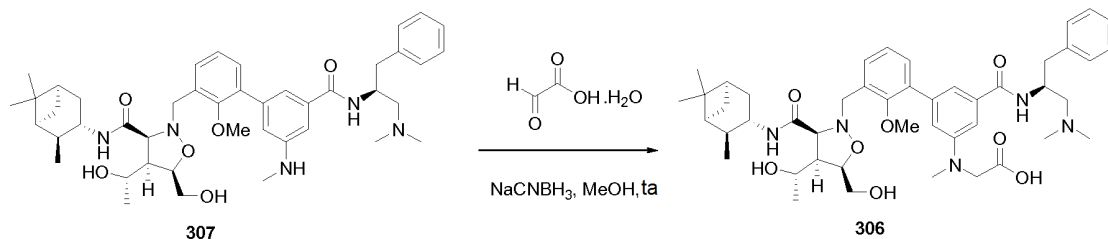
Parte B.



A una solución de **306** (25 mg, 0,04 mmol, 1 equiv.) en DCM (4 ml) se le añadieron TEA (17 µl, 0,12 mmol, 3 equiv.), HBTU (31,8 mg, 0,08 mmol, 2 equiv.) y (S)-N1,N1-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (15 mg, 0,08 mmol, 2 equiv.). Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con una solución saturada de carbonato potásico (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía sobre gel de

sílice (EtOAc al 60-75 %/DCM con TEA al 0,25 %) para dar 22,8 mg de **307**. Rendimiento del 72 %. EM (IEN(+)) m/z 756,45 M⁺.

Parte C.

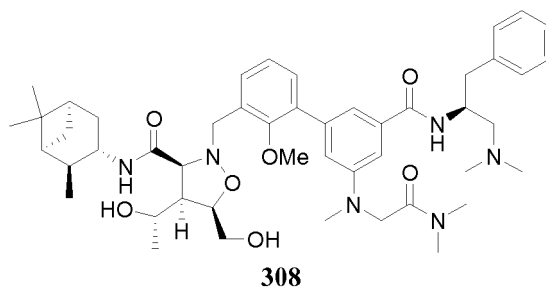


5

A una solución de **307** (6,7 mg, 0,009 mmol, 1 equiv.) en MeOH (0,5 ml) a ta se le añadió ácido glicólico monohidrato (1 mg, 0,011 mmol, 1,2 equiv.). La solución se agitó a ta durante 10 min. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (0,7 mg, 0,011 mmol, 1,2 equiv.). La solución se agitó a ta durante 1 h y se concentró al vacío. La reacción en bruto se purificó por HPLC para dar 5 mg de **306**. Rendimiento del 69 %. EM (IEN(+)) m/z 814,53 M⁺.

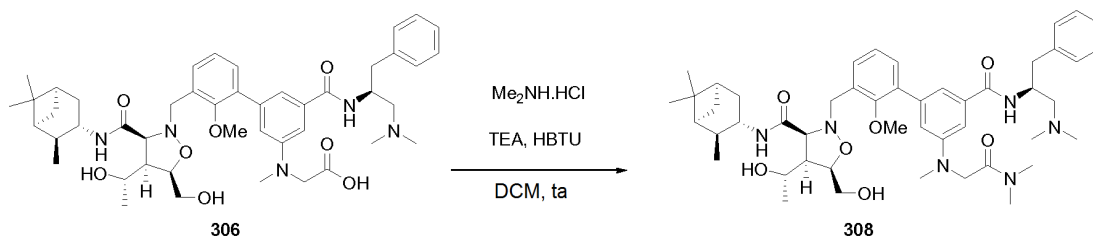
10

Ejemplo 112



15

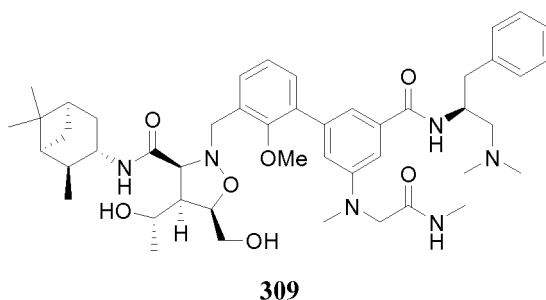
Parte A.



20

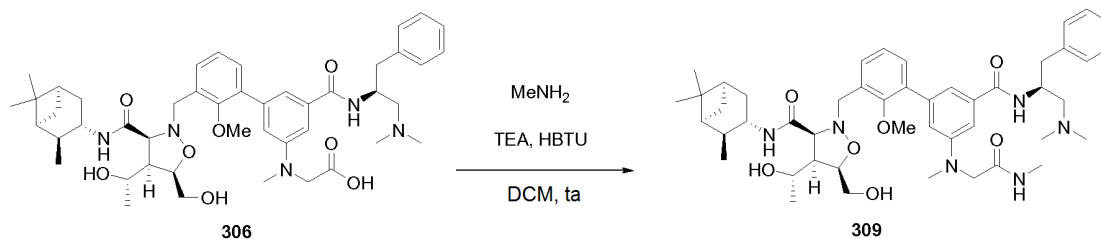
Una solución de 306 (5,5 mg, 0,007 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de dimetilamina (1,7 mg, 0,02 mmol, 3 equiv.), HBTU (5,2 mg, 0,014 mmol, 2 equiv.) y TEA (4 µl, 0,028 mmol, 4 equiv.) en DCM (0,5 ml) se agitó a ta durante 2 h. La reacción en bruto se concentró al vacío y se purificó por HPLC para dar 4,4 mg de **308**. Rendimiento del 77 %. EM (IEN(+)) m/z 841,63 M⁺.

Ejemplo 113



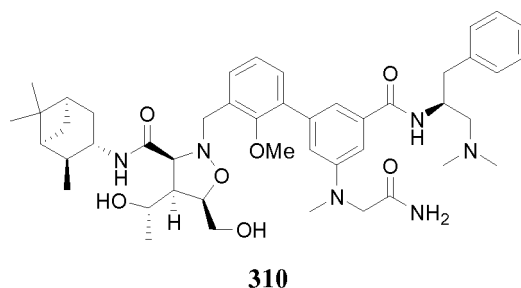
25

Parte A.



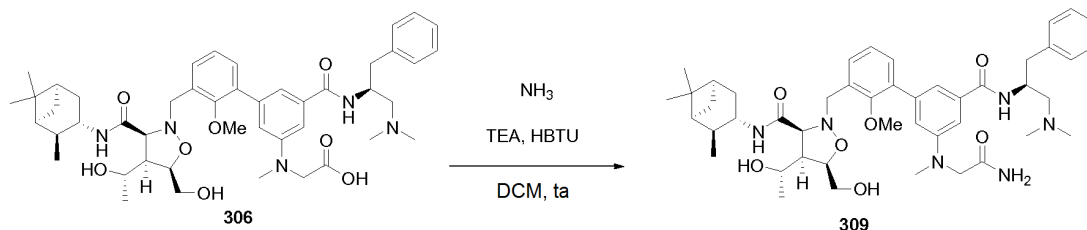
Una solución de 306 (14 mg, 0,017 mmol, 1 equiv.), metilamina (26 μ l, 2 M en THF, 0,052 mmol, 3 equiv.), HBTU (13 mg, 0,034 mmol, 2 equiv.) y TEA (10 μ l, 0,069 mmol, 4 equiv.) en DCM (1 ml) se agitó a ta durante 2 h. La reacción en bruto se concentró al vacío y se purificó por HPLC para dar 3,3 mg de **309**. Rendimiento del 23 %. EM (IEN(+)) m/z 827,60 M⁺.

Ejemplo 114



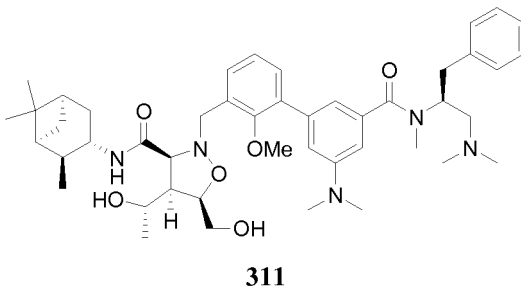
10

Parte A.



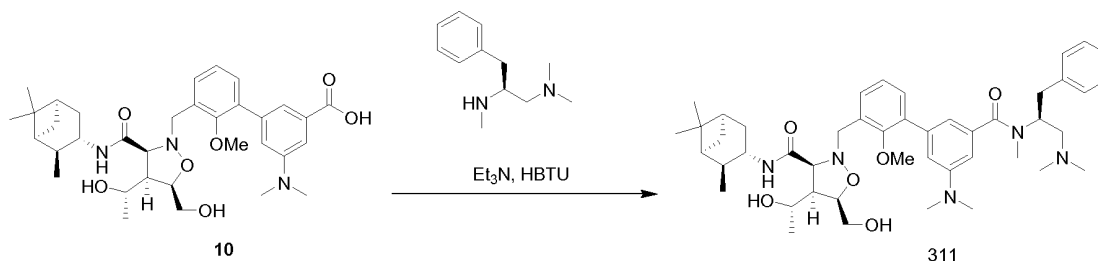
Una solución de 306 (13,3 mg, 0,016 mmol, 1 equiv.), amoníaco (7 μ l, 7 N en MeOH, 0,049 mmol, 3 equiv.), HBTU (12,4 mg, 0,033 mmol, 2 equiv.) y TEA (9 μ l, 0,065 mmol, 4 equiv.) en DCM (1 ml) se agitó a ta durante 2 h. La reacción en bruto se concentró al vacío y se purificó por HPLC para dar 6 mg de **310**. Rendimiento del 45 %. EM (IEN(+)) m/z 813,58 M.

Ejemplo 115



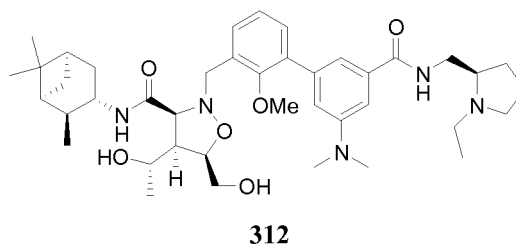
20

Parte A.



Una solución de 10 (10 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se trató con TEA (9 μ l, 0,07 mmol, 3,0 equiv.), (S)-N1,N1,N2-trimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (9 mg, 0,06 mmol, 3,0 equiv.) (obtenida a partir del aminoácido requerido análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 73, parte A) y HBTU (10 mg, 0,04 mmol, 2,0 equiv.). Después de agitar durante 2 h a ta, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (500 μ l) y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con NH_4CO_2 40 mM) para dar 5 mg del compuesto 311 en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 50 %. EM (IEN(+)) m/z 784,4 (M+H)⁺.

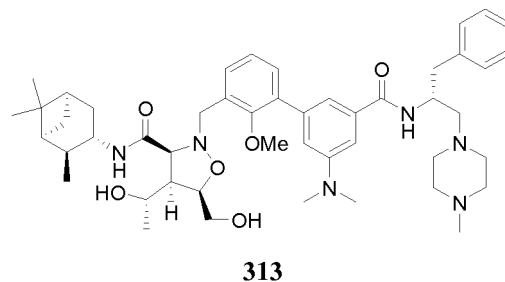
Ejemplo 116



Parte A.

El compuesto 312 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, parte H, usando (R)-2-aminometil-1-etilpirrolidina disponible en el mercado en lugar de (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina. Rendimiento del 20 %. EM (IEN(+)) m/z 720,4 (M+H)⁺.

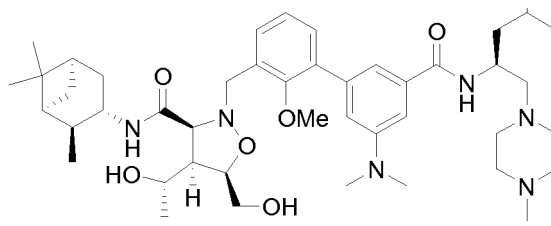
Ejemplo 117



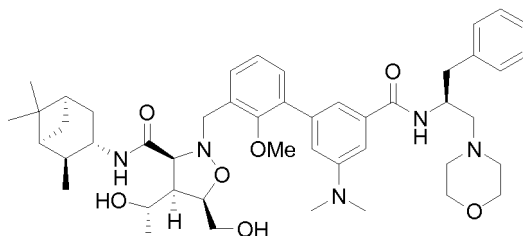
Parte A.

El compuesto 313 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, parte H usando (R)-1-Bencil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamina (obtenida a partir del aminoácido requerido análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 73, parte A) en lugar de (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina. Rendimiento del 41 %. EM (IEN(+)) m/z 825,5 (M+H)⁺.

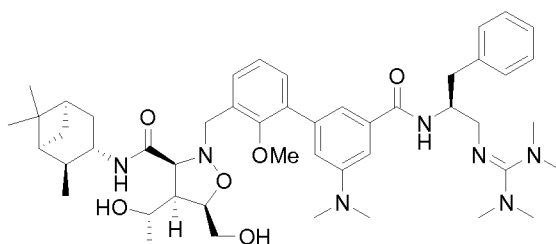
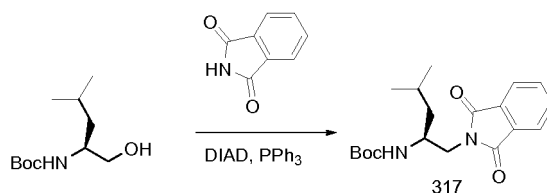
Ejemplo 118

**314**Parte A.

- 5 El compuesto **314** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, parte H usando (S)-3-Metil-1-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-butilamina (obtenida a partir del aminoácido requerido análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 73, parte A) en lugar de amina (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina. Rendimiento del 28 %. EM (IEN(+)) m/z 791,5 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 119****315**Parte A.

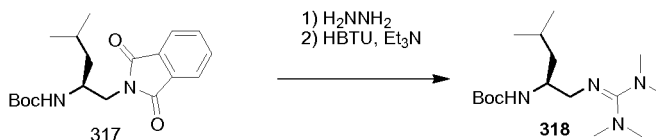
- 15 El compuesto **315** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, parte H usando (S)-3-Metil-1-morfolin-4-ilmetilamina (obtenida a partir del aminoácido requerido análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 73, parte A) en lugar de (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina. Rendimiento del 25 %. EM (IEN(+)) m/z 778,6 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 120****316**Parte A.**317**

- 25 El Boc-Leucinol (2,20 g, 10,1 mmol, 1 equiv.), ftalimida (1,79 g, 12,2 mmol, 1,2 equiv.) y trifetilfosfina (3,98 g, 15,2 mmol) se mezclan en un recipiente de reacción y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto se purifica por cromatografía de columna (silica gel, eluyente: 0-100% de acetato de etilo en hexano) para obtener el compuesto **317** (1,5 g, 10%).

mmol, 1,5 equiv.) se disolvieron en THF seco (40 ml) en una atmósfera de Ar y se añadió gota a gota diazocarbóxilato de diisopropilo (3,17 ml, 15,2 mmol, 1,5 equiv.). La solución se agitó a ta durante 1 h 30 y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano después 9:1 de Hex/EtOAc) para proporcionar **317** (2,99 g, 8,6 mmol) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 85 %.

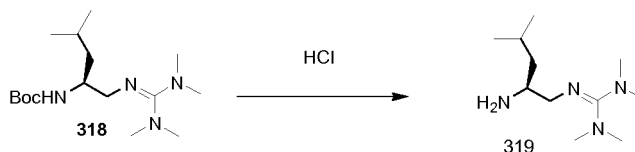
Parte B.



El compuesto **317** (1,0 g, 2,89 mmol, 1 equiv.) se trató con hidrazina hidrato (0,896 ml, 28,9 mmol, 10 equiv.) en etanol a reflujo durante 2 h. La reacción se dejó alcanzar la ta y después se filtró en papel. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se recogió en DCM. La mezcla se filtró en papel y el filtrado se concentró a sequedad.

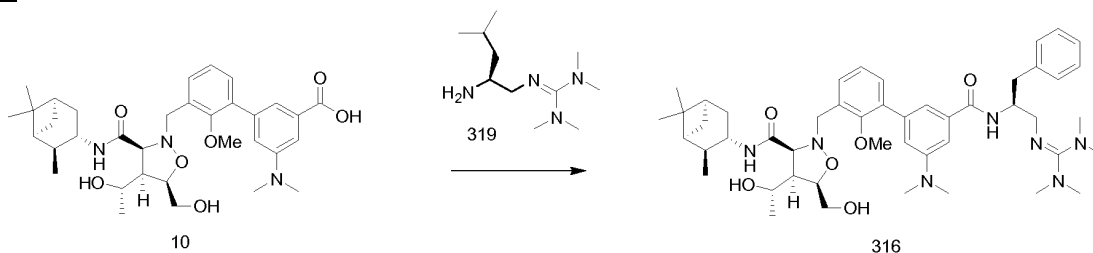
El residuo se recogió en 1:1 de DCM/THF (40 ml) y se añadieron HBTU (1,2 g, 3,1 mmol, 1,1 equiv.) y después trietilamina (0,43 ml, 3,1 mmol, 1,1 equiv.). La solución se agitó a ta durante 3 h 30 y después se concentró. El residuo se recogió en EtOAc (100 ml), y la solución se lavó con NaOH 1 N (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para obtener **318** (1,051 g, puro al 85 %) en forma de un aceite. Rendimiento del 99 %.

Parte C.



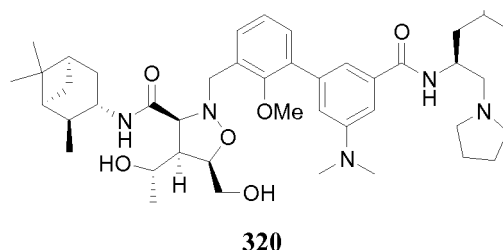
El compuesto **318** (1,051 g, 3,34 mmol, 1 equiv.) se trató con HCl 4 M en dioxano durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se precipitó en metanol/éter dietílico y se secó al vacío para obtener con un rendimiento cuantitativo la sal bis-clorhídrica de **319** en forma de una espuma de color blanquecino (800 mg, 2,89 mmol).

Parte D.



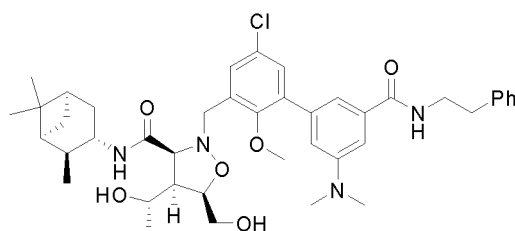
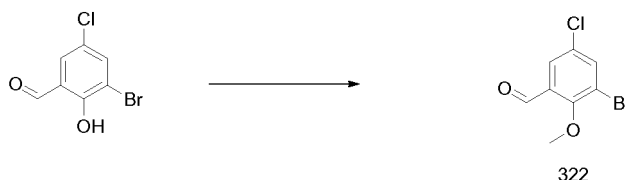
El compuesto **316** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, parte H usando la amina **319** en lugar de (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina. Rendimiento del 32 %. EM (IEN(+)) m/z 806,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

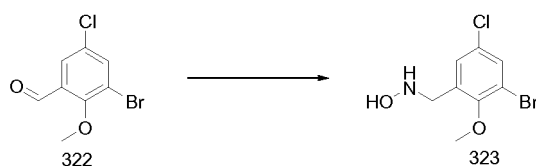


Parte A.

- 5 El compuesto 320 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, parte H usando (S)-3-Metil-1-pirrolidin-1-ilmetil-butilamina (obtenida a partir del aminoácido requerido análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 73, parte A) en lugar de (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina. Rendimiento del 22 %. EM (IEN(+)) m/z 762,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 122**321**Parte A.**322**

- 15 Se disolvió 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (2 g, 8,5 mmol, 1 equiv.) en DMF (10 ml) y se trató con carbonato potásico (1,76 g, 12,7 mmol, 1,5 equiv.) y yodometano (1,06 ml, 17 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 14 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter (2 x 75 ml). Las capas de éter se lavaron sucesivamente con NaOH acuoso al 15 %, agua y después con salmuera (50 ml cada vez). El secado sobre sulfato de magnesio y la concentración al vacío dio el éter **322** en forma de un sólido de color blanco (2,07 g, rendimiento del 98 %).

Parte B.**323**

- 25 El aldehído **322** (2,07 g, 8,38 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (0,757 g, 10,9 mmol, 1,3 equiv.) se disolvieron en THF/MeOH (1:3, 30 ml) a 23 °C. El pH se ajustó a 9 con KOH 6 N. Después de agitar durante 2 h, se añadió NaBH₃CN (0,526 g, 8,4 mmol, 1 equiv.) seguido de un cristal de naranja de metilo. El pH se ajustó a 2 y el color rojo rubí resultante de la mezcla de reacción se mantuvo durante la duración de la reacción mediante la adición frecuente de HCl 1 N. Después de agitar durante un total de 16 h, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con KOH 6 N. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2,0 g (rendimiento del 90 %) de hidroxilamina **323**. El material en bruto se usó sin purificación adicional.

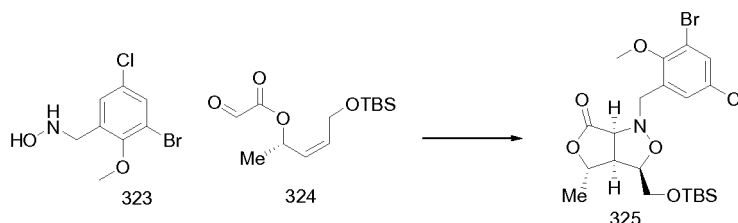
Parte C.



324

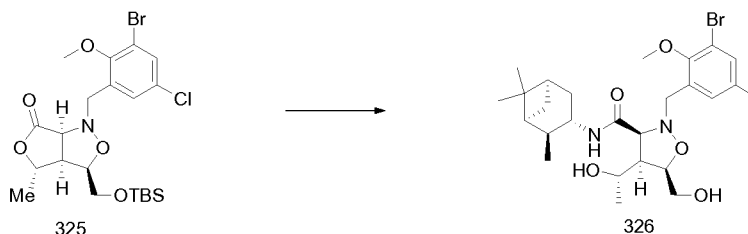
Una solución a 0 °C en diclorometano (120 ml) de (S)-alcohol alílico (5,0 g, 23 mmol, 1 equiv.) con piridina (4 ml, 46 mmol, 2 equiv.) se trató con cloruro de bromoacetilo (2 ml, 30 mmol, 1,3 equiv.). Después de 20 min, la mezcla se agitó durante 1 h a 23 °C y después se vertió en HCl 1 N (200 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, NaHCO₃ acuoso al 5 % y salmuera (50 ml cada vez) y se secó sobre sulfato sódico. La concentración al vacío dio un aceite de color ámbar claro (6,5 g, rendimiento del 83 %). Este aceite se restauró en acetona (40 ml) con yoduro sódico (3,0 g, 19 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a 23 °C durante 6 h. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó sucesivamente con agua, sulfito sódico acuoso al 10 % y salmuera (50 ml cada uno), y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se secó al vacío para dar un aceite de color ámbar claro. Este aceite se restauró en acetonitrilo seco (50 ml), se trató con nitrato de plata (5,0 g, 29 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó durante 14 h a 23 °C. La mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo dos veces con éter (2 x 100 ml). Las capas de éter se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar un aceite transparente. Una porción de este aceite (500 mg, 1,56 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DMSO seco (6 ml) y se trató con acetato sódico (193 mg, 2,35 mmol, 1,5 equiv.) con agitación a 23 °C. Después de 25 min, la mezcla se vertió en hielo agua (40 ml), se extrajo con éter (3 x 30 ml), y las capas de éter se lavaron sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua, y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración al vacío dio 324 en forma de un aceite transparente (270 mg, rendimiento del 60 %).

Parte D.



La hidroxilamina **323** (350,0 mg, 1,3 mmol, 1 equiv.) y éster alílico de glioxilato **324** (393 mg, 1,44 mmol, 1,1 equiv.) se disolvieron en tolueno (20 ml) y se calentaron a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-50 %/hexano) para proporcionar 420 mg de la lactona **325** (rendimiento del 61 %).

Parte E.

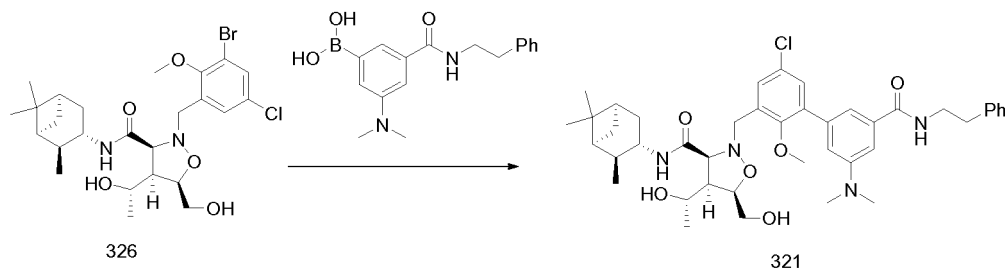


A una solución a 0 °C de la lactona TBS-prottegida **325** (410 mg, 0,8 mmol, 1 equiv.) en THF (4 ml) se le añadió HCl 6 N (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y después se inactivó mediante la adición de una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto de alcohol se restauró en diclorometano seco (5 ml). Una solución a 0 °C de (+)-isopinocampfenilamina (0,4 ml, 2,36 mmol, 3 equiv.) en diclorometano (5 ml) se trató con trimetilaluminio (1,2 ml, 2 M en tolueno, 2,36 mmol, 3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después, se añadió gota a gota una solución de alcohol de lactona en bruto.

Después de agitar durante 14 h a 23 °C, se añadieron diclorometano (50 ml) y sulfato sódico-dodecahidrato (1,0 g), y la mezcla se agitó durante 3 h. La filtración y la concentración del filtrado al vacío proporcionaron un aceite que se

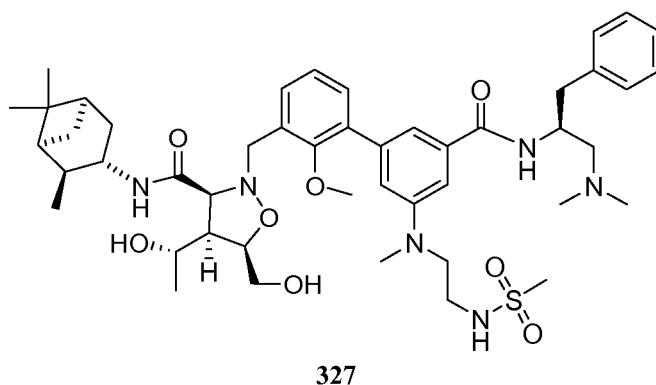
purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-70 %/Hexano) para proporcionar 335 mg de amida **326** (rendimiento del 76 %).

Parte F.

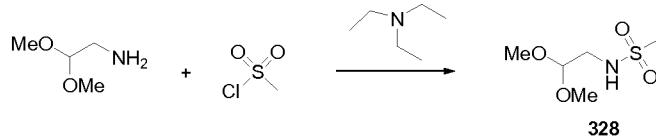


La amida **326** (25 mg, 0,045 mmol, 1 equiv.), ácido 3-(dimetilamino)-5-(fenetilcarbamoyl)fenilborónico (17 mg, 0,054 mmol, 1,2 equiv.), Pd(OAc)₂ (1,0 mg, 0,0045 mmol, 0,1 equiv.), carbonato potásico (25 mg, 0,18 mmol, 4 equiv.) y S-Phos (Kevin W. Anderson y Stephen L. Buchwald, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-6) (4,7 mg, 0,009 mmol, 0,2 equiv.) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se purgó con argón y se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación del residuo en bruto por HPLC (acetonitrilo/bicarbonato de amonio acuoso 30 mM) proporcionó 9 mg de bifenilo **321** (rendimiento del 30 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN(+)) m/e 747,5 (M+H⁺).

Ejemplo 123

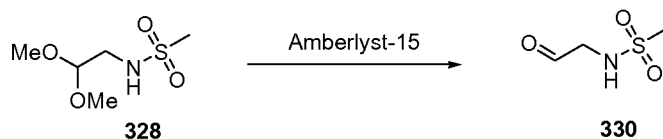


Parte A.



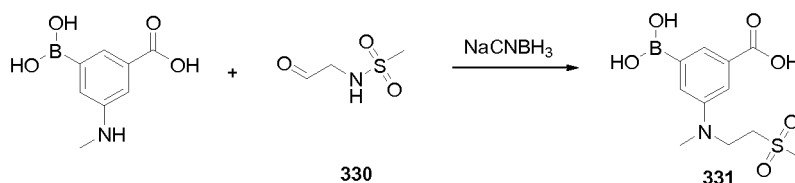
A una solución de aminoacetaldehído dimetil acetal (3,5 g, 33,3 mmol, 1 equiv.) en DCM (8 ml) en una atmósfera de Ar a 0 °C se le añadió trietilamina (9,28 ml, 66,6 mmol, 2 equiv.) seguido de cloruro de metanosulfonilo (3,89 ml, 49,9 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto **328** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional.

Parte B.



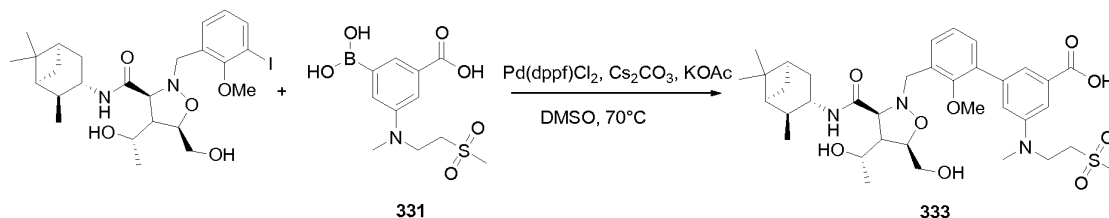
A una solución de **328** (3,0 g, 16,4 mmol, 1 equiv.) en acetona:agua (1:1, 4 ml) se le añadieron resinas Amberlyst-15 (3,0 g). La mezcla resultante se agitó durante 3 h. La suspensión se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El compuesto **330** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo y se usó sin purificación adicional.

Parte C.



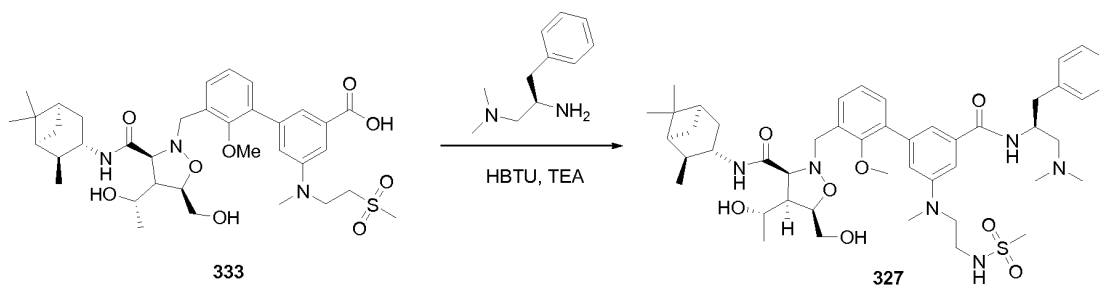
A una solución del ácido borónico (90 mg, 0,462 mmol, 1 equiv.) en THF (2 ml) se le añadió **330** (158 mg, 1,154 mmol, 2,5 equiv.) en MeOH (1 ml) seguido de ácido acético (52,8 μ l, 0,923 mmol, 2,0 equiv.) y cianoborohidruro sódico (145 mg, 2,308 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se inactivó con salmuera. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 3 y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-7 %/DCM con ácido acético al 0,5 %) para dar 94 mg de **331**. Rendimiento del 64,4 %. EM (IEN(+)) m/z 317,24 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Parte D.



Una solución de yoduro de arilo (140 mg, 0,245 mmol, 1 equiv.), **331** (85 mg, 0,269 mmol, 1,1 equiv.), carbonato de cesio (159 mg, 0,489 mmol, 2 equiv.) y acetato potásico (24 mg, 0,245 mmol, 1 equiv.) en DMSO (3 ml) se desgasificó mediante burbujeo de argón a través de la solución durante 10 min. Después, se añadió Pd(dppf)Cl_2 (35,8 mg, 0,049 mmol, 0,2 equiv.) y el matraz se purgó con argón. La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió en salmuera (10 ml), se acidificó con HCl 1 N hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de 3, y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-15 %/EtOAc) para dar 110 mg de **333**. Rendimiento del 62,7 %. EM (IEN(+)) m/z 717,44 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Parte E.

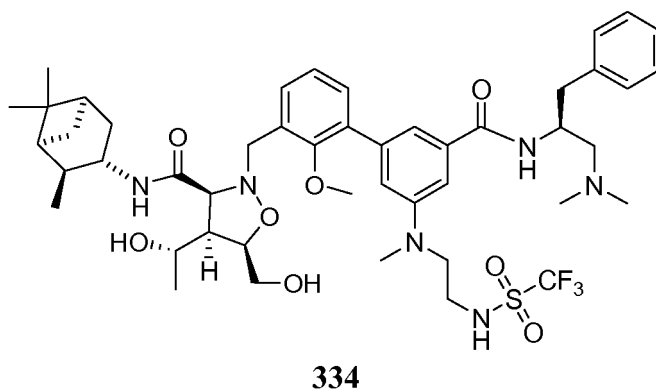


A una solución de **333** (30 mg, 0,04 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron HBTU (19 mg, 0,05 mmol, 1,2

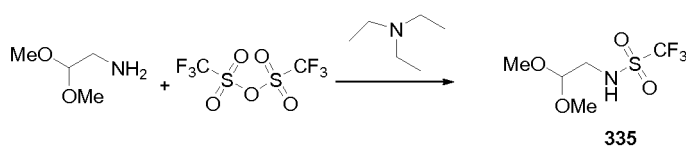
equiv.) y (S)-N1,N1-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (15 mg, 0,08 mmol, 2 equiv.) seguido de TEA (17 μ l, 0,12 mmol, 3 equiv.). Después de agitar a ta durante 30 min, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con salmuera (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material se purificó por HPLC para dar 11 mg de **327**. Rendimiento del 30 %. EM (IEN(+)) m/z 877,72 M^+ .

5

Ejemplo 124



10 Parte A



A una solución de aminoacetaldehído dimetil acetal (1,0 g, 9,51 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) en una atmósfera de Ar a 0 °C se le añadió gota a gota trietilamina (2,64 ml, 19,02 mmol, 2 equiv.) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (2,40 ml, 14,27 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto **335** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido y se usó sin purificación adicional.

20

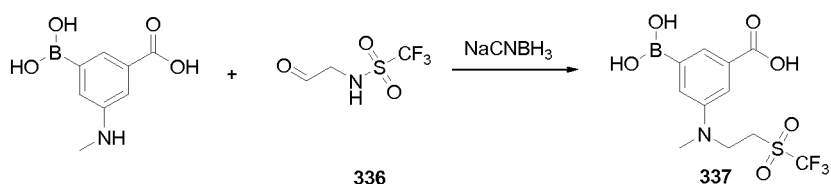
Parte B



Se añadió HCl 1 N (1 ml) a 2,2-(dimetoxietil)trifluorometanosulfonamida (500 mg, 2,1 mmol, 1 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. La solución se evacuó a sequedad para dar **336** en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin purificación adicional.

25

Parte C.

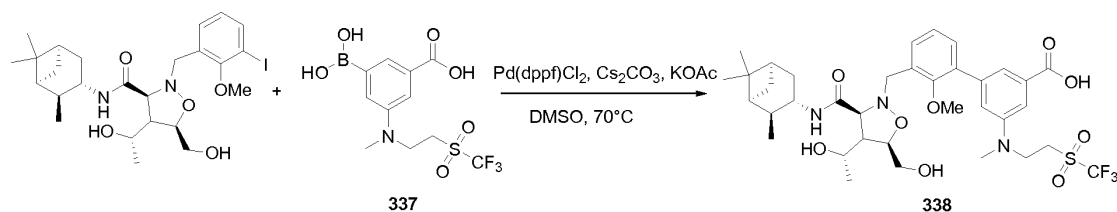


30

A una solución del ácido borónico (60 mg, 0,31 mmol, 1 equiv.) en THF (2 ml) se le añadió el aldehído 336 (147 mg,

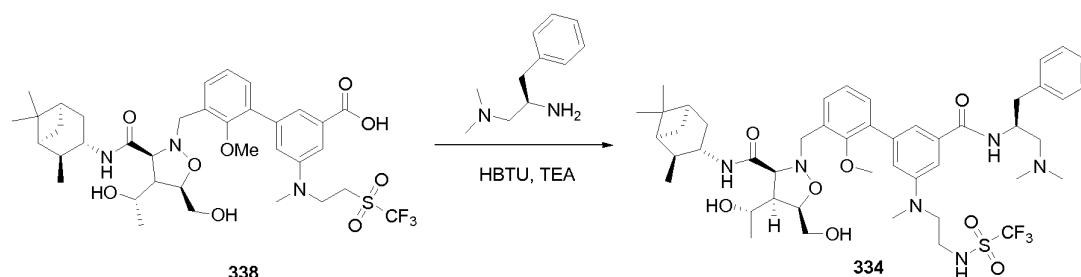
0,77 mmol, 2,5 equiv.) en MeOH (1 ml) seguido de ácido acético (35 μ l, 0,62 mmol, 2,0 equiv.) y cianoborohidruro sódico (97 mg, 1,54 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se inactivó con salmuera. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 3 y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-10 %/DCM con ácido acético al 0,5 %) para dar 64 mg del **337**. Rendimiento del 56,2 %. EM (IEN(+)) m/z 371,22 (M+H)⁺.

Parte D.



Una solución de yoduro de arilo (90 mg, 0,157 mmol, 1 equiv.), ácido borónico **337** (64 mg, 0,173 mmol, 1,1 equiv.), carbonato de cesio (102 mg, 0,314 mmol, 2 equiv.) y acetato potásico (15 mg, 0,157 mmol, 1 equiv.) en DMSO (2 ml) se desgasificó mediante burbujeo de argón a través de la solución durante 10 min. Después, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (23 mg, 0,031 mmol, 0,2 equiv.) y el matraz se purgó con argón. La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió en salmuera (10 ml), se acidificó con HCl 1 N hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de 3, y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-15 %/EtOAc) para dar 55 mg de **338**. Rendimiento del 44,6 %. EM (IEN(+)) m/z 771,45 (M+H)⁺.

Parte E



A una solución de **338** (55 mg, 0,071 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadieron HBTU (32,5 mg, 0,086 mmol, 1,2 equiv.) y (S)-N1,N1-dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (25 mg, 0,143 mmol, 2 equiv.) seguido de TEA (30 μ l, 0,213 mmol, 3 equiv.). Después de agitar a ta durante 30 min, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con salmuera (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material se purificó por HPLC para dar 16 mg de **334**. Rendimiento del 24 %. EM (IEN(+)) m/z 931,61 M⁺.

Ejemplo 125

Los datos del análisis de afinidad de unión a Bcl-2 y Bcl-xL se presentan a continuación para diversos compuestos de la invención. Obsérvese que "*****" indica que el K_i es < 1 nM, "****" indica que el K_i es 1-5 nM, "****" indica que el K_i es 5-9 nM, "****" indica que el K_i es >9 nM. Obsérvese que "++++" indica que el K_i es <1 μ M, "++++" indica que el K_i es 1-5 μ M, "++" indica que el K_i es 5-10 μ M, y "+" indica que el K_i es > 10 μ M.

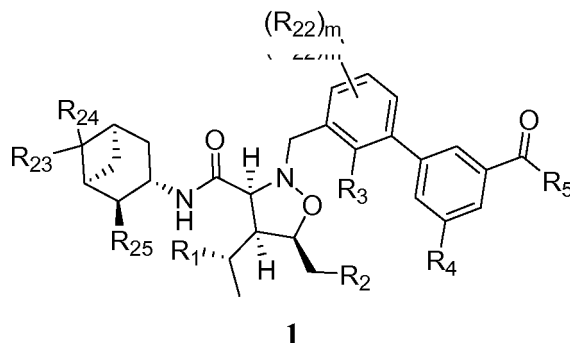
Compuesto	Bcl2	Bcl-XI	Compuesto	Bcl2	Bcl-XI	Compuesto	Bcl2	Bcl-XI
1	****	++++	84	*	+	240	****	+++
12	**	++	85	*	++	247	****	++++
15	****	++++	86	*	+	251	****	++++
23	****	++++	87	*	+	252	****	+++
24	****	++++	91	*	+	253	****	++++
25	****	++++	92	*	+	255	****	++++
26	****	++++	93	*	+	256	****	++++
33	****	++++	94	***	+	257	****	++++

ES 2 489 645 T3

34	****	++++	95	**	++	258	****	++++
35	****	++++	96	**	++	259	****	+++
36	****	++++	97	*	+	260	***	++++
37	****	++++	98	*	++	262	**	+++
38	****	+	99	*	+	263	****	++++
53	***	+	100	****	+++	264	****	++++
54	***	+	111	****	++++	265	****	++++
55	****	+++	112	****	++++	267	****	+++
60	****	+++	113	****	++++	268	***	+++
61	****	++++	114	****	++++	269	****	++++
62	****	++	115	****	++++	270	***	+++
63	****	++	126	****	++++	271	****	++++
64	****	+	127	****	++++	272	****	+++
65	****	+	136	****	++++	274	****	+++
66	****	++	143	****	++++	285	****	++++
67	****	++	144	****	++++	290	****	++++
68	****	++++	151	****	++++	296	****	++++
69	**	+	152	****	++++	299	****	++++
70	***	+	160	****	++++	302	****	+++
71	*	+++	165	****	++++	306	****	++++
72	****	++++	170	***	+++	308	****	++++
73	****	++++	176	***	+++	309	****	++++
74	*	++	182	****	++++	310	****	++++
75	**	+++	183	***	+++	311	****	++++
76	**	+	193	***	+++	312	****	++++
77	**	+++	196	****	++++	313	****	++++
78	*	++	202	****	++++	314	****	++++
79	*	++	206	****	++++	315	****	++++
80	**	++	213	****	+	316	****	++++
81	*	+	218	****	+++	320	****	++++
82	*	+	219	***	+++	321	*	++
83	*	+	230	****	++++	295-amina	****	++++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 1:



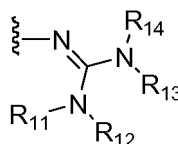
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en la que independientemente para cada caso

m es 0, 1, 2 ó 3;

n, o y p son independientemente para cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5;

R₁ es -OH, -OC(O)R₆, -OC(O)N(R₆)(R₇) o -N(R₆)(R₇);

R₂ es -OH, -N(R₈)(R₉), -N(R)C(O)N(R₈)(R₉) o -N(R)C(O)R₁₀; o tiene la fórmula **1b**;



R₃ es alquilo C₁-C₃₀, haluro, alcoxi C₁-C₃₀, (cicloalquil) C₃-C₃₀ alcoxi C₁-C₃₀, aril (C₅-C₇)-alquiloxi (C₁-C₁₀) o -O(CH₂)₂-N(R₁₅)(R₁₆)

R₄; es -NMe₂, -NEt₂, -NHet, -NHCH₂CHMe₂, -N(Me)CH₂CHMe₂, -NHCH₂CH₂OH, -N(Me)CH₂CH₂OH, -N(Me)CH₂CO₂H, -N(Me)CH₂C(O)NH₂, -N(Me)CH₂C(O)NHMe, -N(Me)CH₂C(O)NMe₂, -NHC(O)Me, 1-piperidinilo, 4-morfolino, (R)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinilo, -NO₂, Br, Cl, -C(O)Me;

R₅ es -N(R₁₇)(R₁₈);

R₆ y R₇ son independientemente para cada caso H, alquilo C₁-C₃₀, aril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroaril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), en donde heteroarilo comprende de uno a cuatro heteroátomos, o -[C(R₁₅)(R₁₆)]_n-R₁₉;

R₈ y R₉ son independientemente para cada caso H, alquilo C₁-C₃₀, aril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀) o heteroaril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), en donde heteroarilo comprende de uno a cuatro heteroátomos;

R₁₀ es alquilo C₁-C₃₀, halo alquilo C₁-C₃₀ o -[C(R₁₅)(R₁₆)]_o-COOR;

R, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ son independientemente para cada caso H o alquilo C₁-C₃₀;

R₁₇ y R₁₈ son independientemente para cada caso H, alquilo C₁-C₃₀, aril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), heteroaril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), en donde heteroarilo comprende de uno a cuatro heteroátomos, alcoxi C₁-C₃₀ o -[C(R₁₉)(R₂₀)]_p-R₂₁;

R₁₉ y R₂₀ son independientemente para cada caso H, hidroxilo, alquilo C₁-C₃₀, alcoxi C₁-C₃₀, amino, aminoalquilo C₁-C₃₀, acilamino C₁-C₃₀, sulfonilamino, arilo (C₅-C₇), aril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo, heterociclilo (C₃-C₁₀) que comprende de uno a cuatro heteroátomos, heterociclilo (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₁₀), en donde heterociclilo comprende de uno a cuatro heteroátomos, heteroarilo (C₅-C₇) que comprende de uno a cuatro heteroátomos o heteroaril (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₁₀), en donde heteroarilo comprende de uno a cuatro heteroátomos;

R₂₁ es independientemente para cada caso H, alquilo C₁-C₃₀, arilo (C₅-C₇), heteroarilo (C₅-C₇) que comprende de uno a cuatro heteroátomos, heterociclilo (C₃-C₁₀) que comprende de uno a cuatro heteroátomos, heterociclilo (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₁₀), en la que heterociclilo comprende de uno a cuatro heteroátomos, alcoxi C₁-C₃₀, alquilsulfonilo C₁-C₃₀, arilsulfonilo C₅-C₇, alquilsulfonamido C₁-C₃₀, arilsulfonamido C₅-C₇, amino, amido o carboxilo;

R₂₂ independientemente para cada caso es haluro o alquilo C₁-C₃₀;

R₂₃ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃₀, hidroxialquilo C₁-C₃₀, alcoxi C₁-C₃₀-alquilo C₁-C₃₀, aciloxialquilo C₁-C₃₀ y haloalquilo C₁-C₃₀;

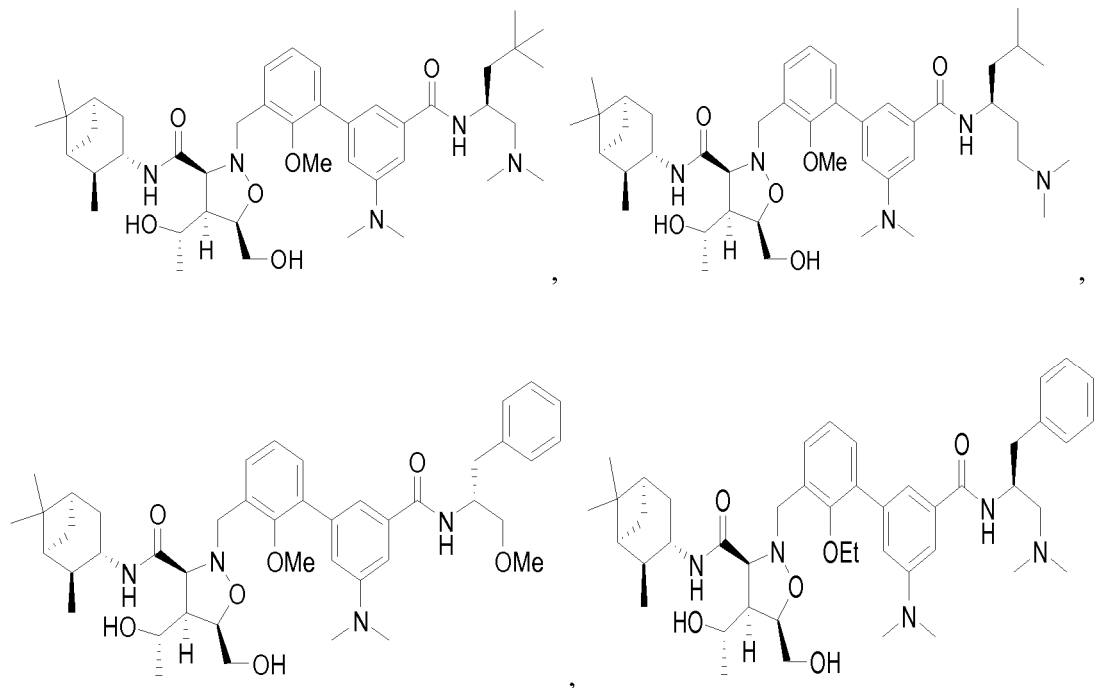
R₂₄ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃₀, hidroxialquilo C₁-C₃₀, alcoxi C₁-C₃₀-alquilo C₁-C₃₀, aciloxialquilo C₁-C₃₀ y haloalquilo C₁-C₃₀; y

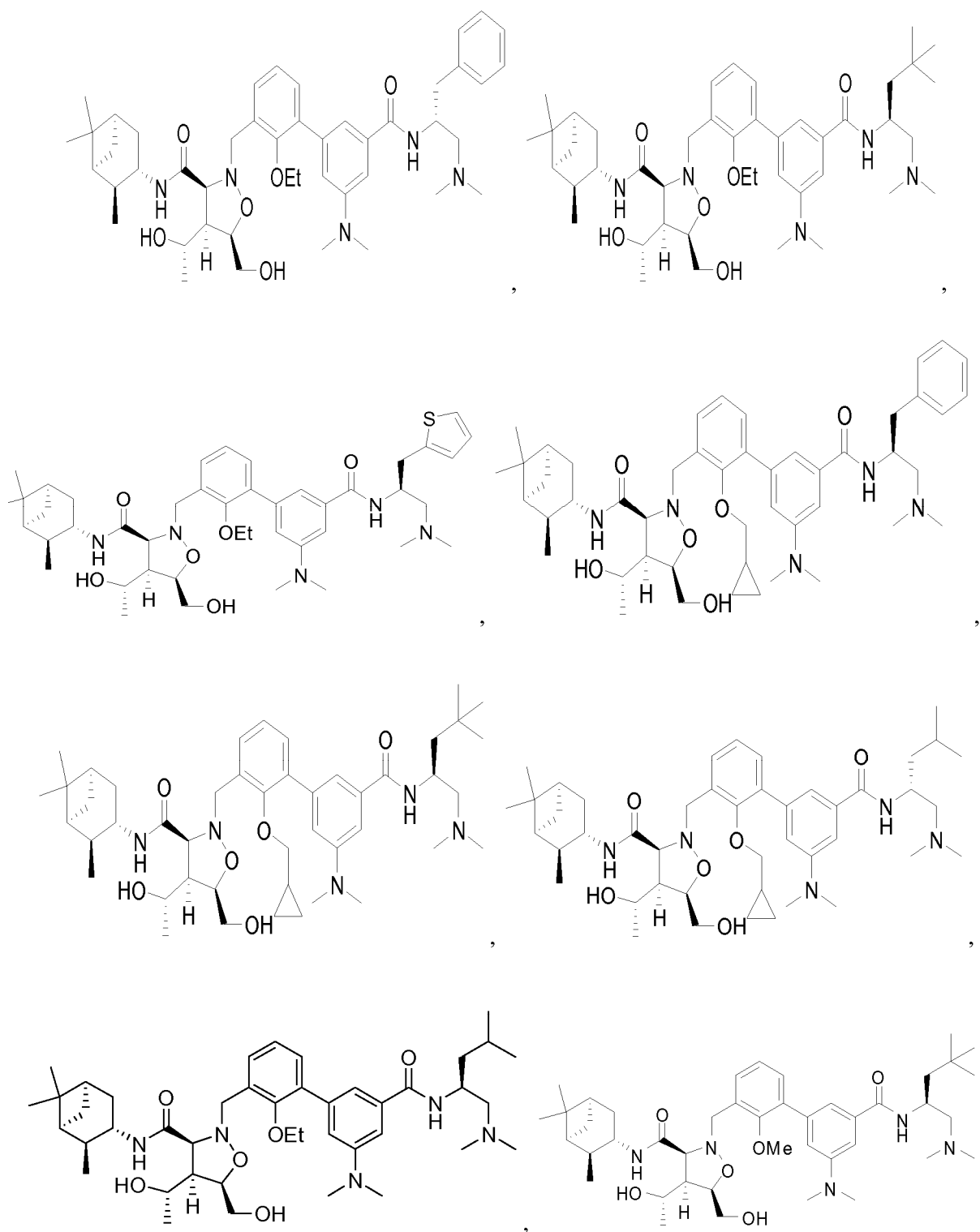
R₂₅ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃₀, hidroxialquilo C₁-C₃₀, alcoxi C₁-C₃₀-alquilo C₁-C₃₀, aciloxialquilo C₁-C₃₀ y haloalquilo C₁-C₃₀.

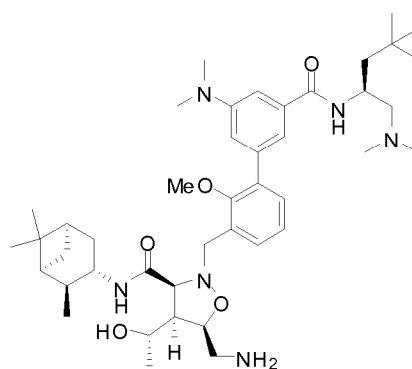
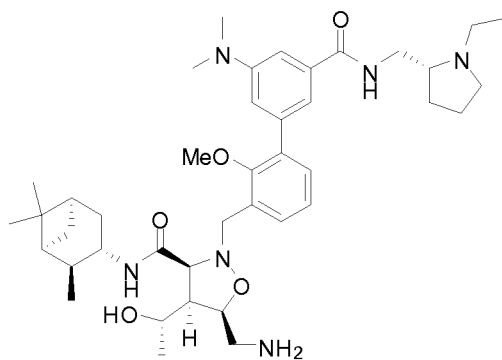
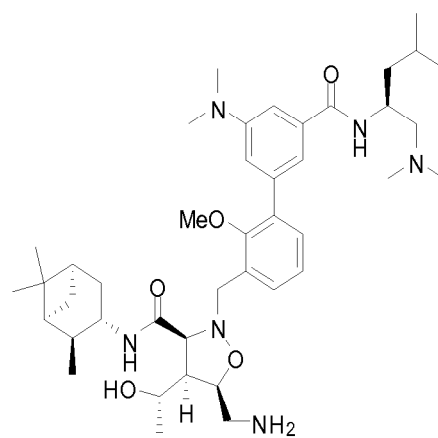
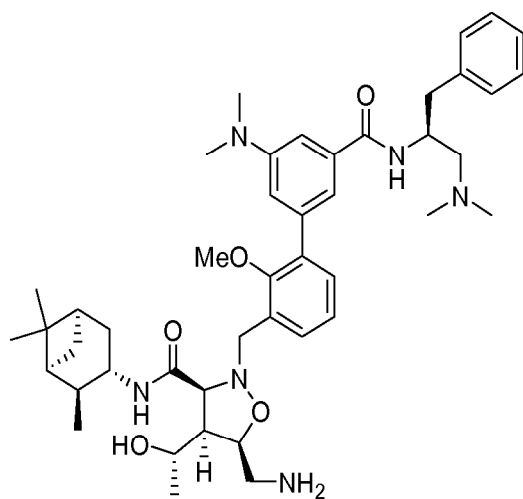
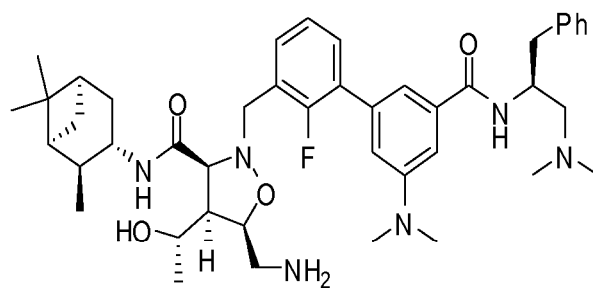
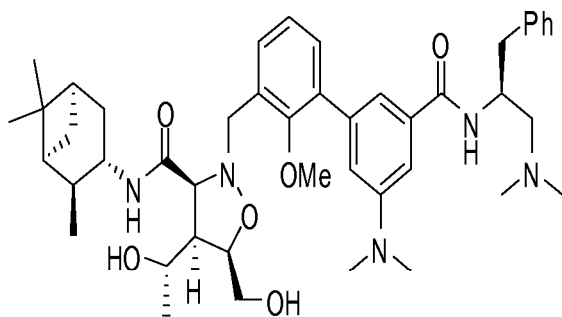
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

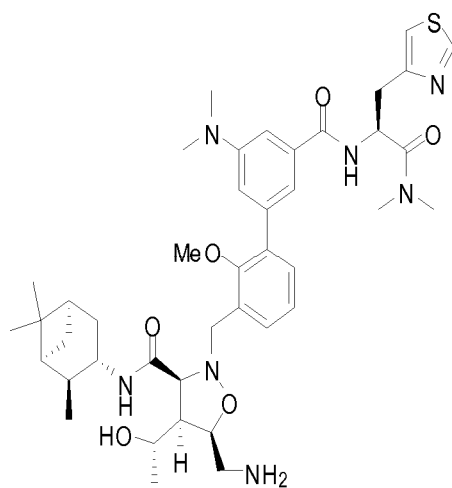
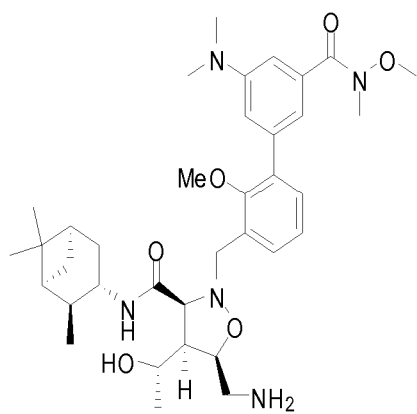
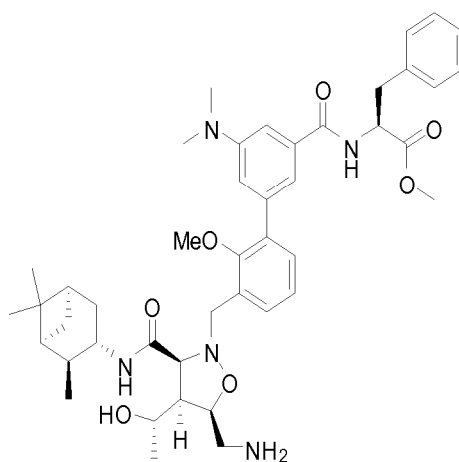
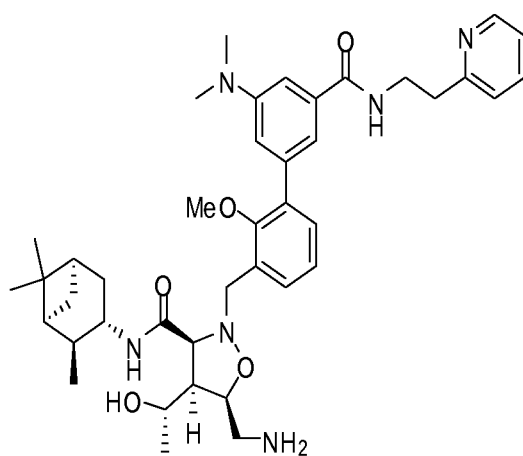
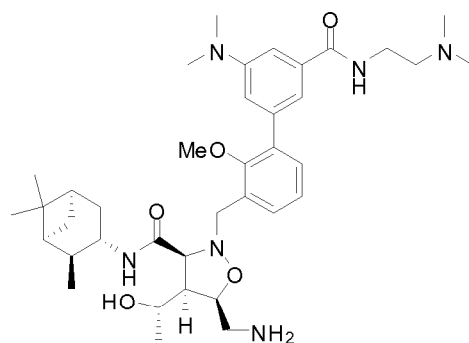
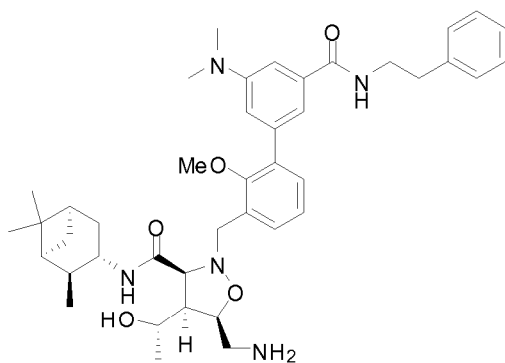
- (i) en el que R_1 se selecciona entre -OH, -OC(O)Me, -OC(O)(CH₂)₂Ph, -OC(O)CH₂CHMe₂, - OC(O)NHMe, - OC(O)NMe₂, -OC(O)NHCH₂(4-(OH)-Ph), -OC(O)NHPh, -OC(O)NHCH₂Ph, - OC(O)NH(CH₂)₄Ph, - OC(O)NH(CH₂)₂Ph, -OC(O)NH(CH₂)₂Me, -OC(O)NH(CH₂)₂NMe₂, - OC(O)NH(CH₂)₂NHC(O)Me, - OC(O)NH(CH₂)₂CHMe₂, -NHMe, -NH(CH₂)₂Ph, -NHC(O)Me y -NH(CH₂)₂NMe₂; o
- (ii) en el que R_2 es -OH, -OC(O)Me, -OCH₂CO₂H, -OCH₂CO₂Et, -N₃, -N=C(NMe₂)₂, -NH₂, - NMe₂, -NHC(O)Me, - NHC(O)CF₃, -NHC(O)Ph, -NHC(O)NHPh, -NHC(O)CH₂CH₂CO₂H, - NHC(O)CH₂CH₂CO₂Me, -NHCH₂Ph, - NHCH₂(4-piridilo), -NHCH₂(2-piridilo), -NHCH₂(4-(CO₂H)Ph), -NHCH₂(3-(CO₂H)Ph) -NHEt, -NHCHMe₂, - NHCH₂CHMe₂, -N(CH₂CHMe₂)₂, - NHCH₂(ciclopropilo), o -NHC(O)CH₂CH₂NMe₂; o
- (iii) en el que R_3 es -OMe, -OEt, -OCH₂(ciclopropilo), F, -O(CH₂)₂NMe₂, -O(CH₂)₂(4-morfolino), -OCH₂(4-(MeO)Ph) u -OCH₂(2-piridilo); o
- (iv) en el que R_4 es -NMe₂, -N(Me)CH₂CH₂OH, -N(Me)CH₂C(O)NMe₂, - N(Me)CH₂C(O)NHMe, o (R)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinilo; o
- (v) en el que R_{22} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl y terc-butilo; y m es 0 ó 1; y n es 0 ó 1; o
- (vi) en el que R_{23} y R_{24} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo, hidroximetilo, alcoximetilo C₁-C₃₀, aciloximetilo C₁-C₃₀ y halometilo; o
- (vii) R_{25} se selecciona entre metilo, hidroximetilo, alcoxi C₁-C₃₀metilo, aciloximetilo C₁-C₃₀ y halometilo, o R_{23} es metilo, R_{24} es metilo y R_{25} es metilo; o
- (viii) en el que R_1 es -OH; y R_2 es -OH o -NH₂; o R_1 es -OH; R_2 es -OH o -NH₂; y R_3 es -OMe, o R_1 es -OH; R_2 es -OH o -NH₂; R_3 es -OMe; y R_4 es -NMe₂; o
- (ix) en el que R_1 es -OH; R_2 es -OH o -NH₂; R_3 es -OMe; y R_4 es -NMe₂, - N(Me)CH₂CH₂OH, - N(Me)CH₂C(O)NMe₂, -N(Me)CH₂C(O)NHMe, o (R)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinilo; o
- (x) en el que R_1 es -OH; R_2 es -OH o -NH₂; R_3 es -OMe; R_4 es -NMe₂, -N(Me)CH₂CH₂OH, -N(Me)CH₂C(O)NMe₂, - N(Me)CH₂C(O)NHMe, o (R)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinilo; R_{23} es metilo; R_{24} es metilo; y R_{25} es metilo; o
- (xi) en el que R_1 es -OH; R_2 es -OH o -NH₂; R_3 es -OMe; R_4 es -NMe₂; R_{23} es metilo; R_{24} es metilo; y R_{25} es metilo.

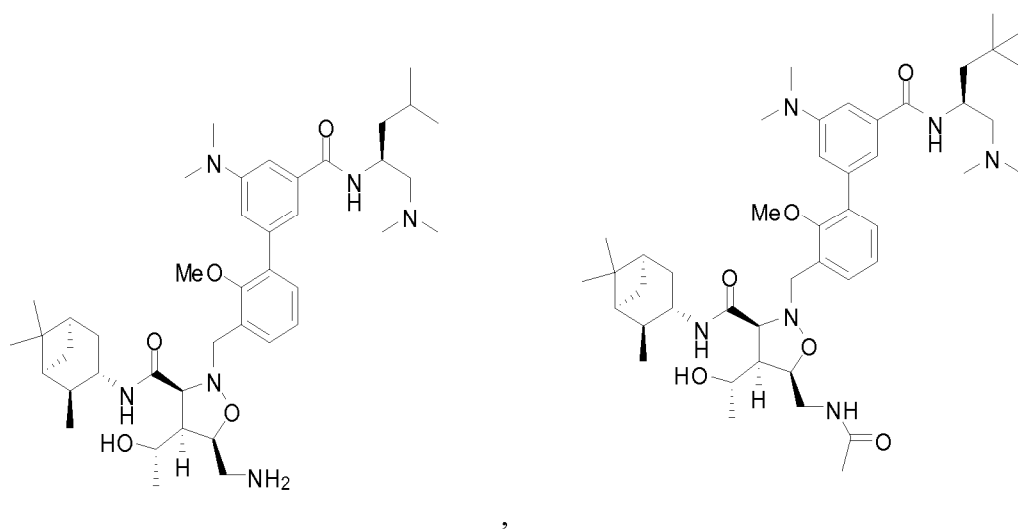
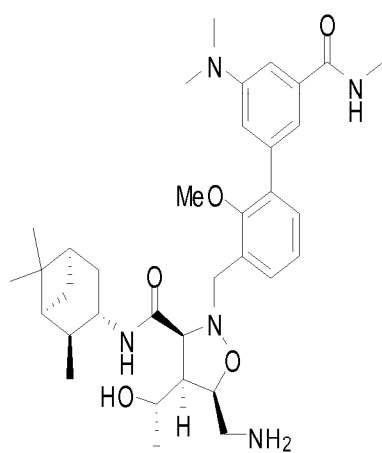
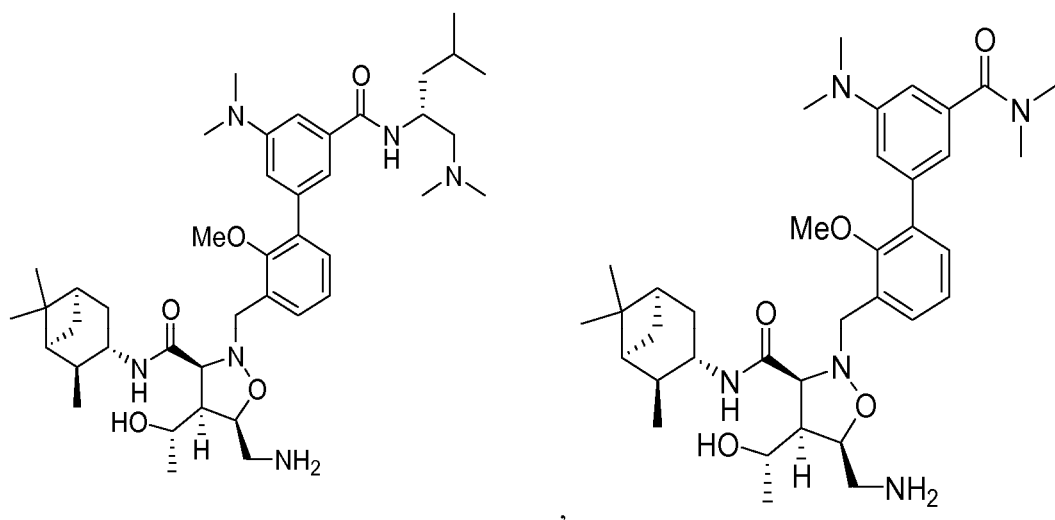
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

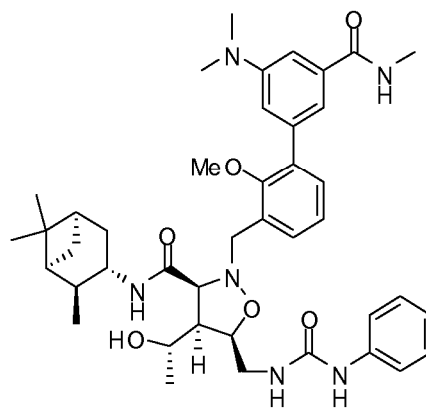
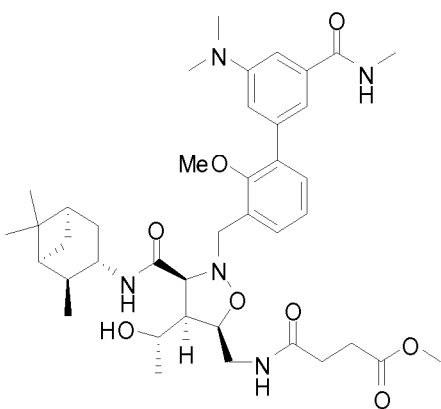
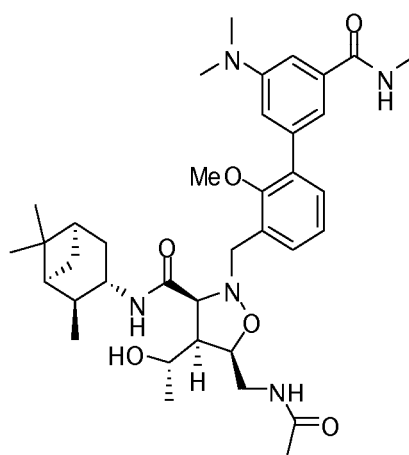
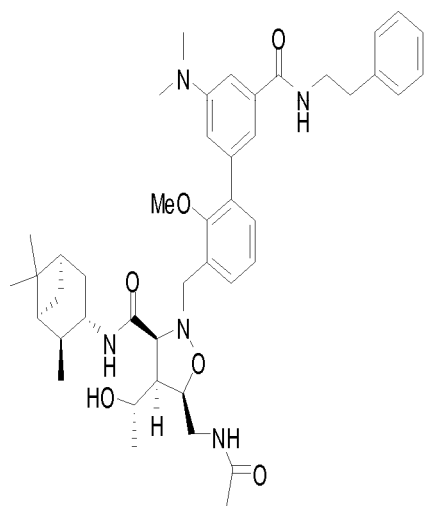
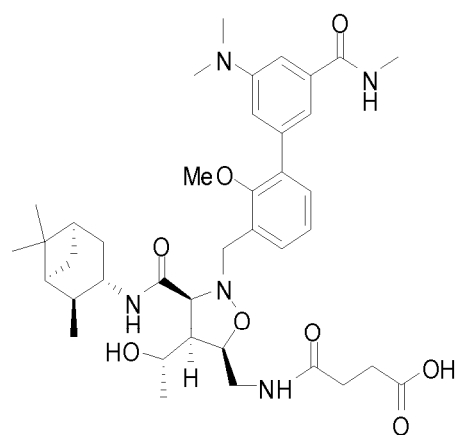
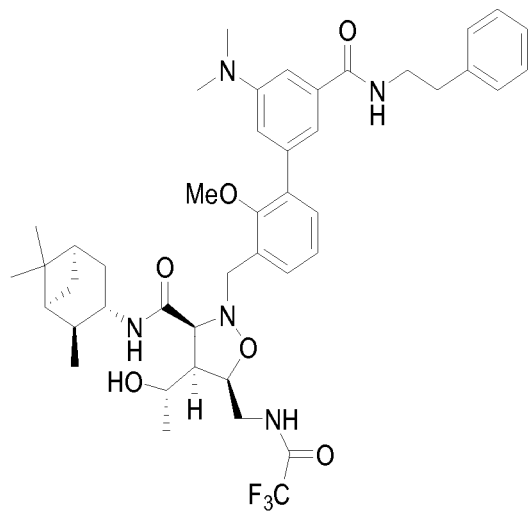


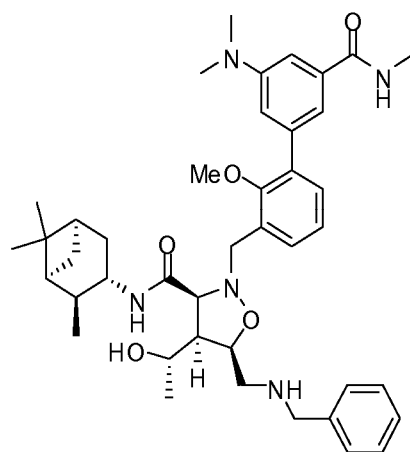
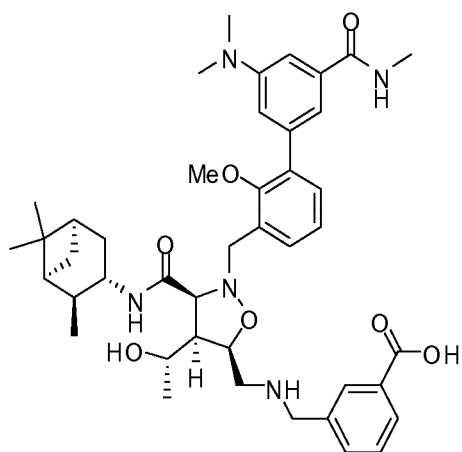
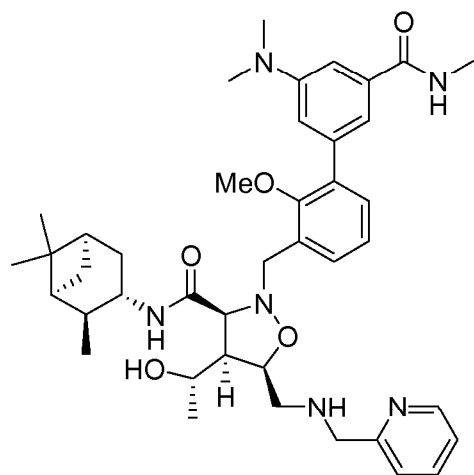
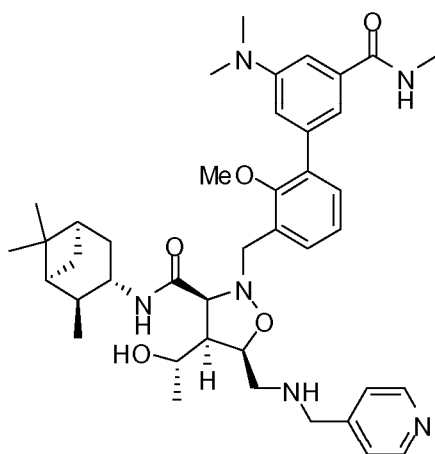
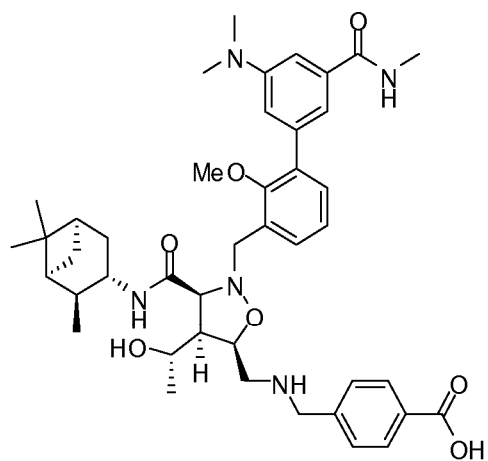
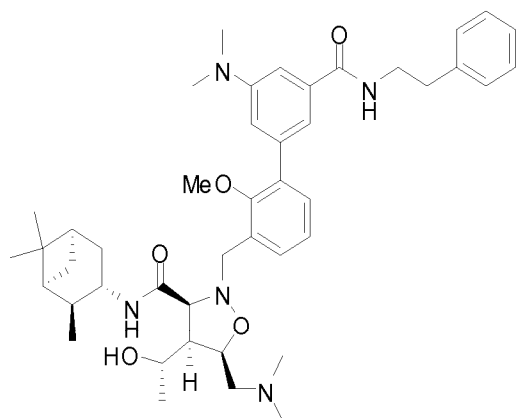


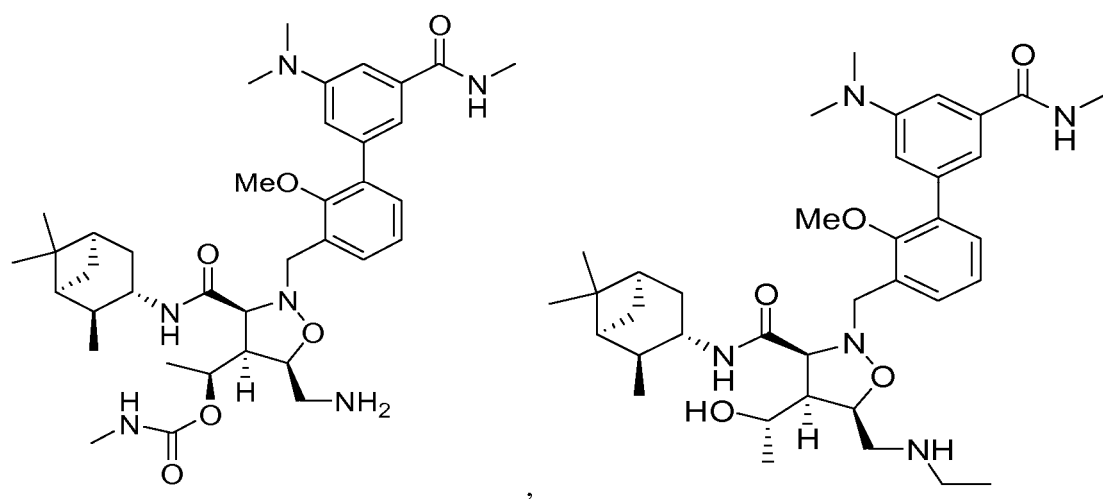
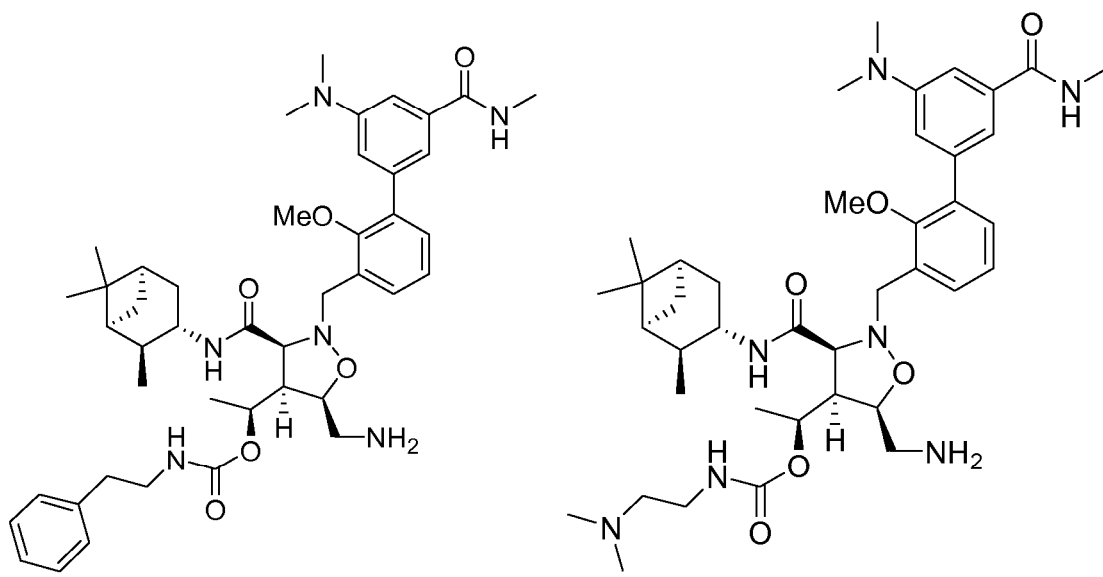
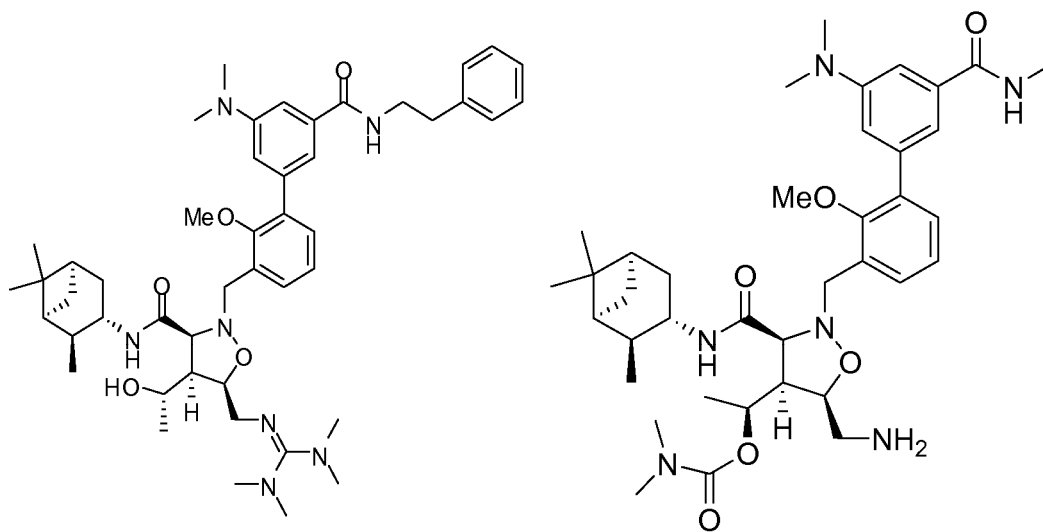


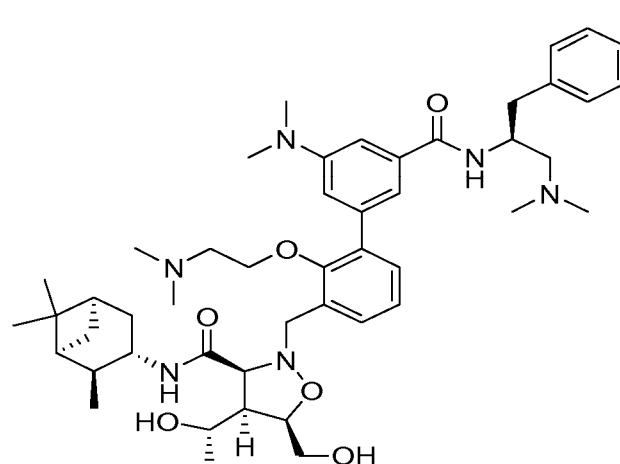
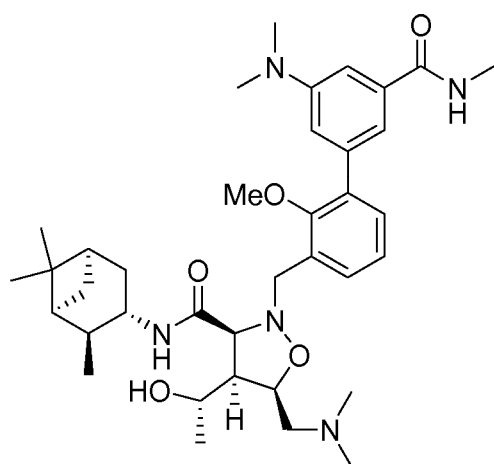
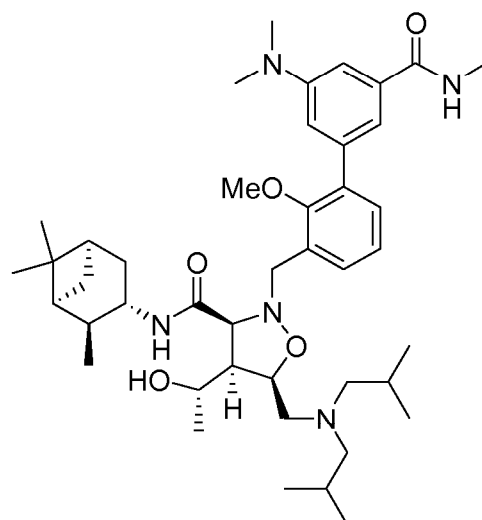
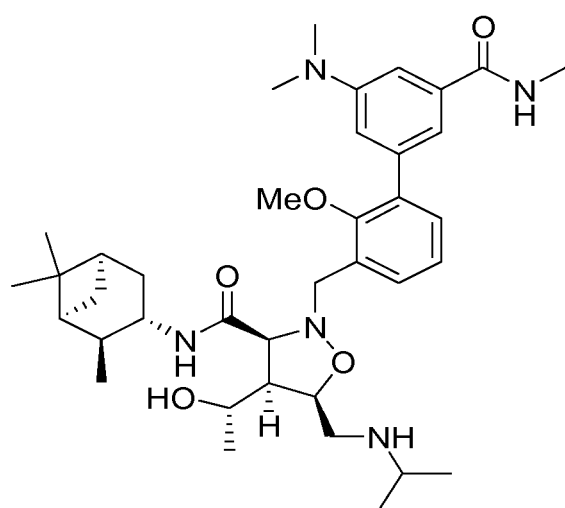
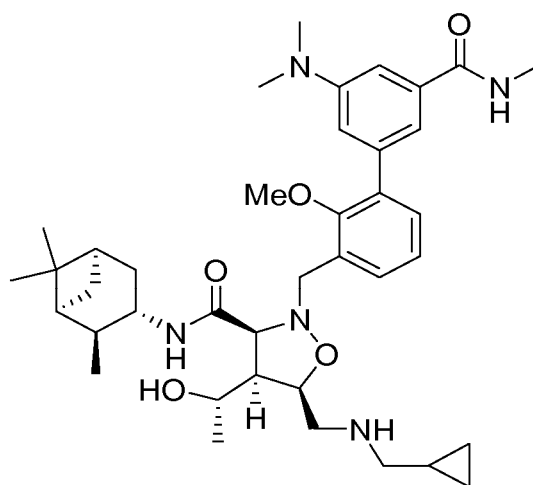
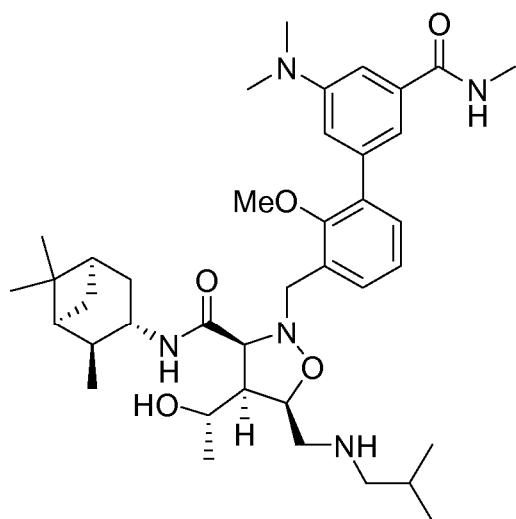


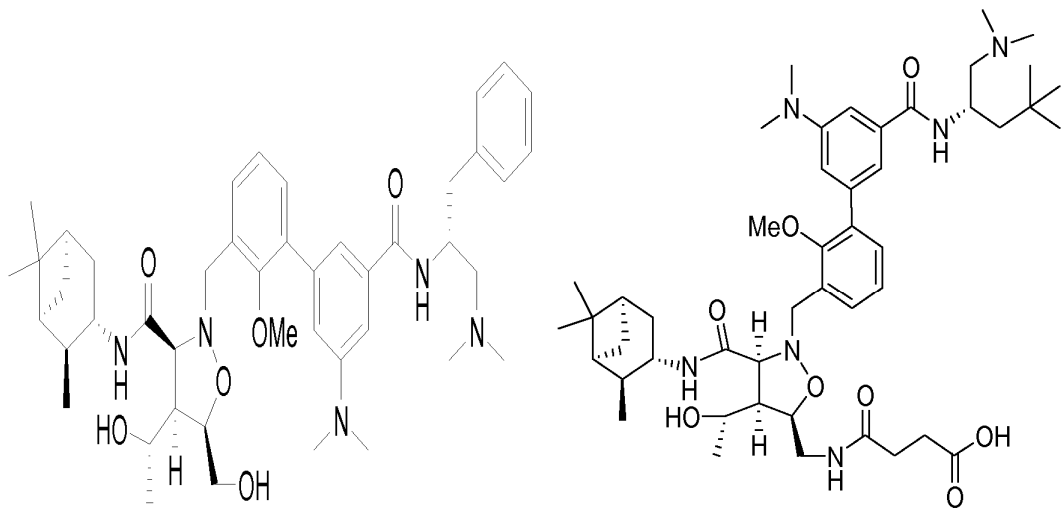




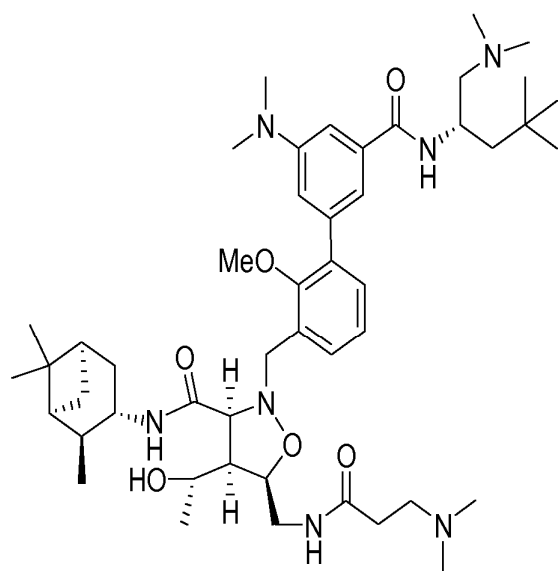




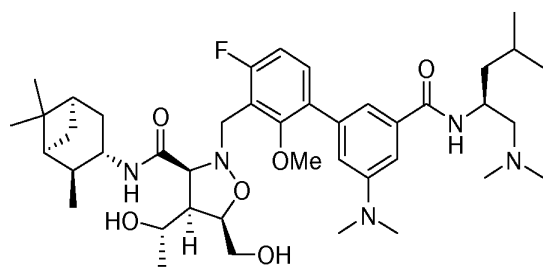




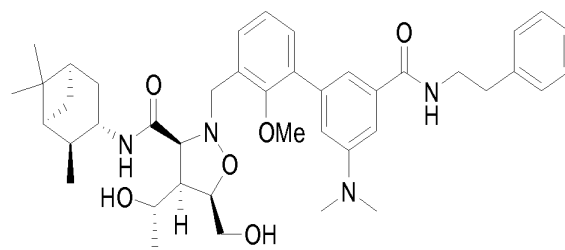
,

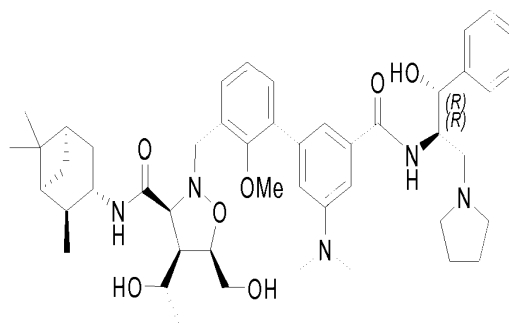
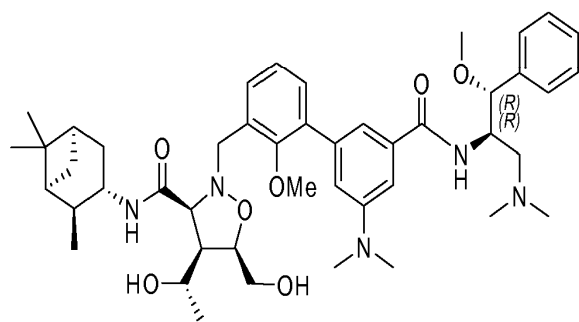
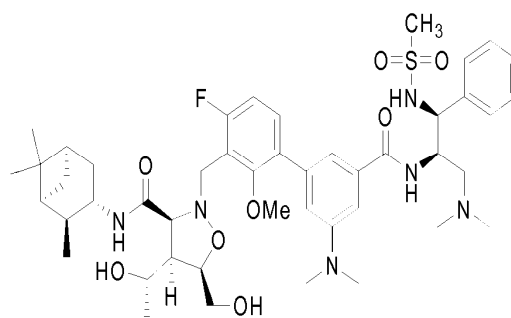
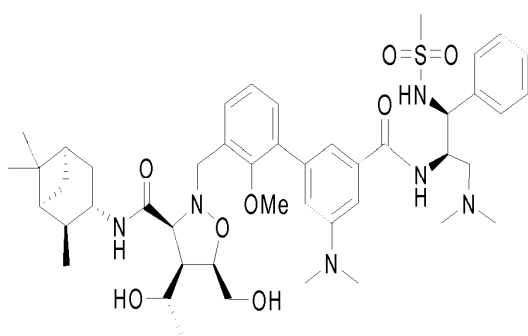
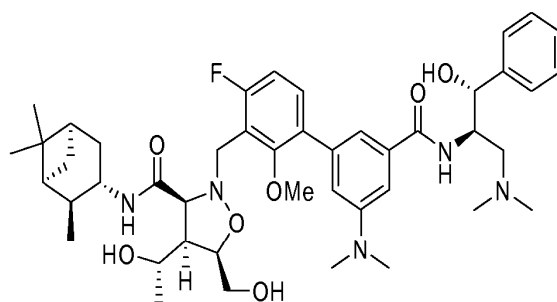
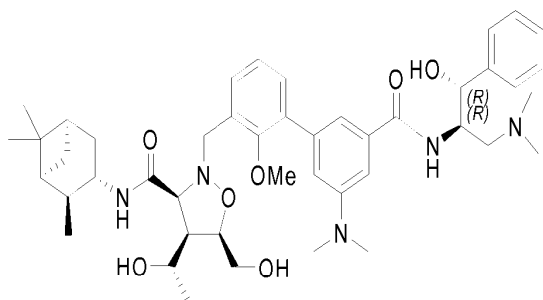
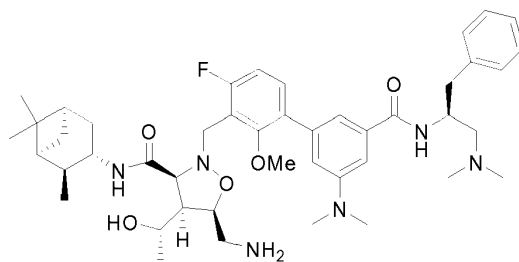


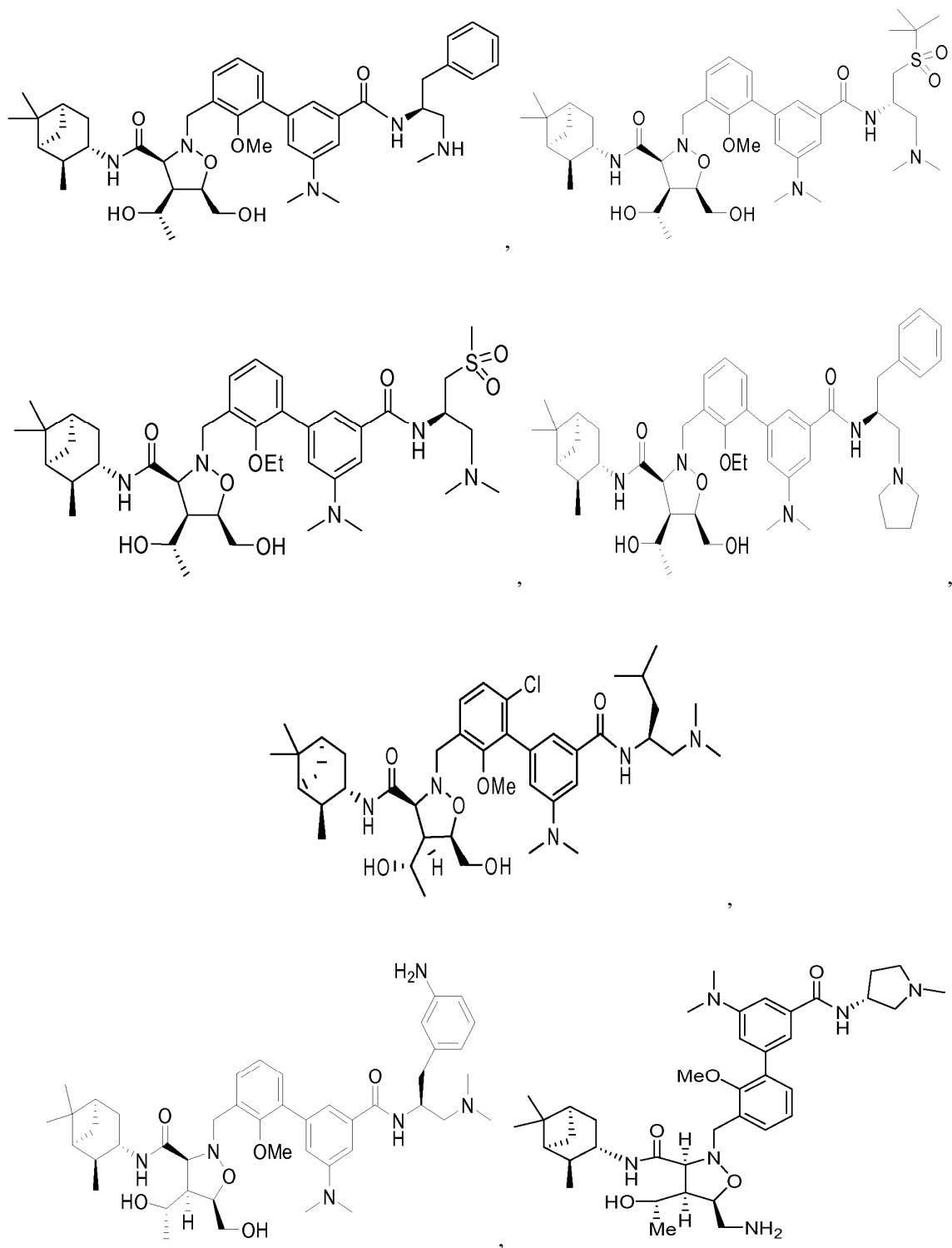
,

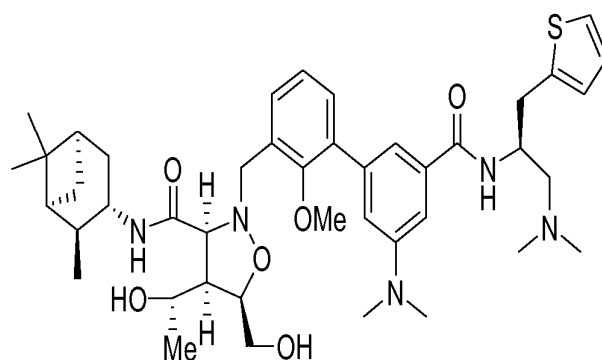
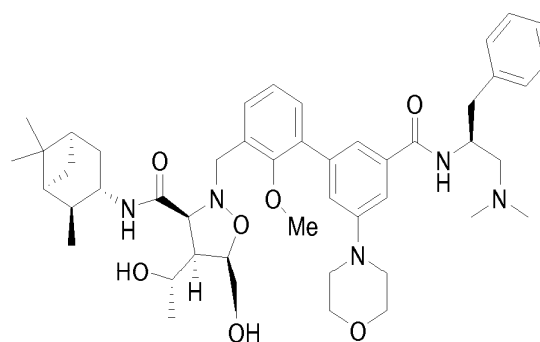
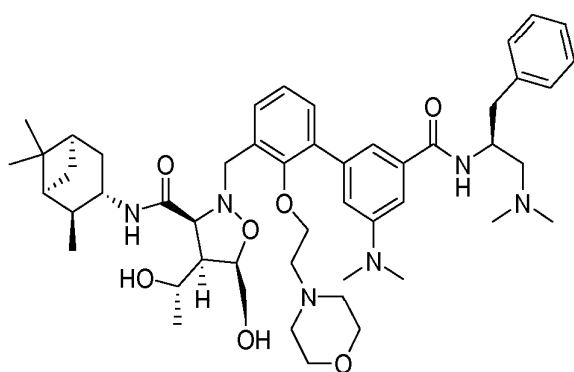
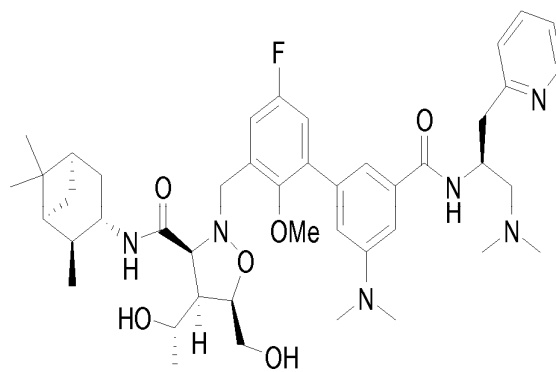
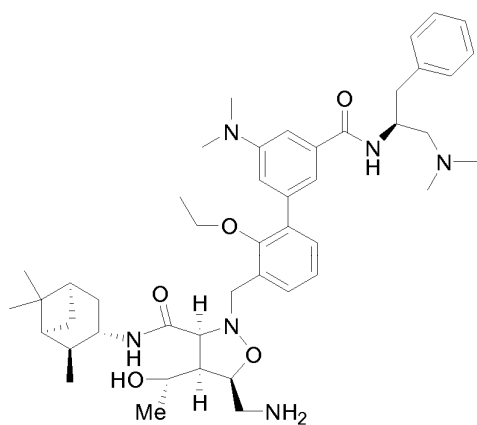


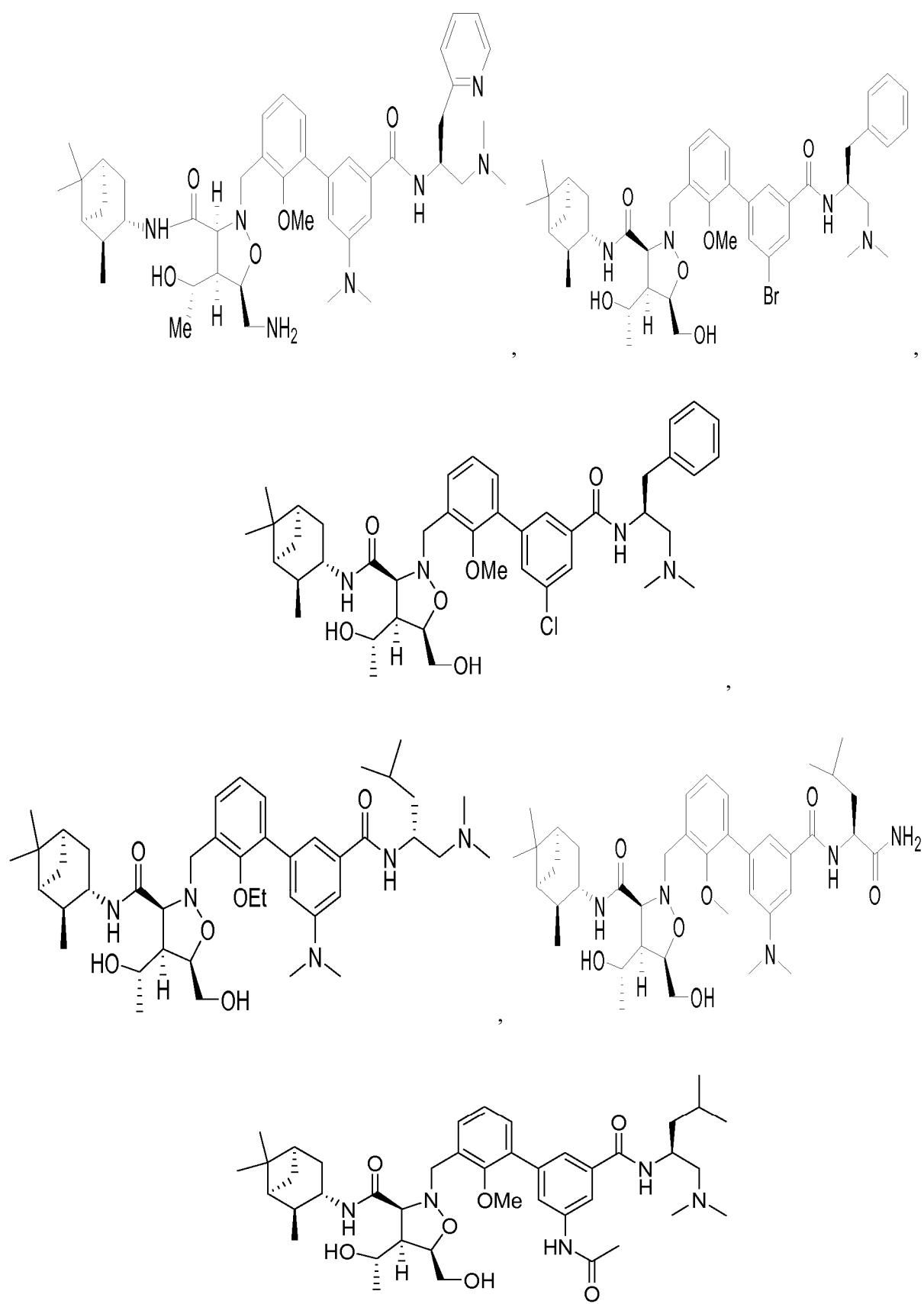
,

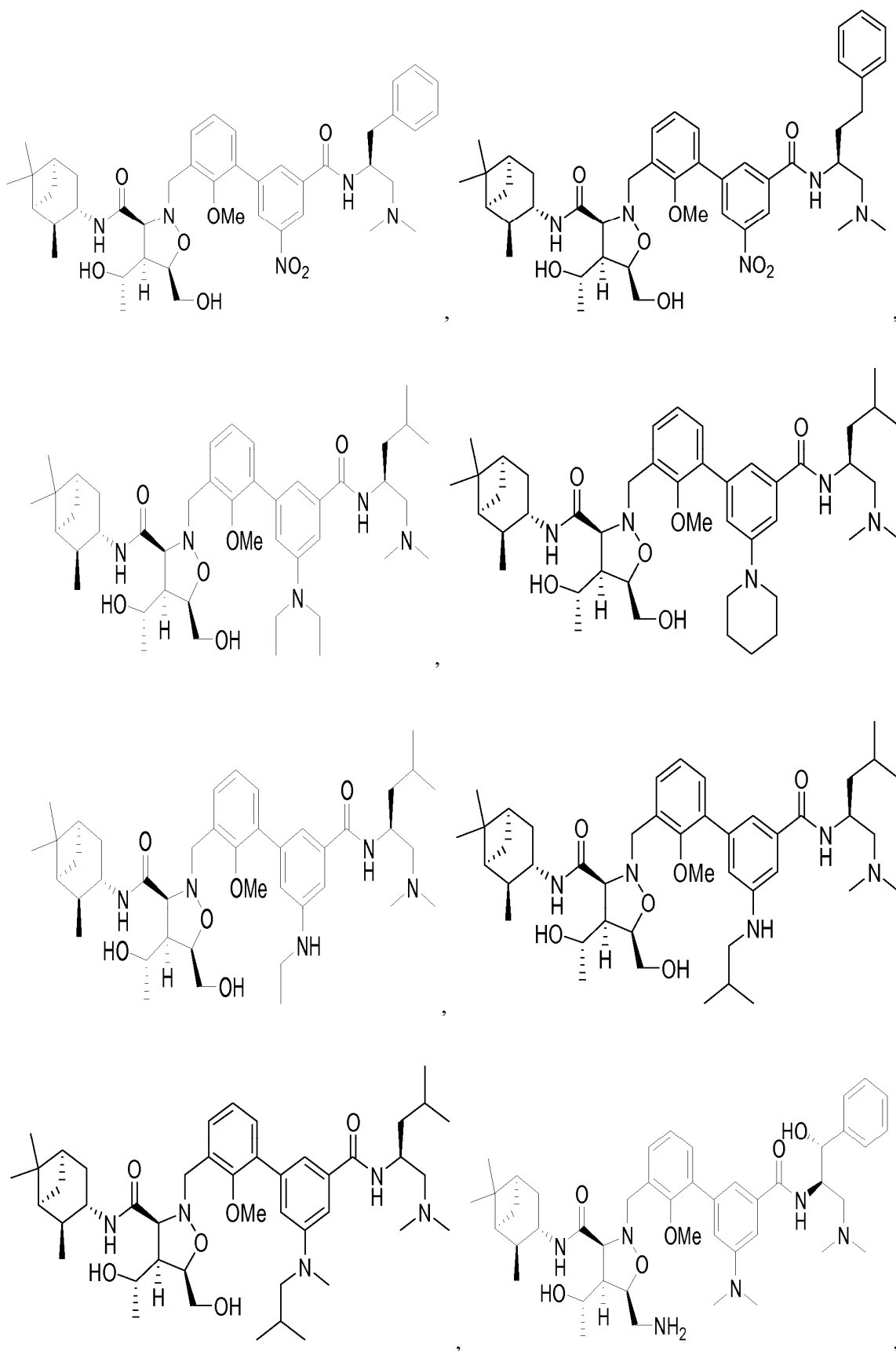


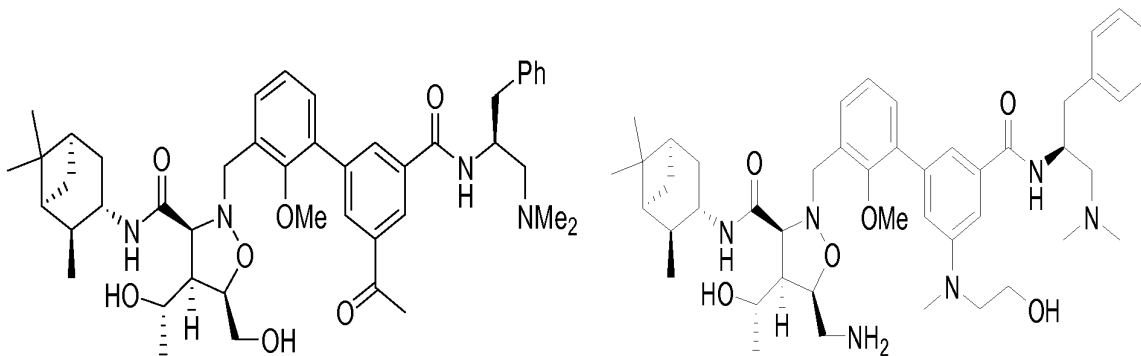
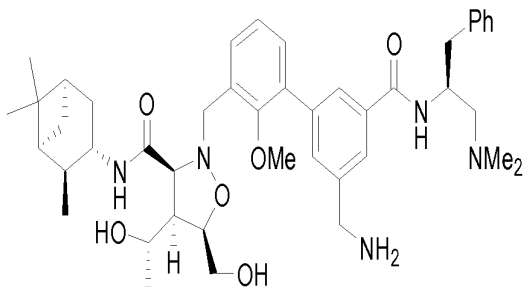
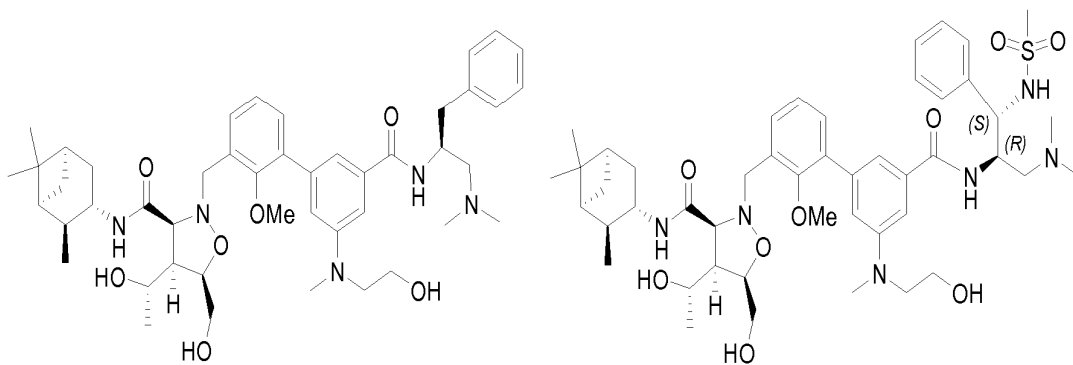
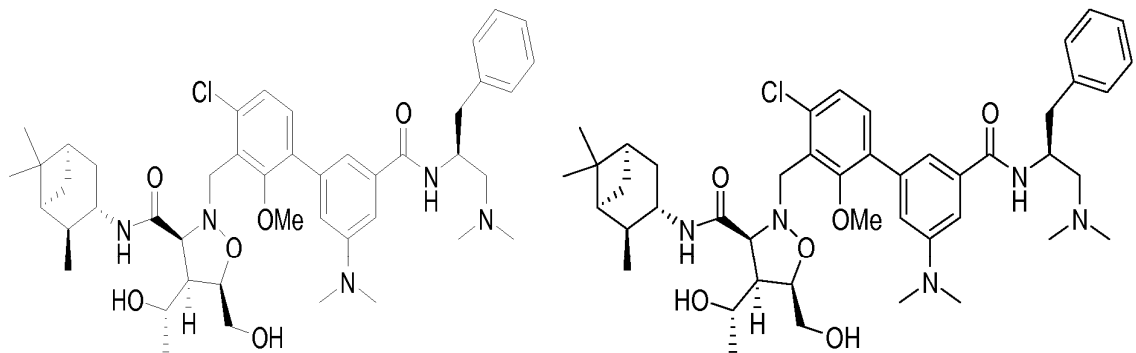


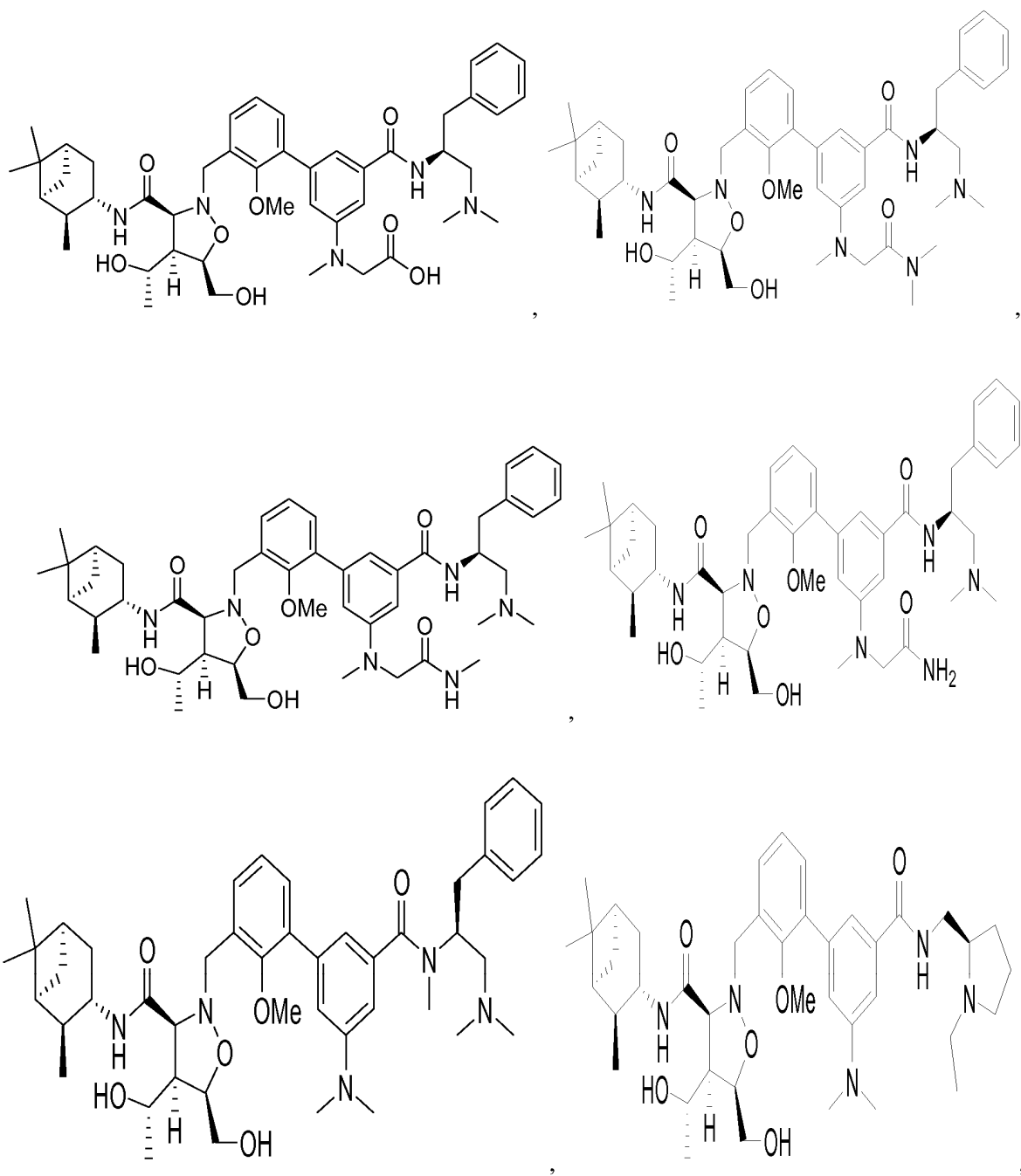


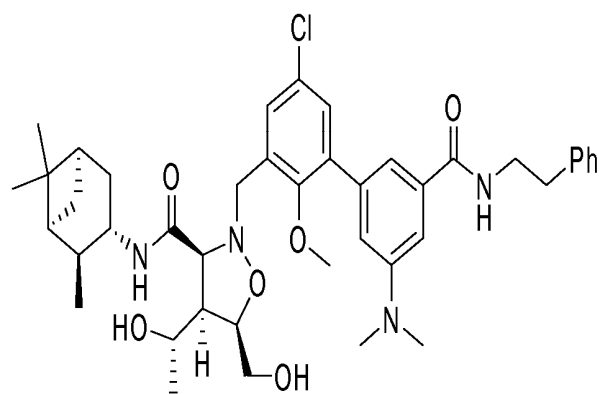
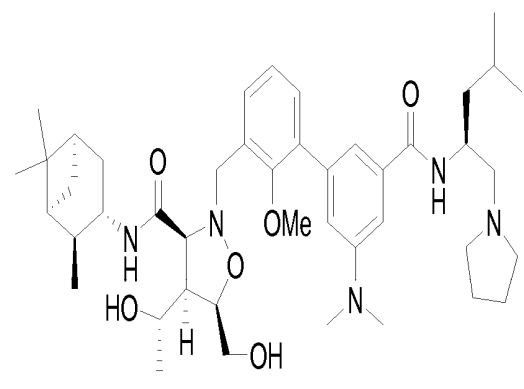
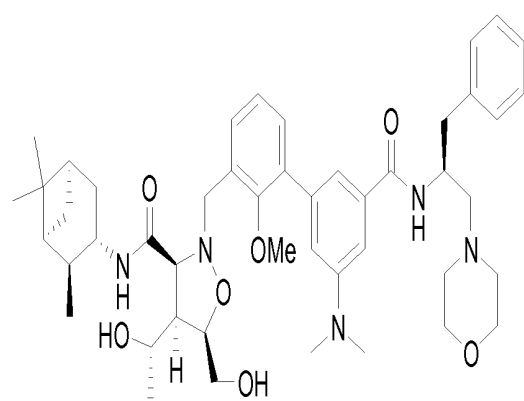
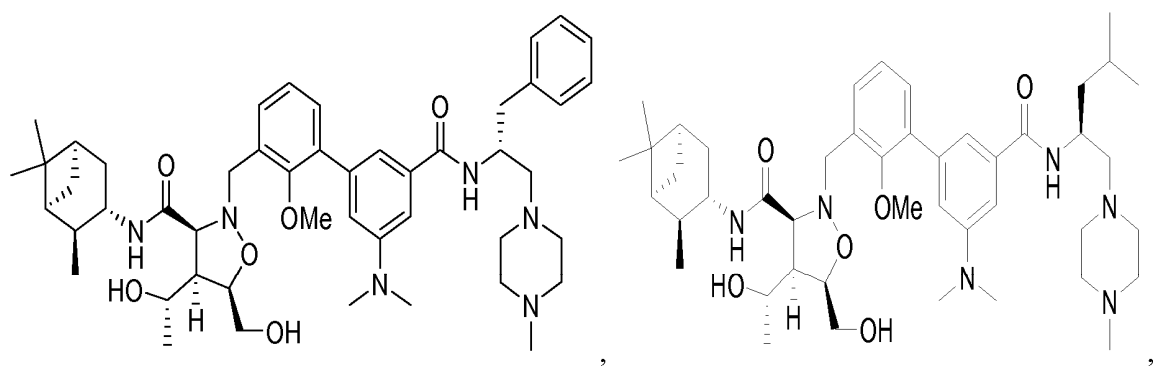


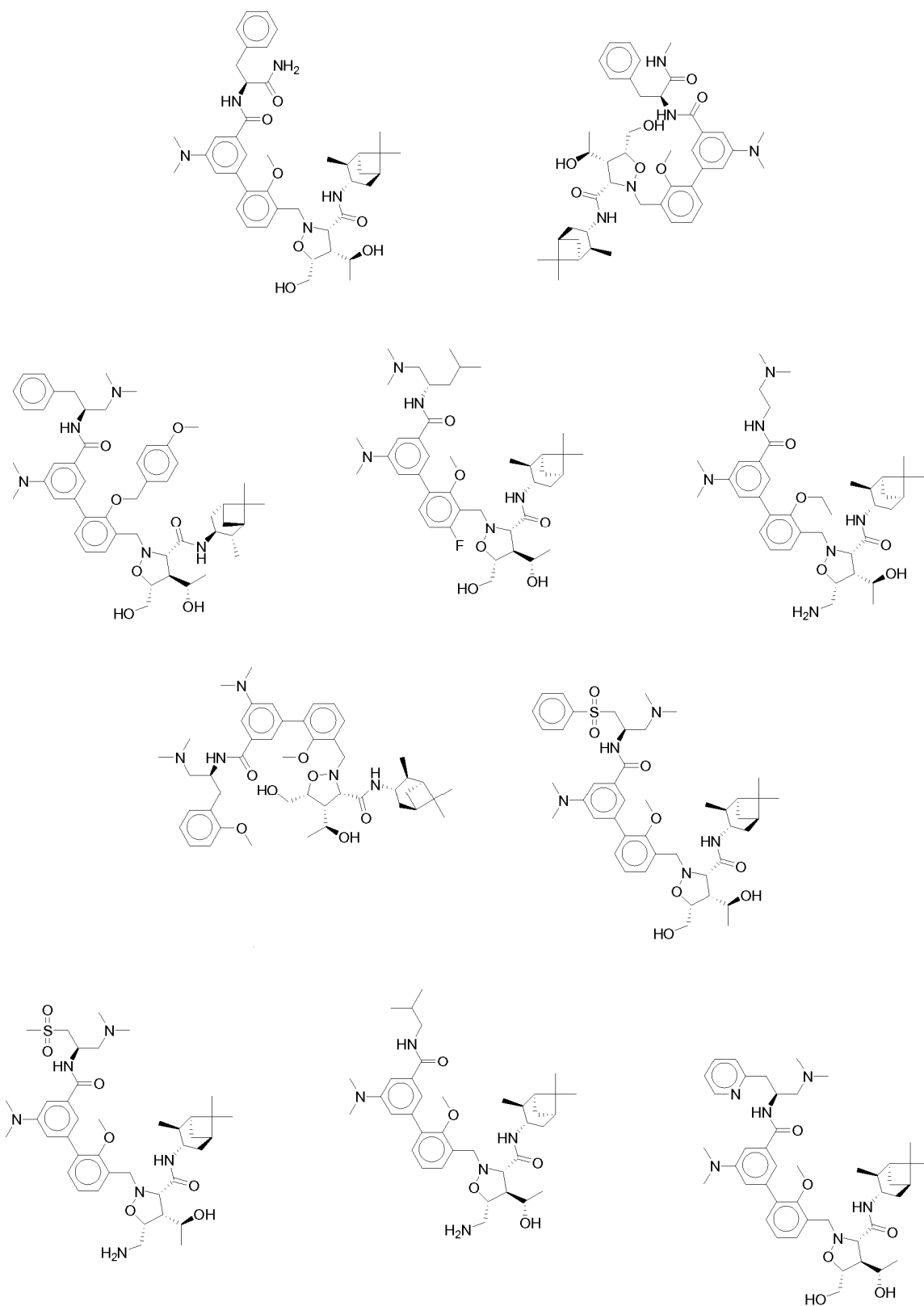


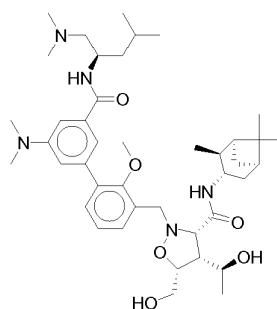
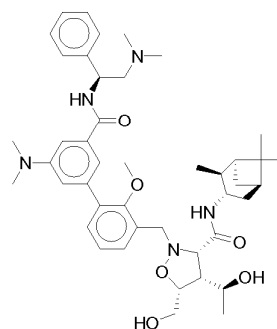
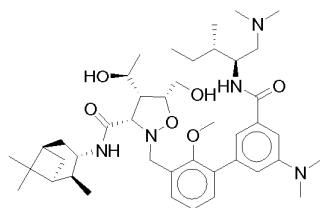
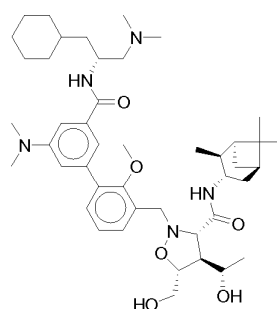
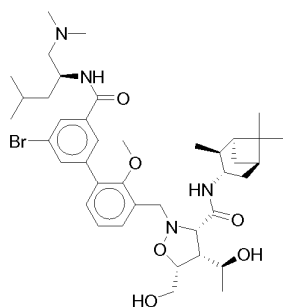
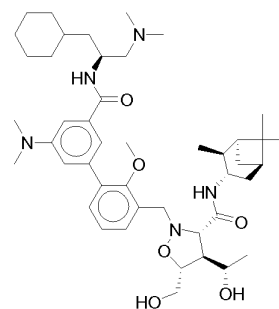
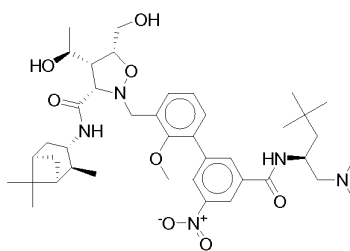
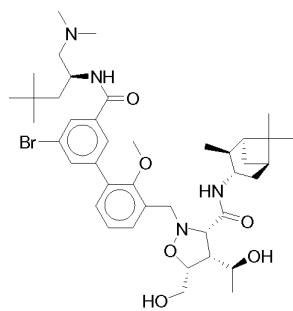


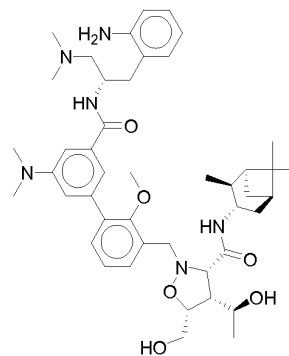
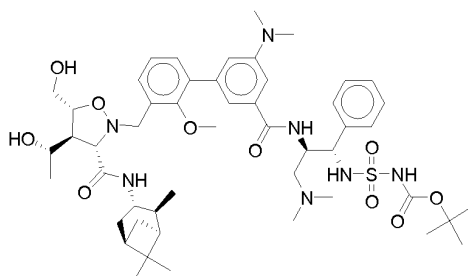
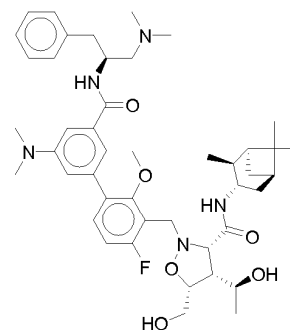
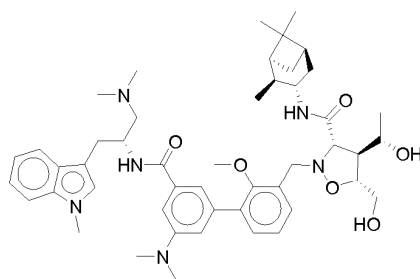
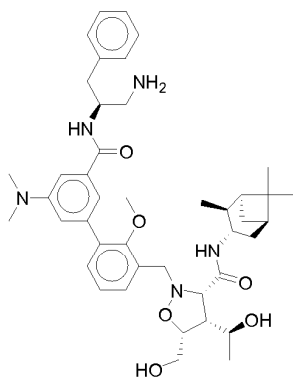
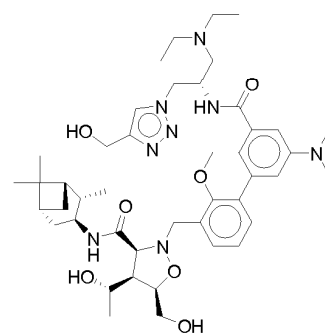
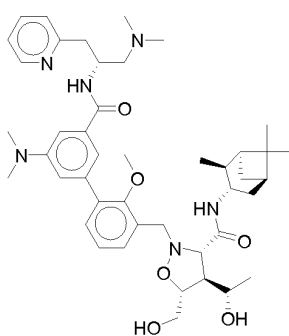
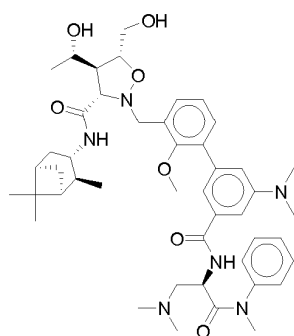
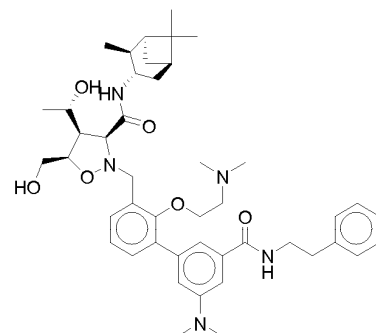
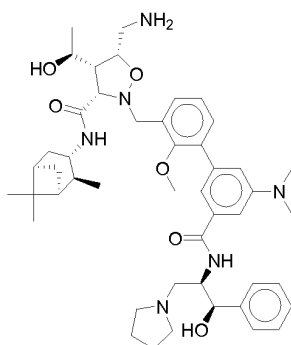
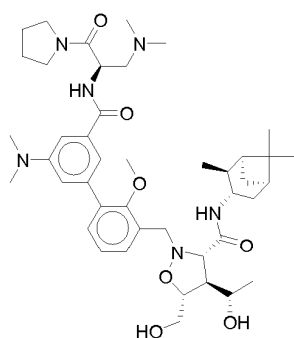


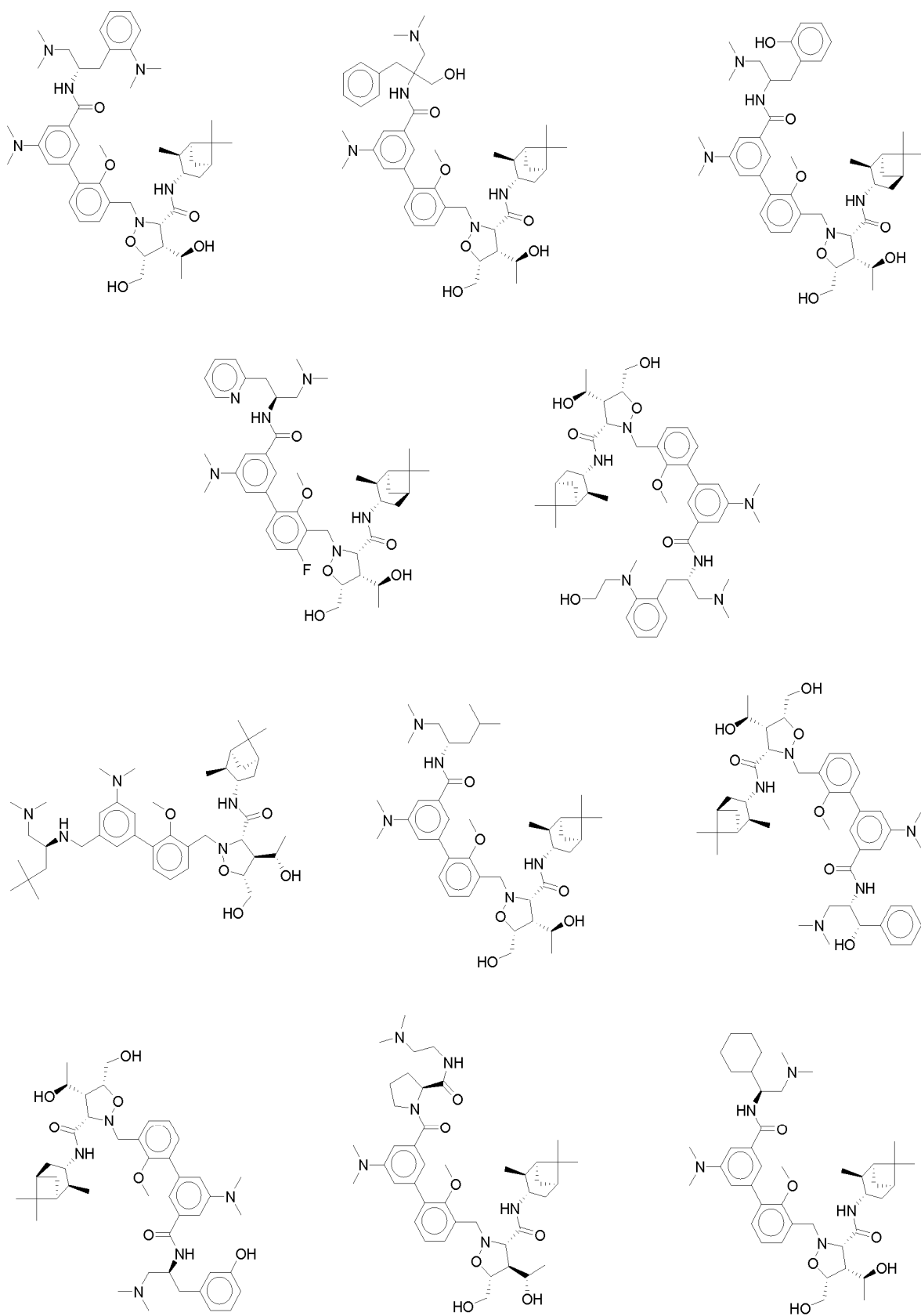


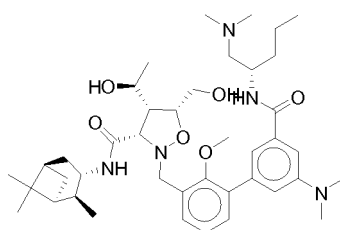
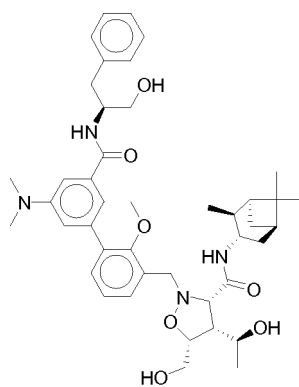
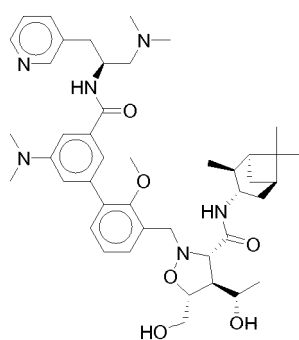
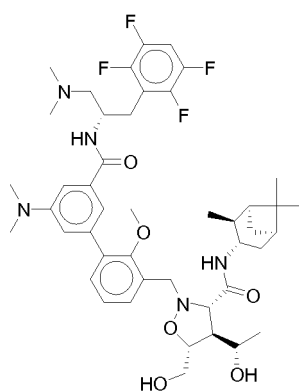


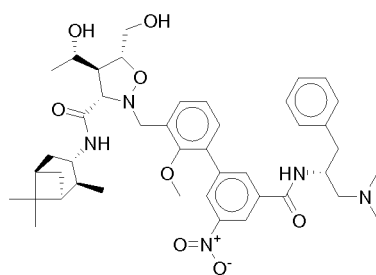
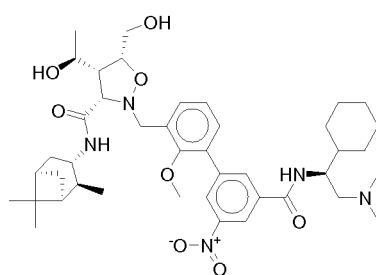
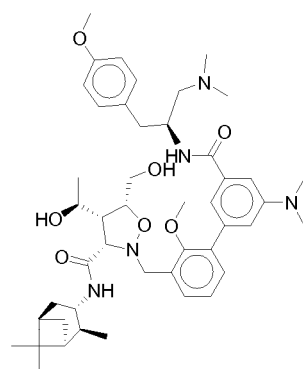
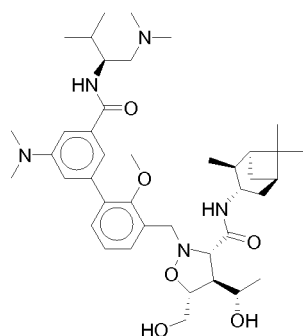


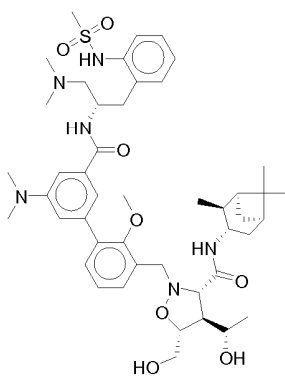
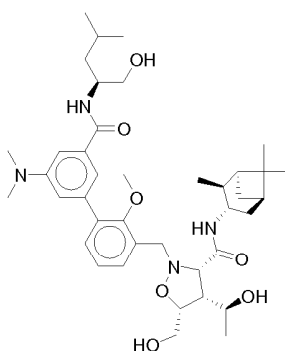
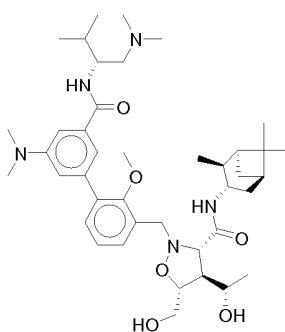
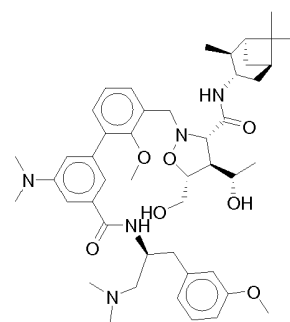
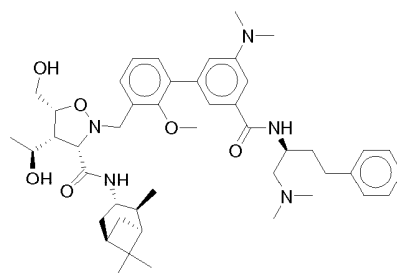
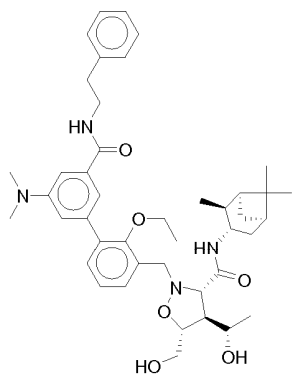


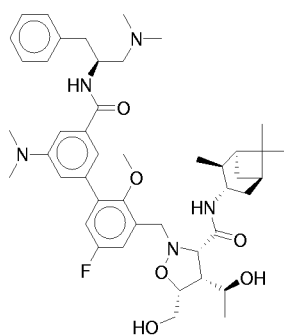
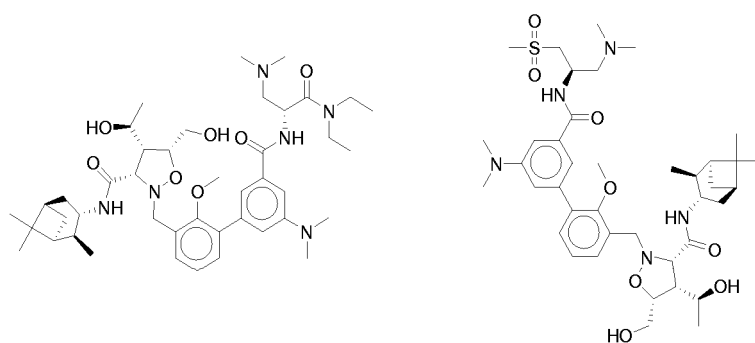
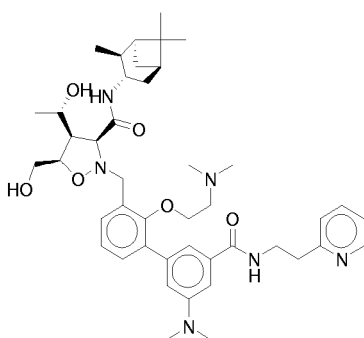
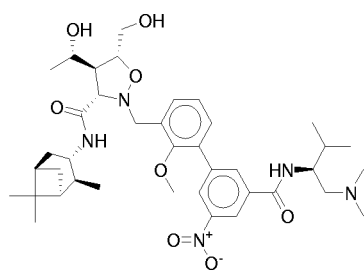


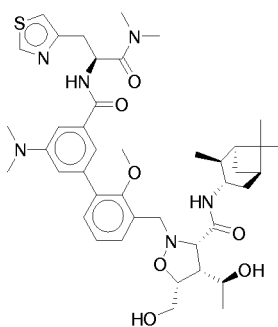
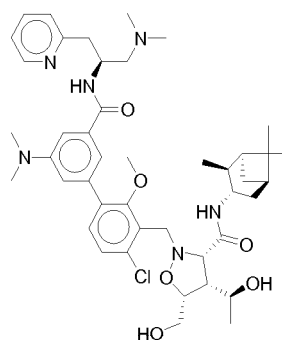
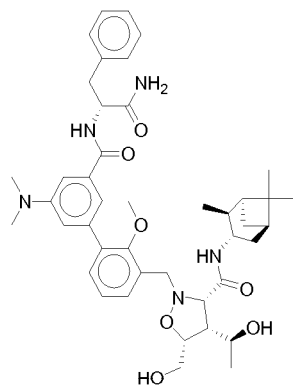
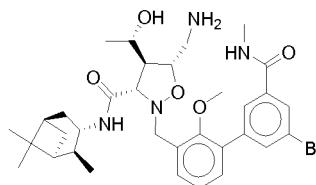
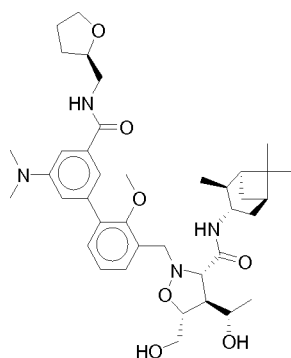
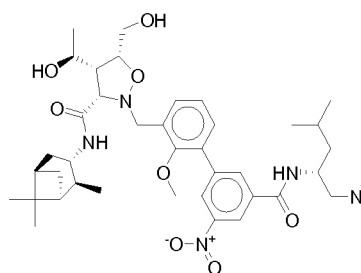
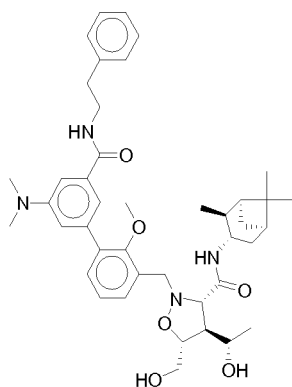


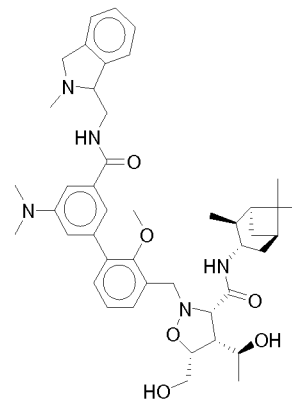
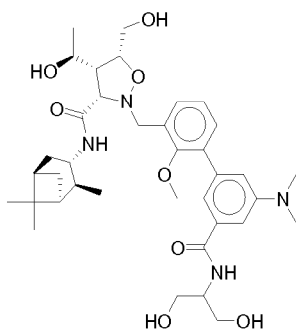
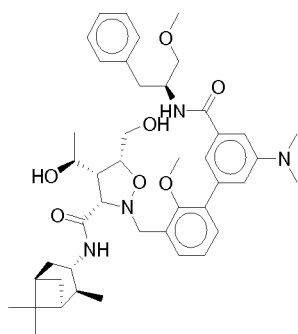
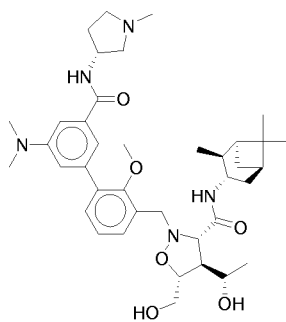
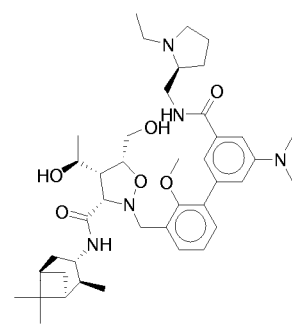
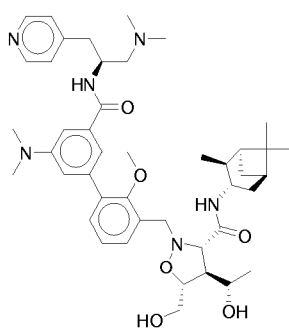
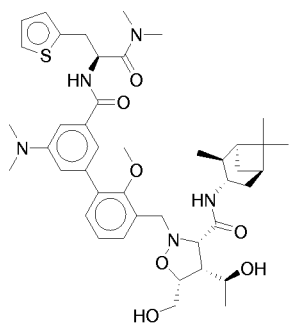
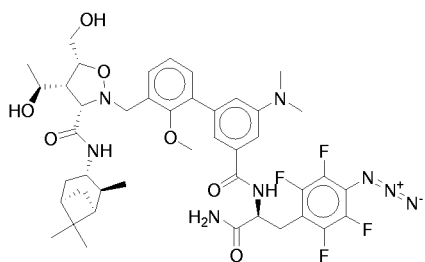


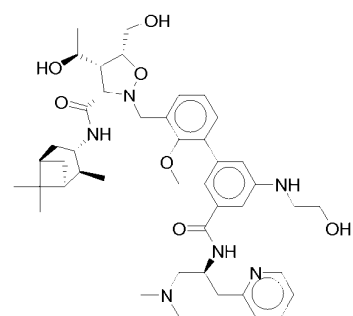
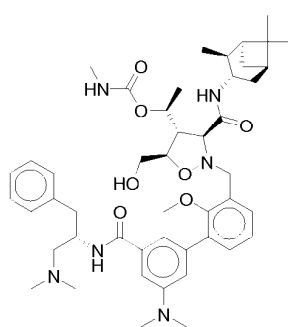
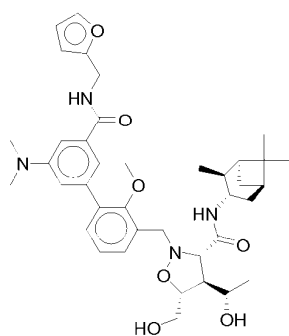
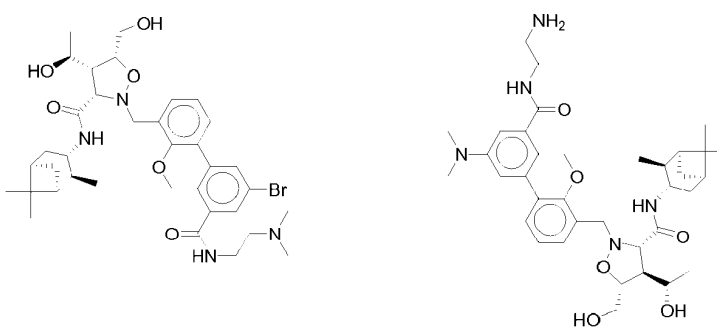
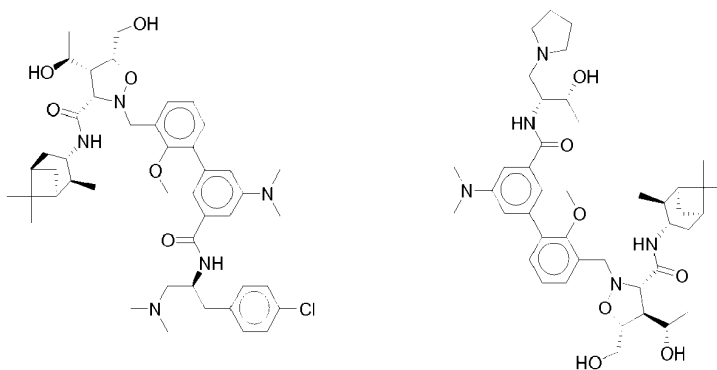
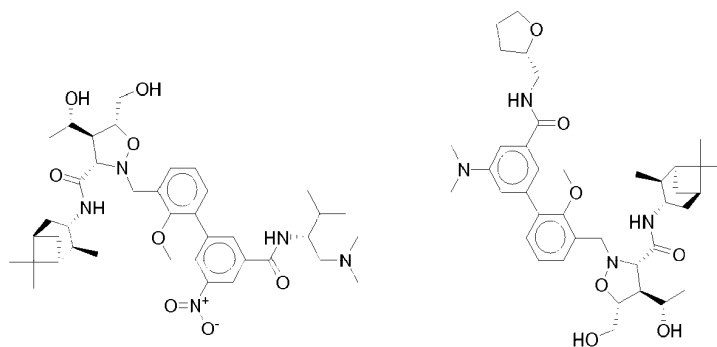


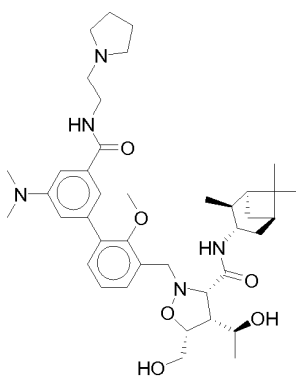
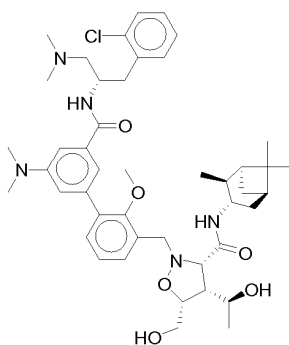
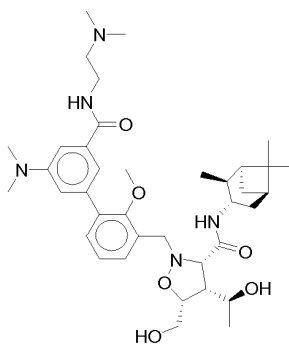
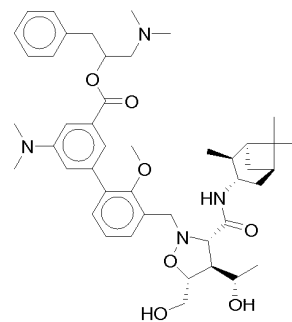
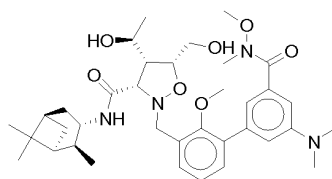
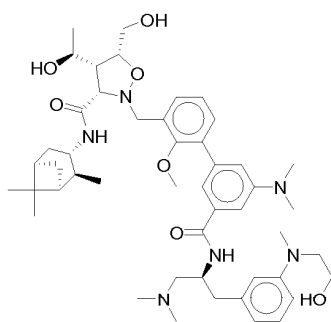


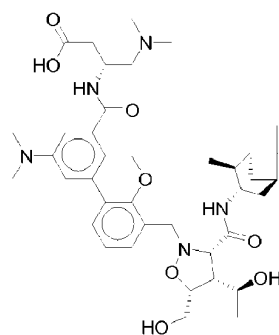
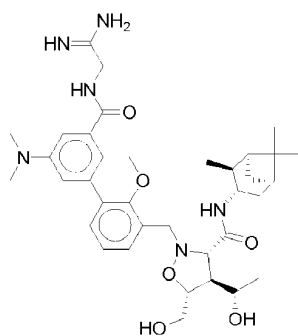
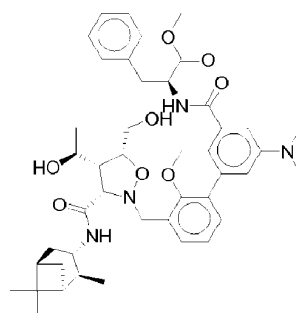
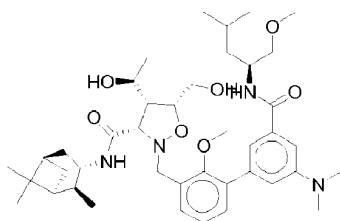
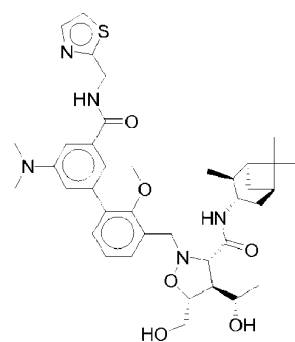
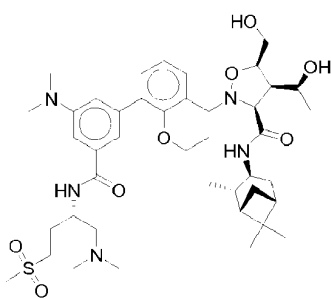
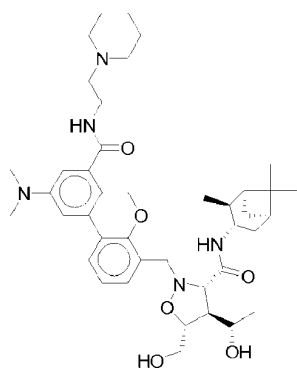
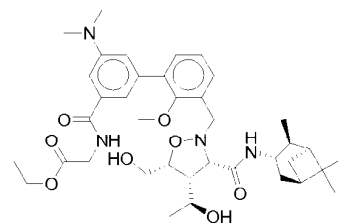
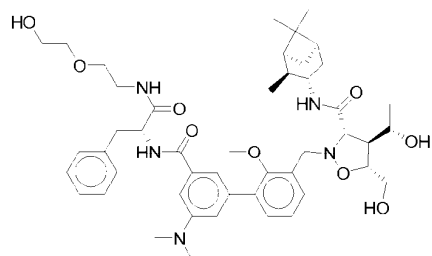
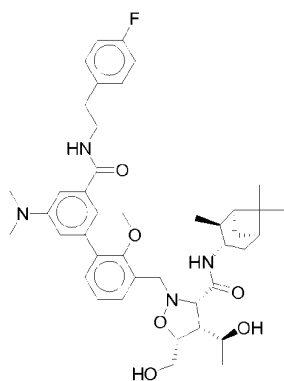


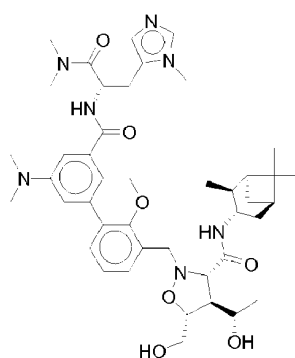
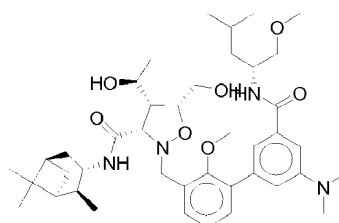
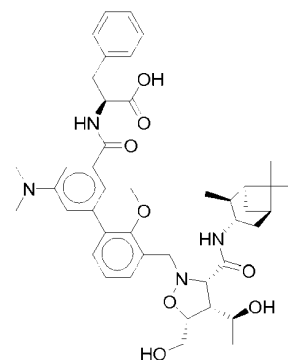
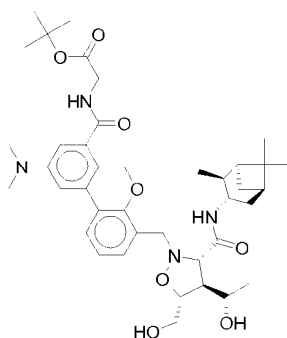
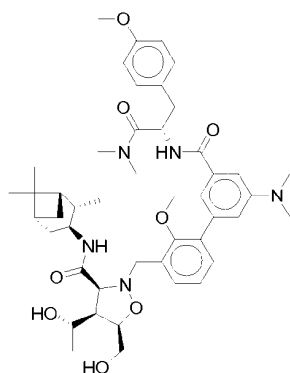
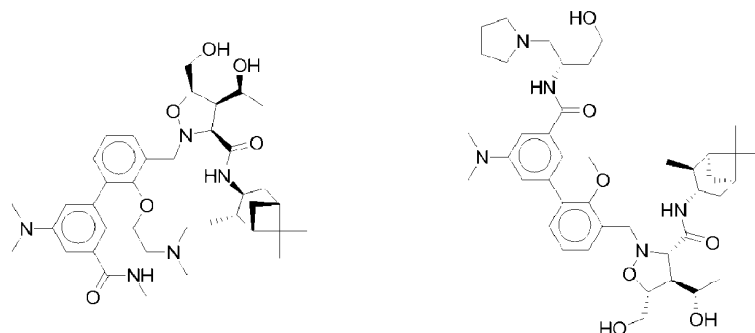


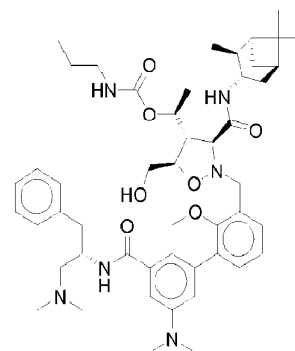
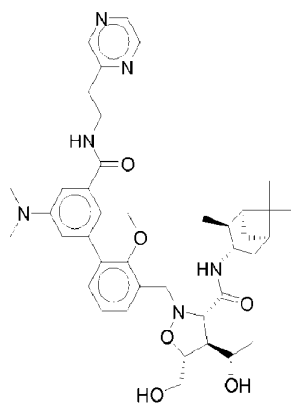
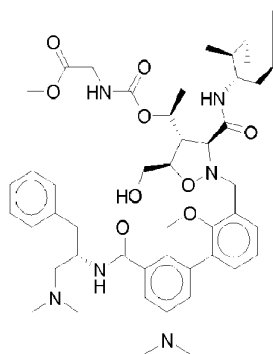
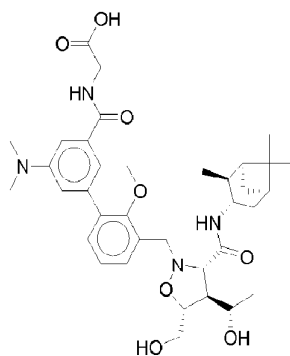
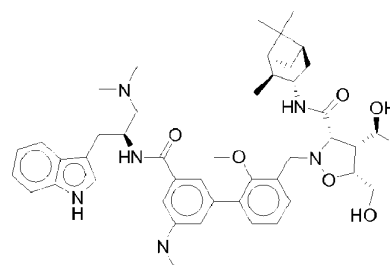
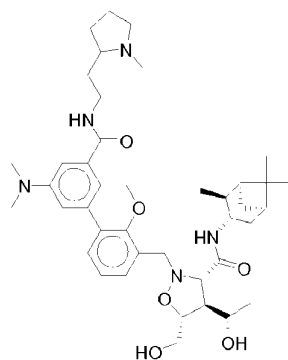
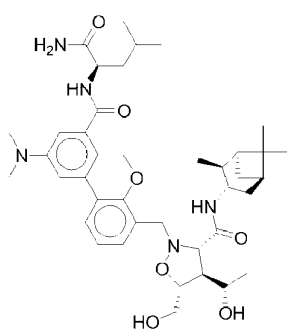
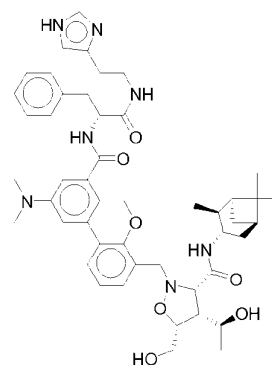
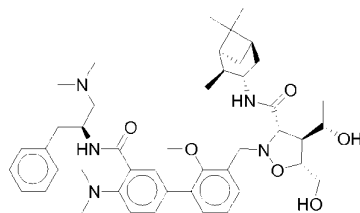
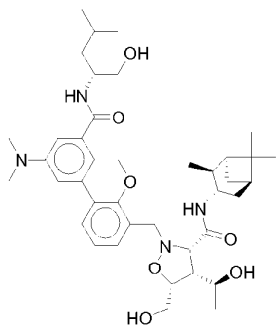


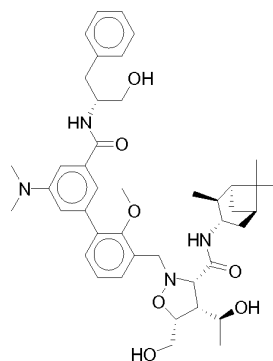
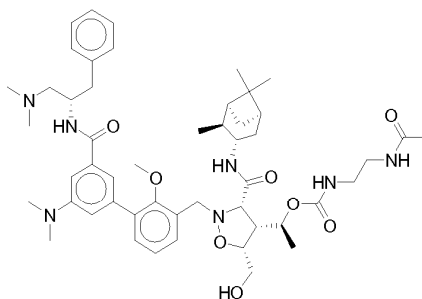
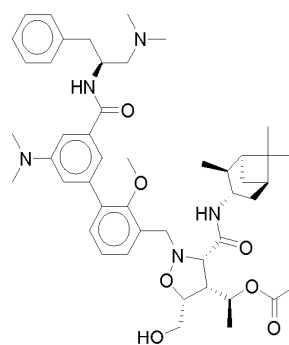
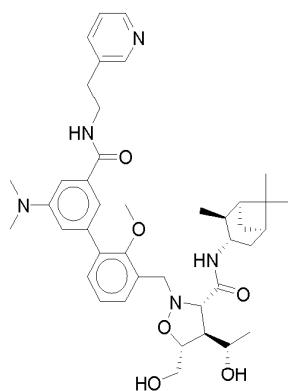
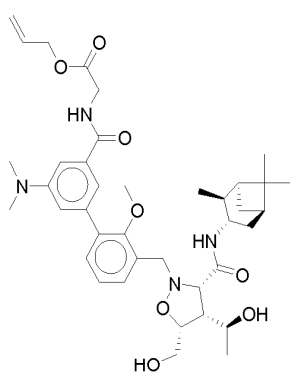
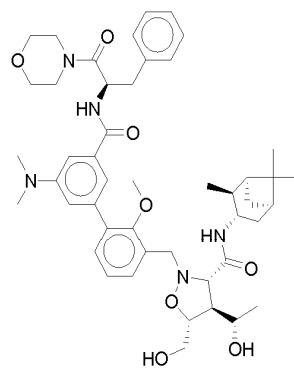
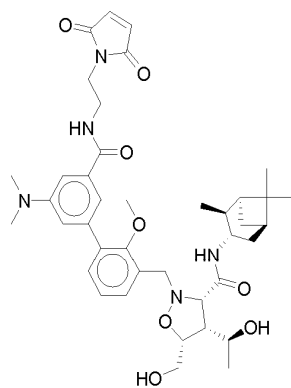


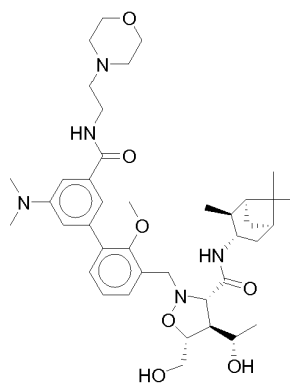
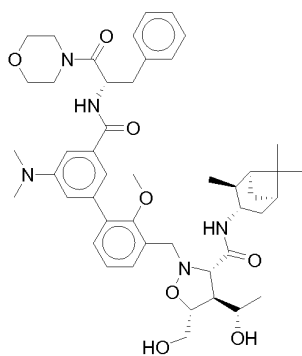
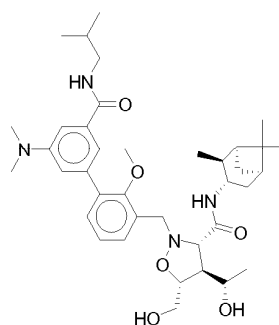
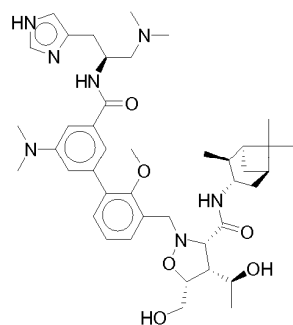
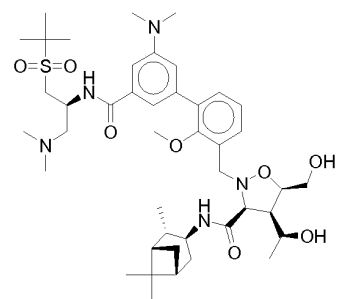
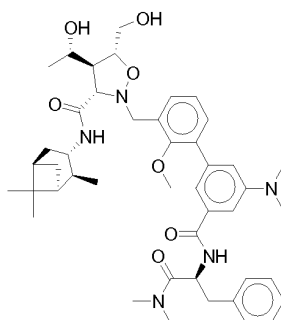
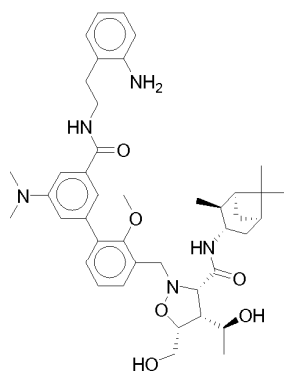
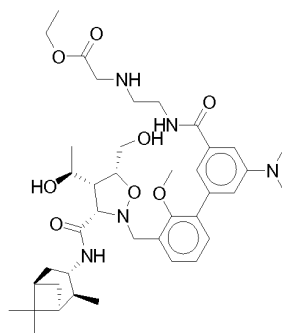
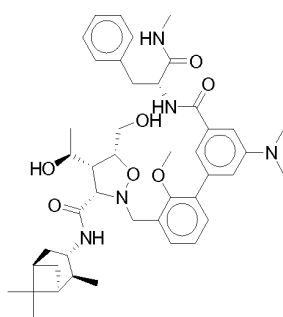


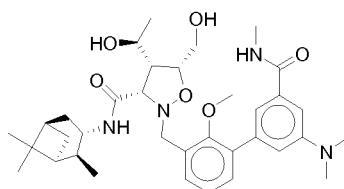
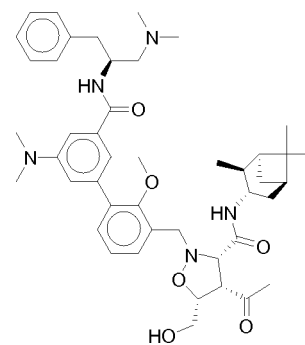
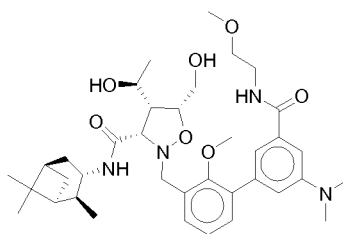
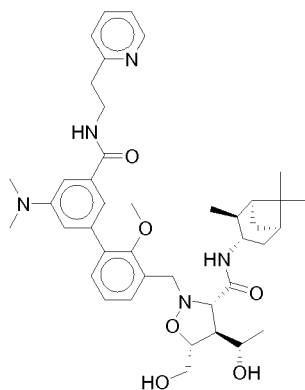
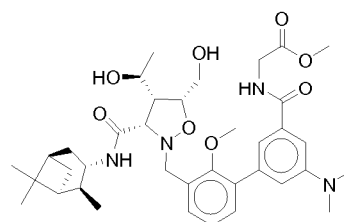
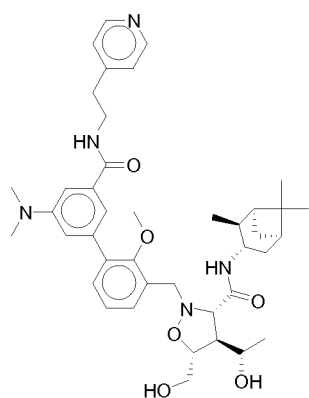
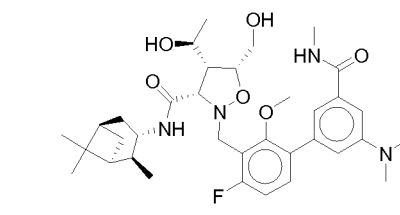
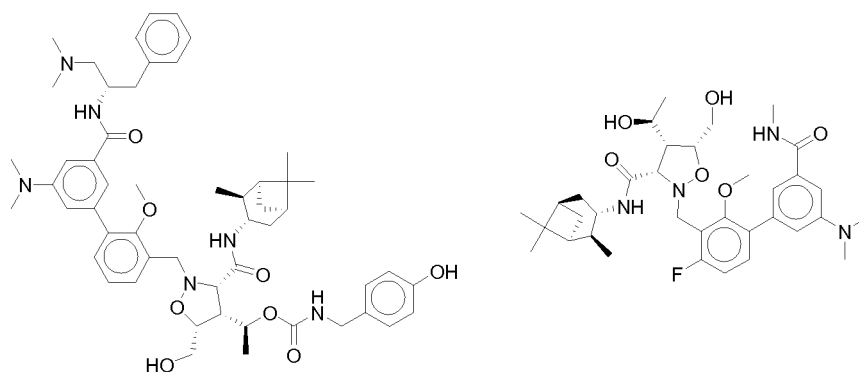


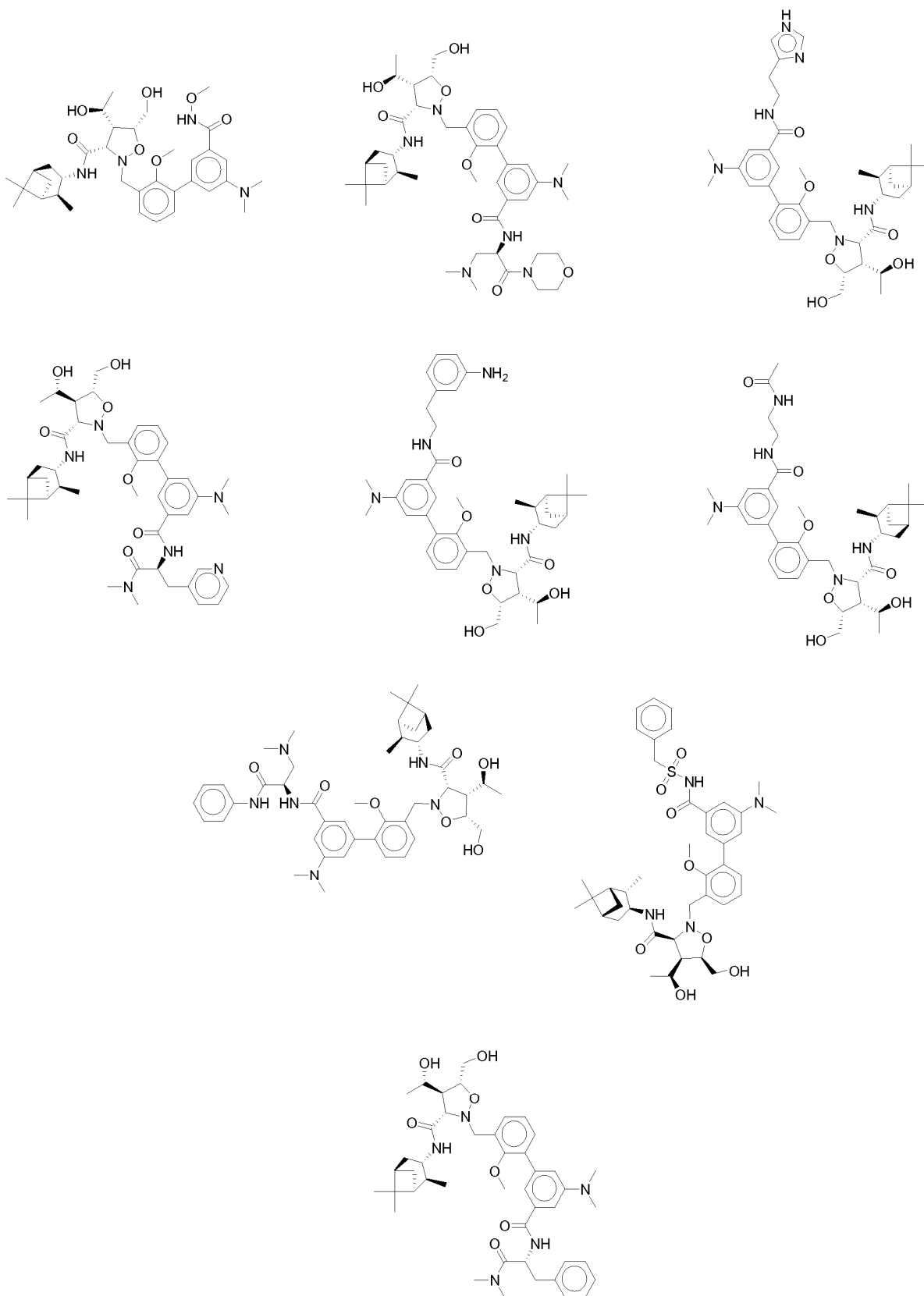


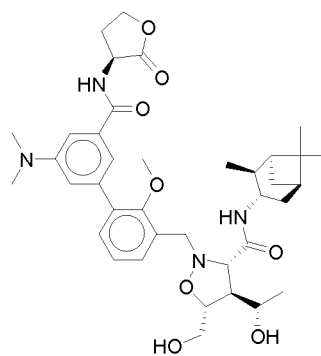
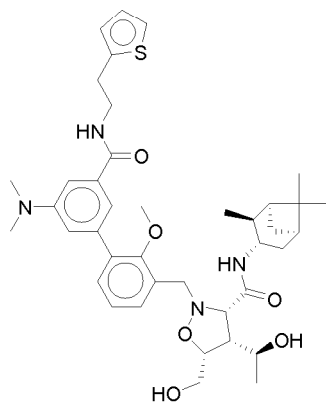
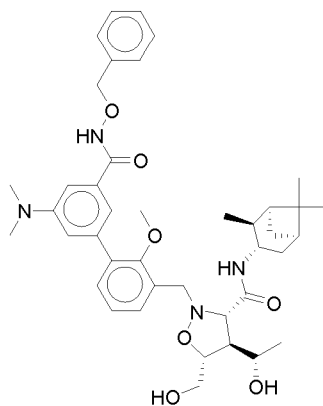
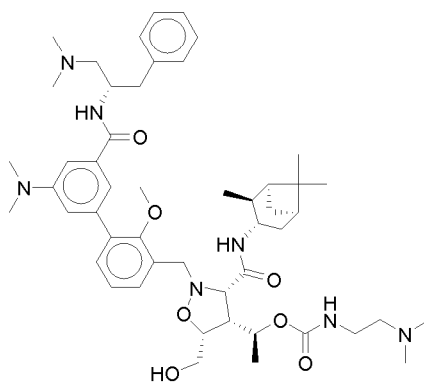
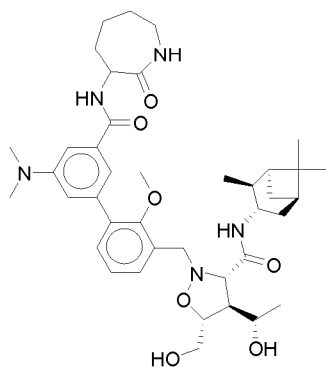
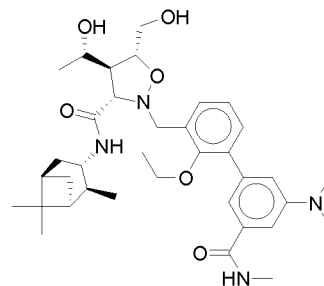
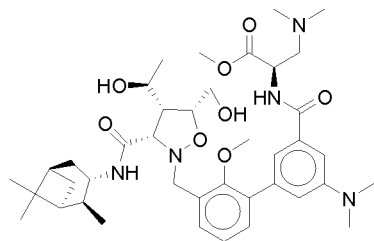


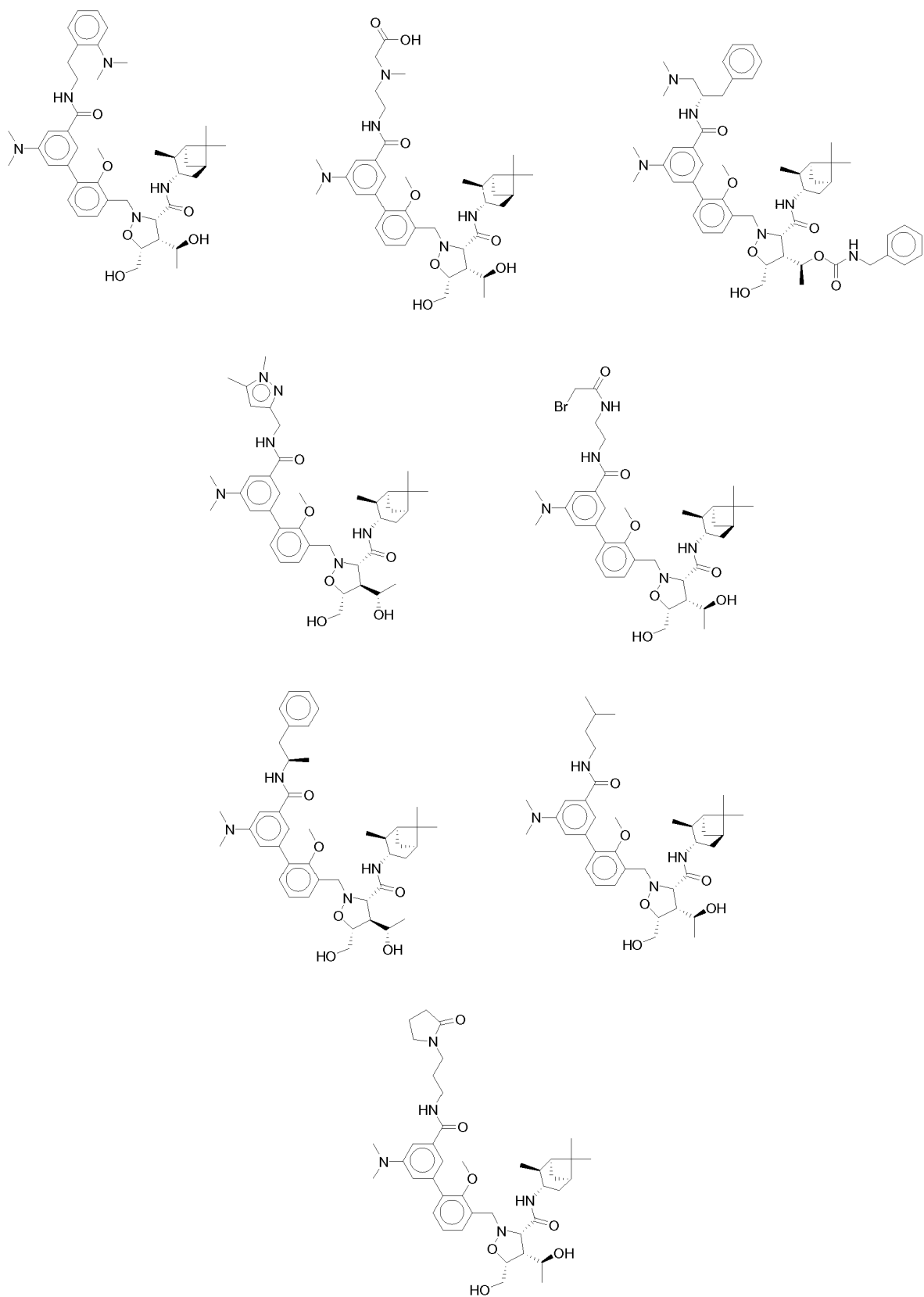


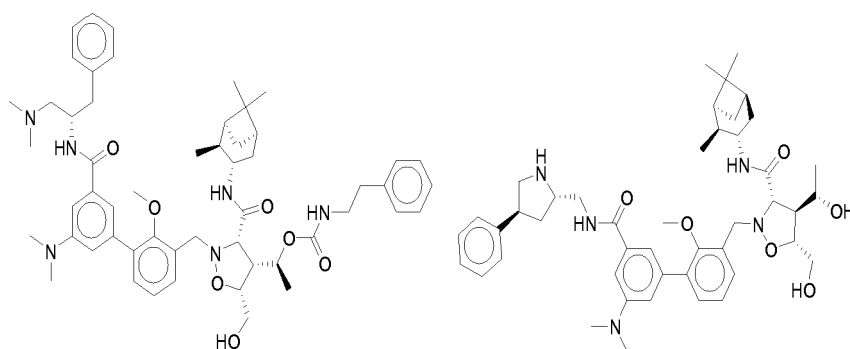
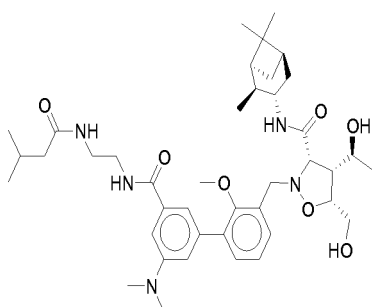
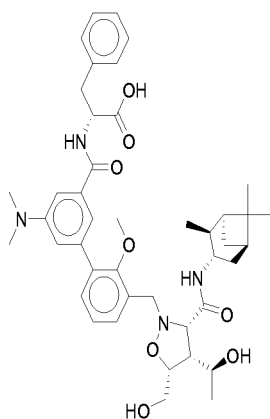
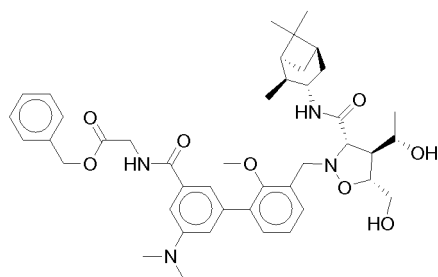


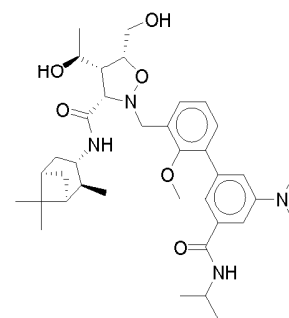
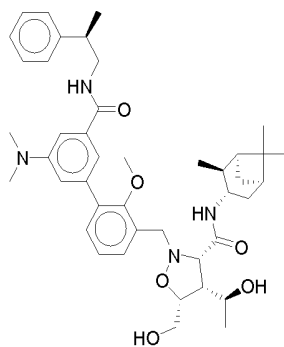
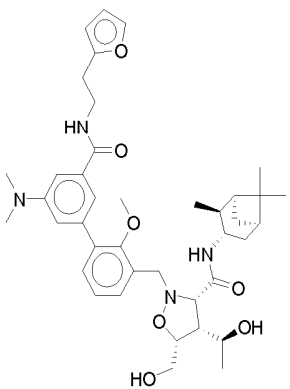
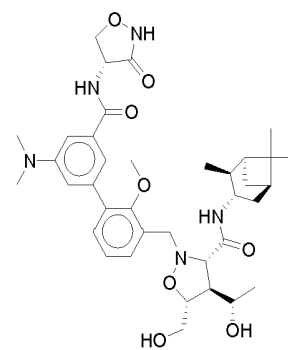
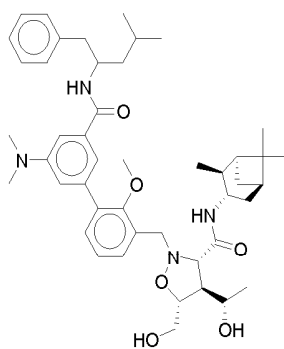
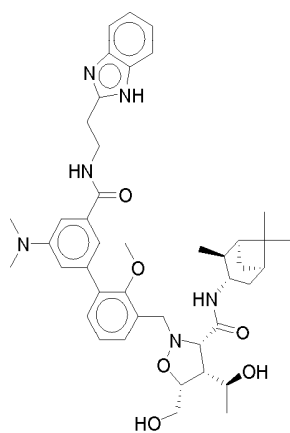
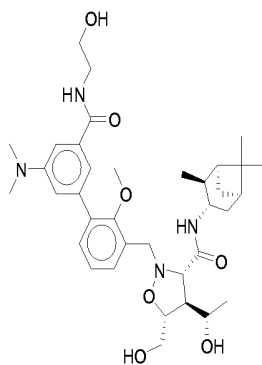
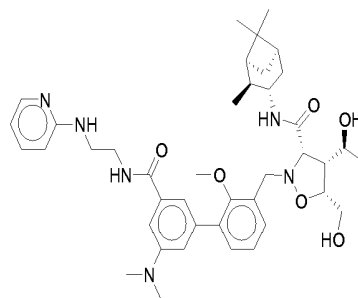
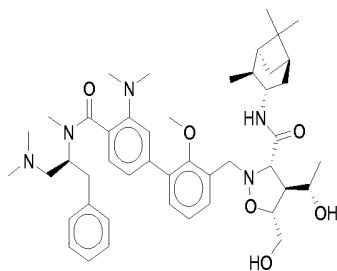
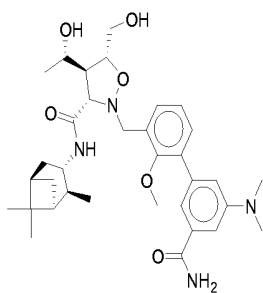


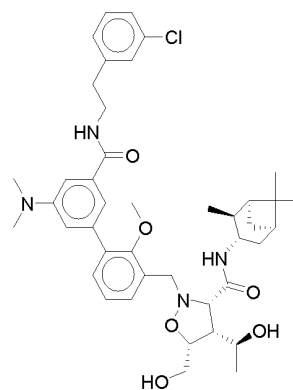
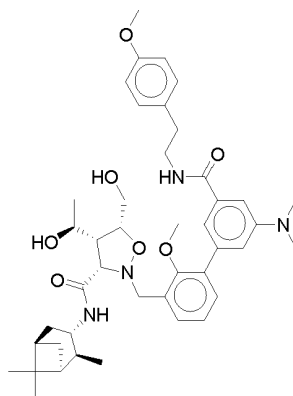
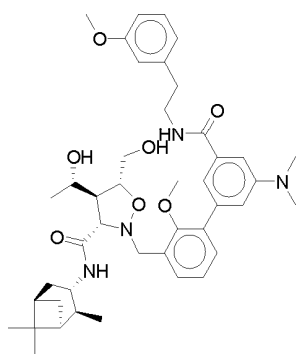
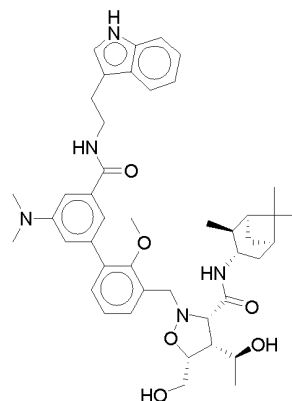
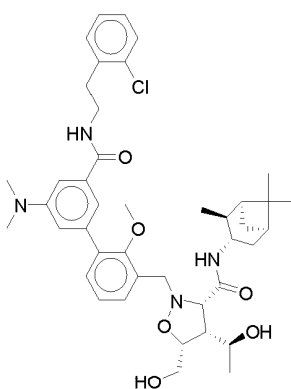
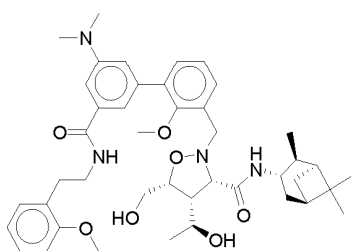
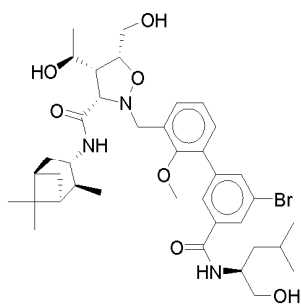
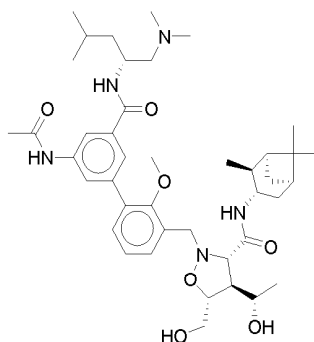


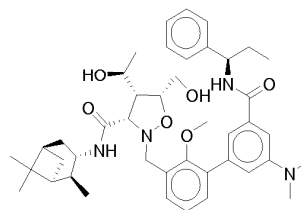
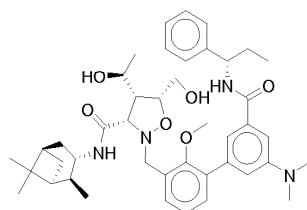
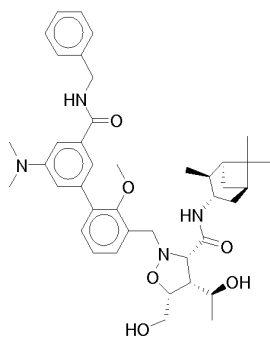
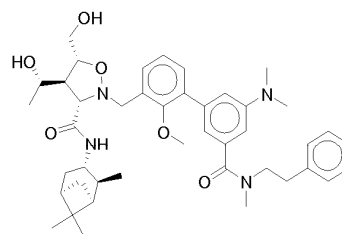
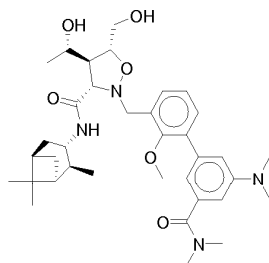
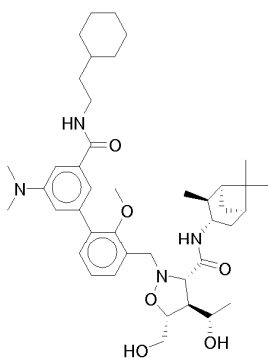
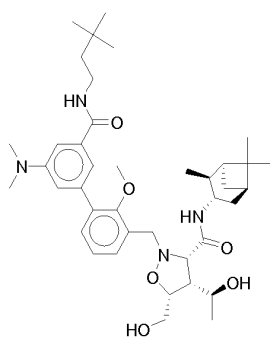
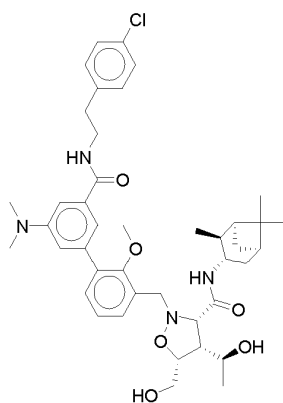


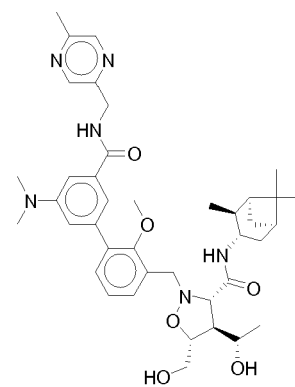
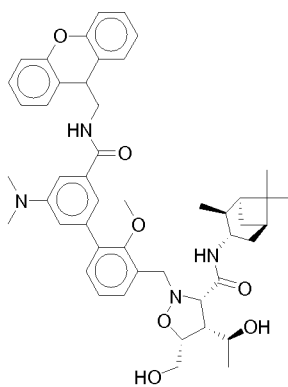
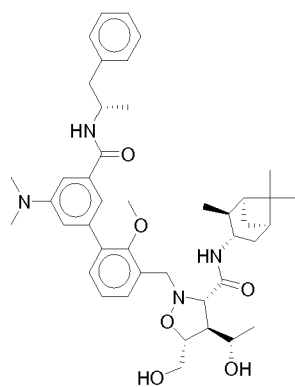
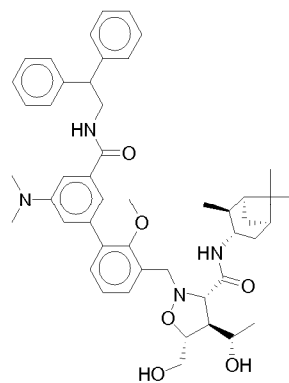
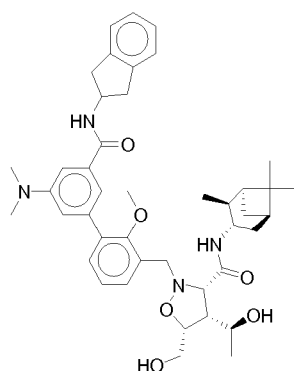
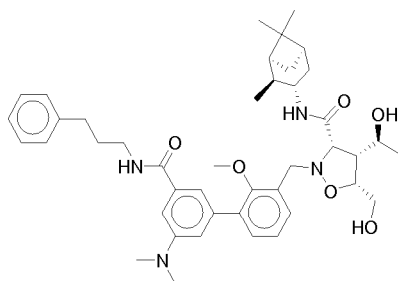
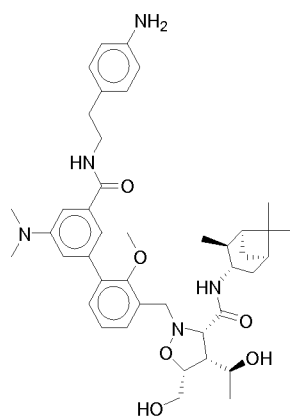


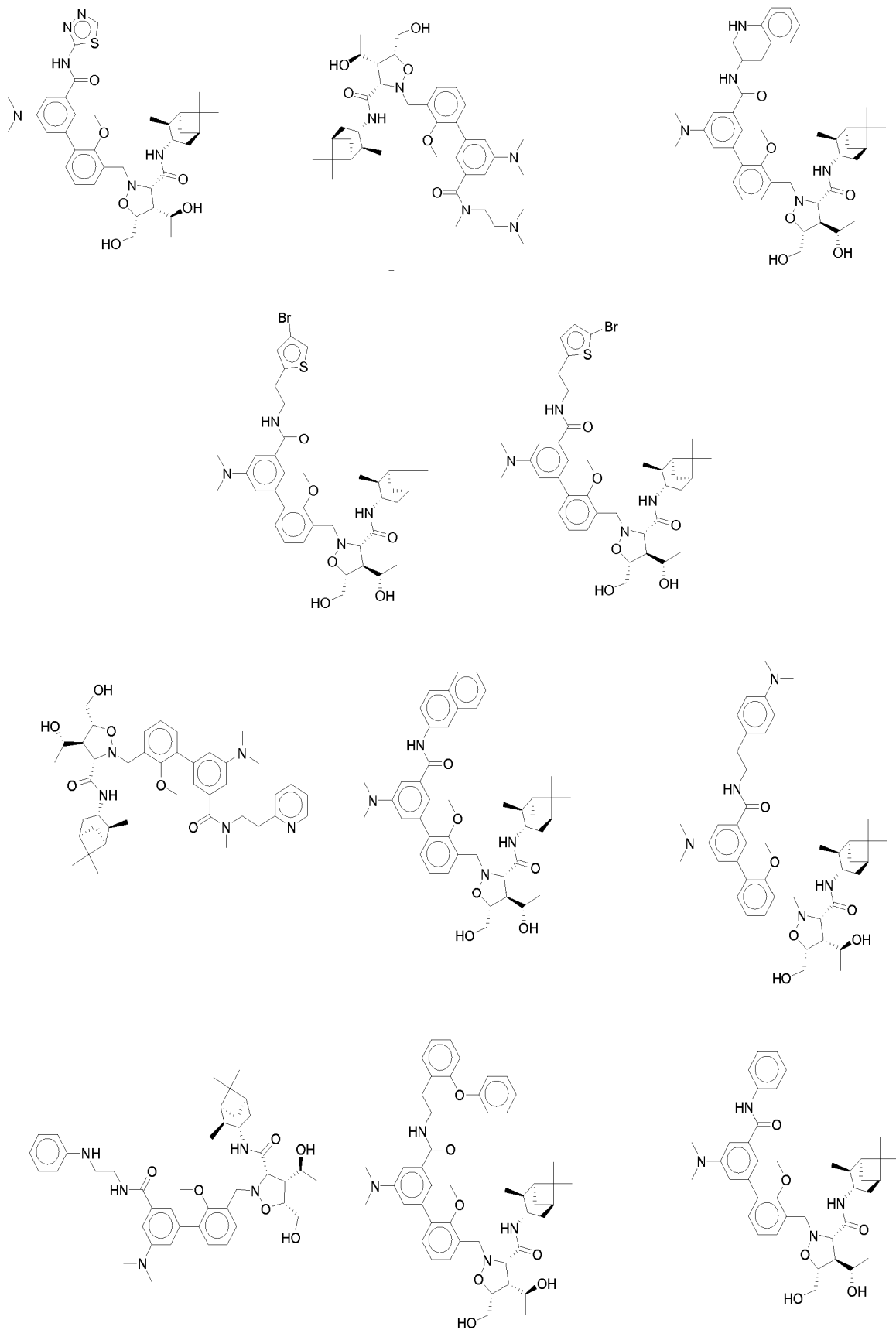


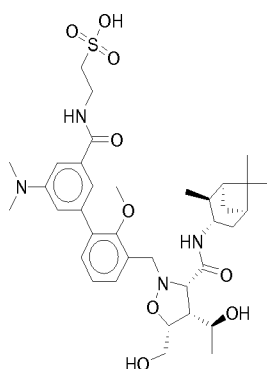
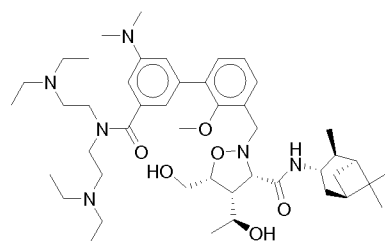
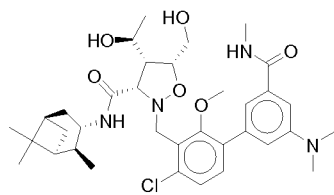
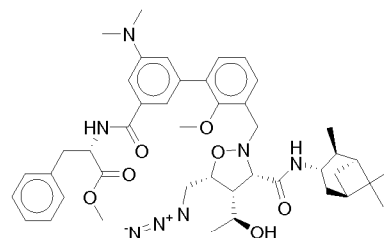
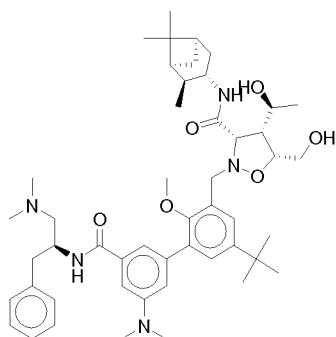
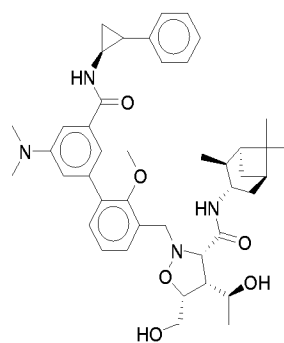
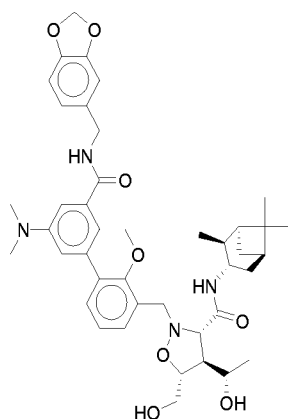


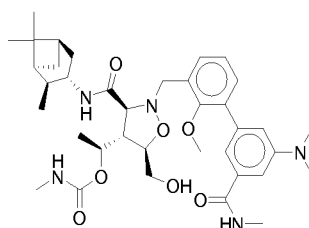
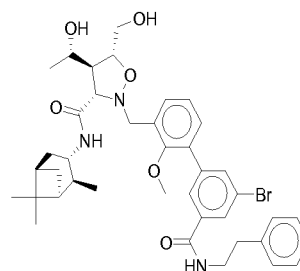
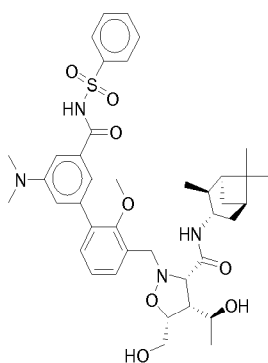
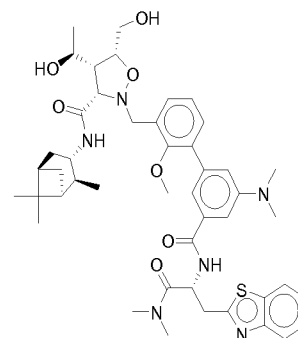
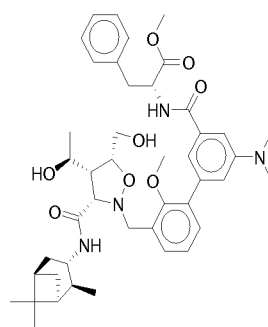
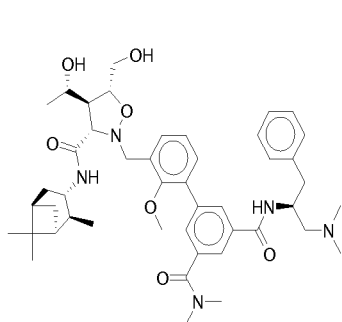
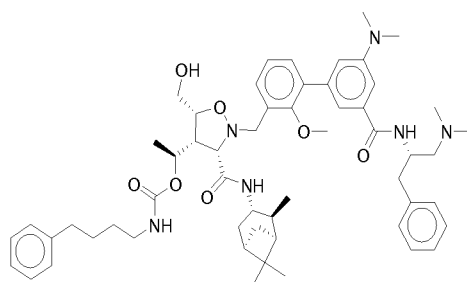
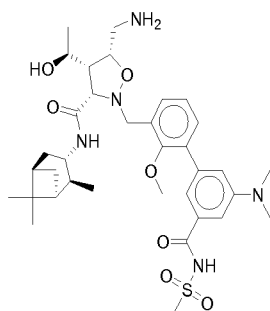


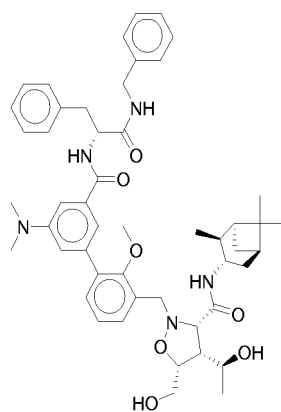
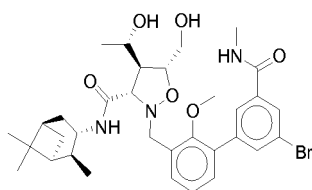
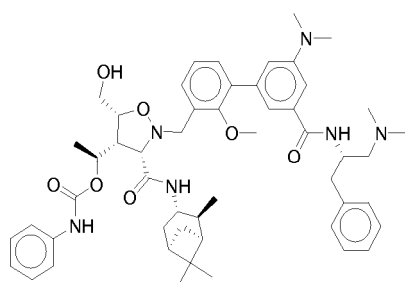
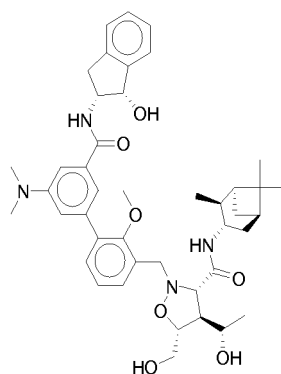
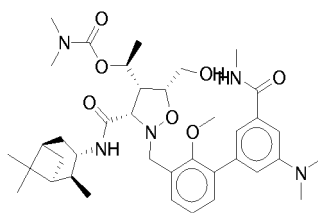


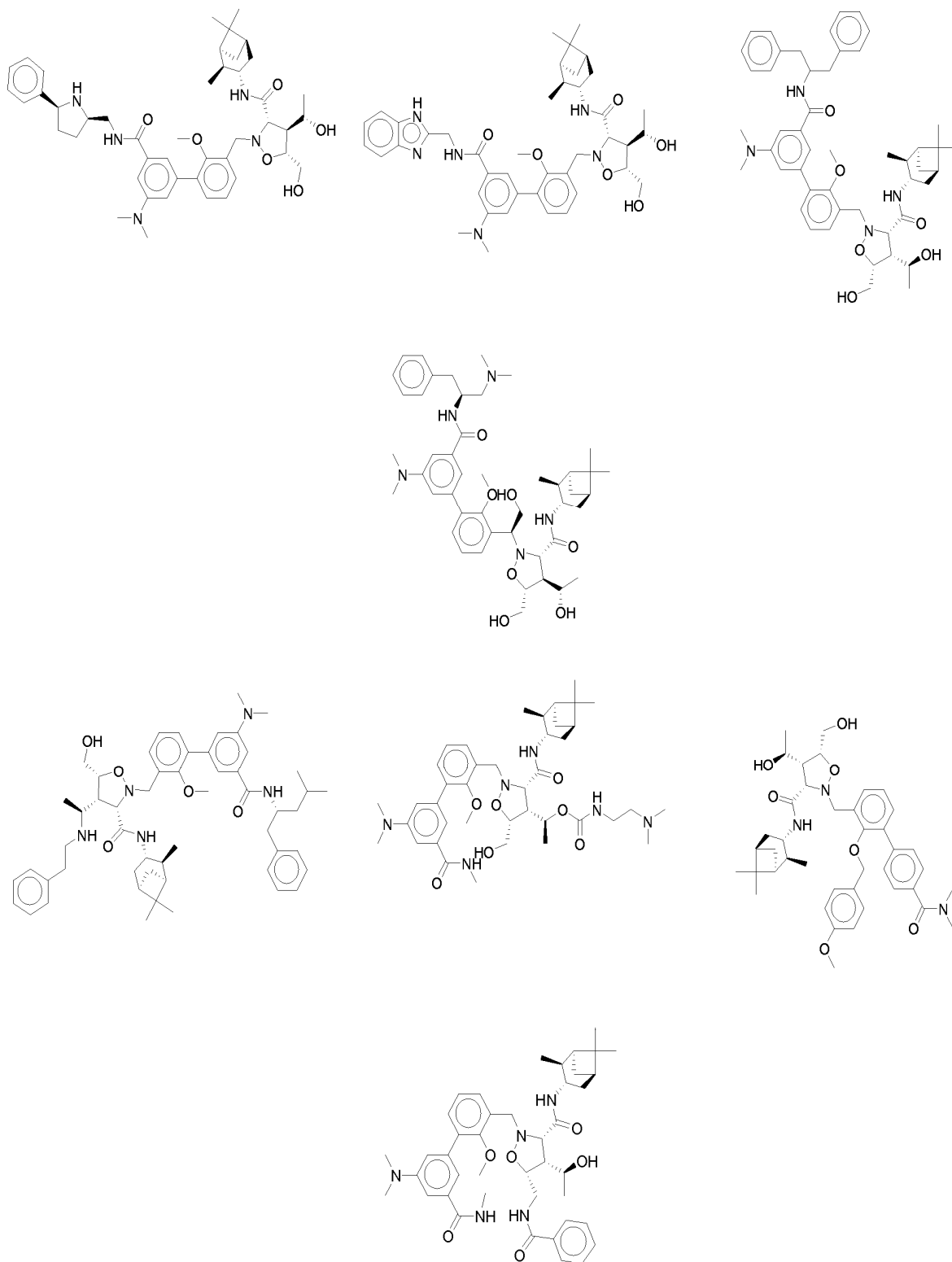


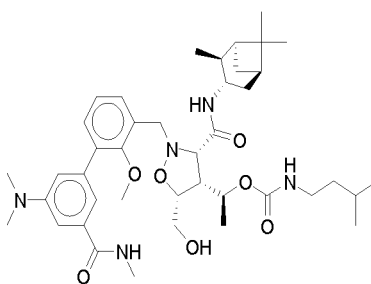
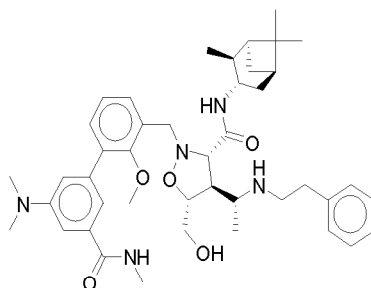
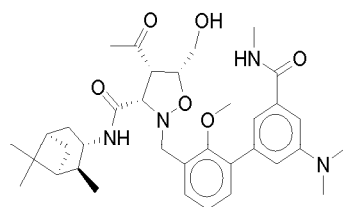
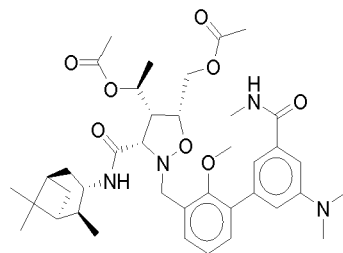
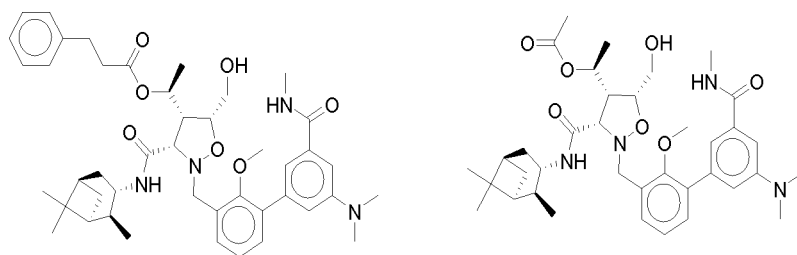


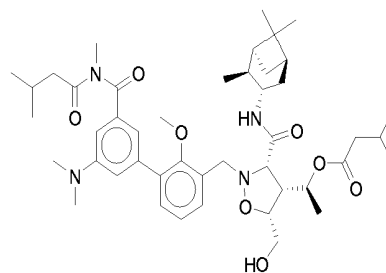
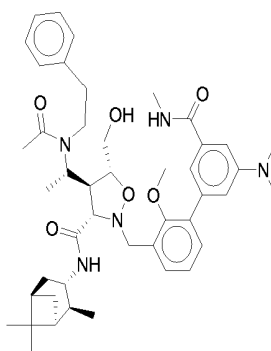
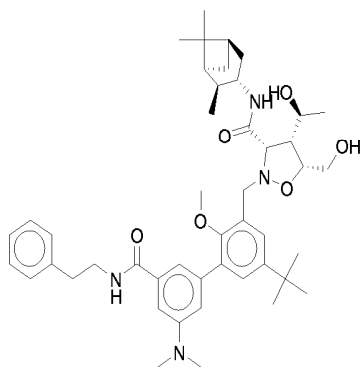
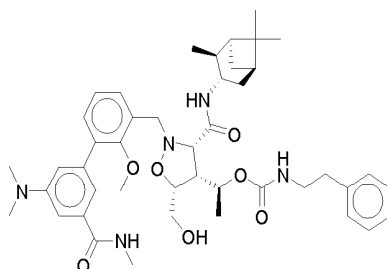
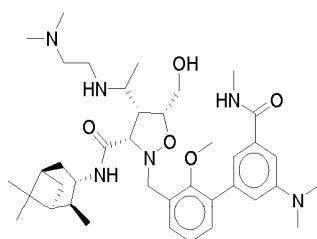
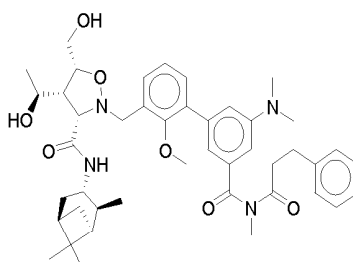
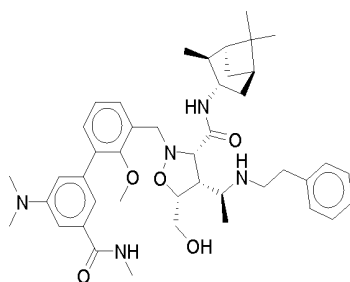


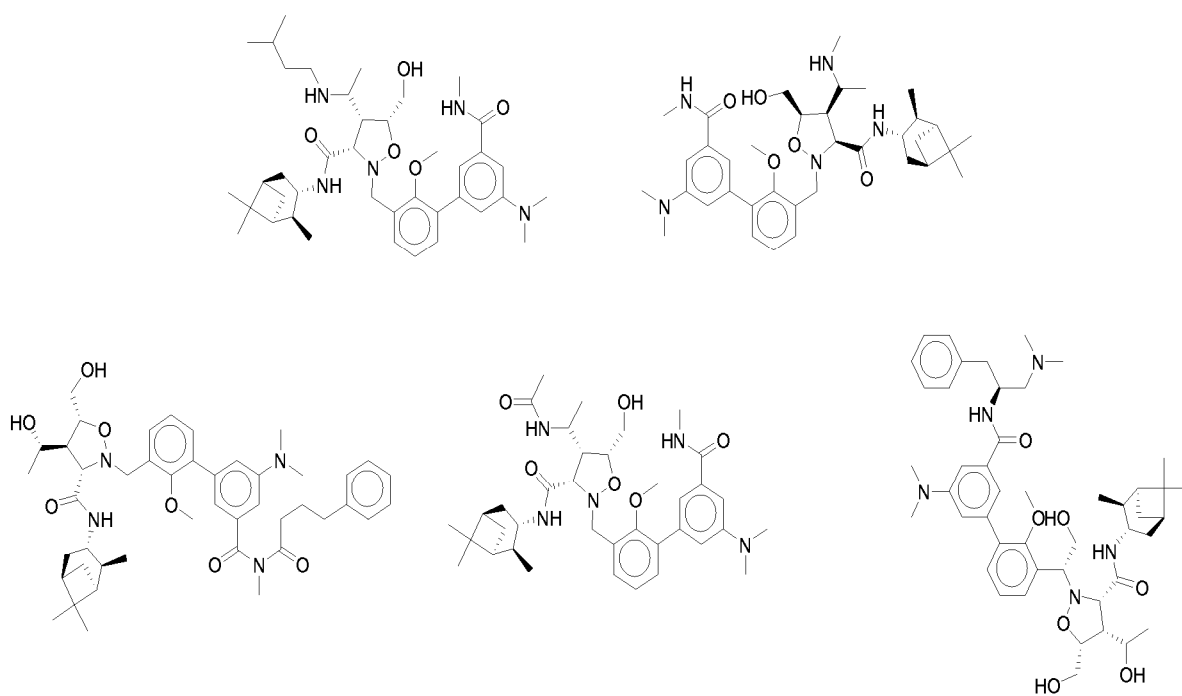




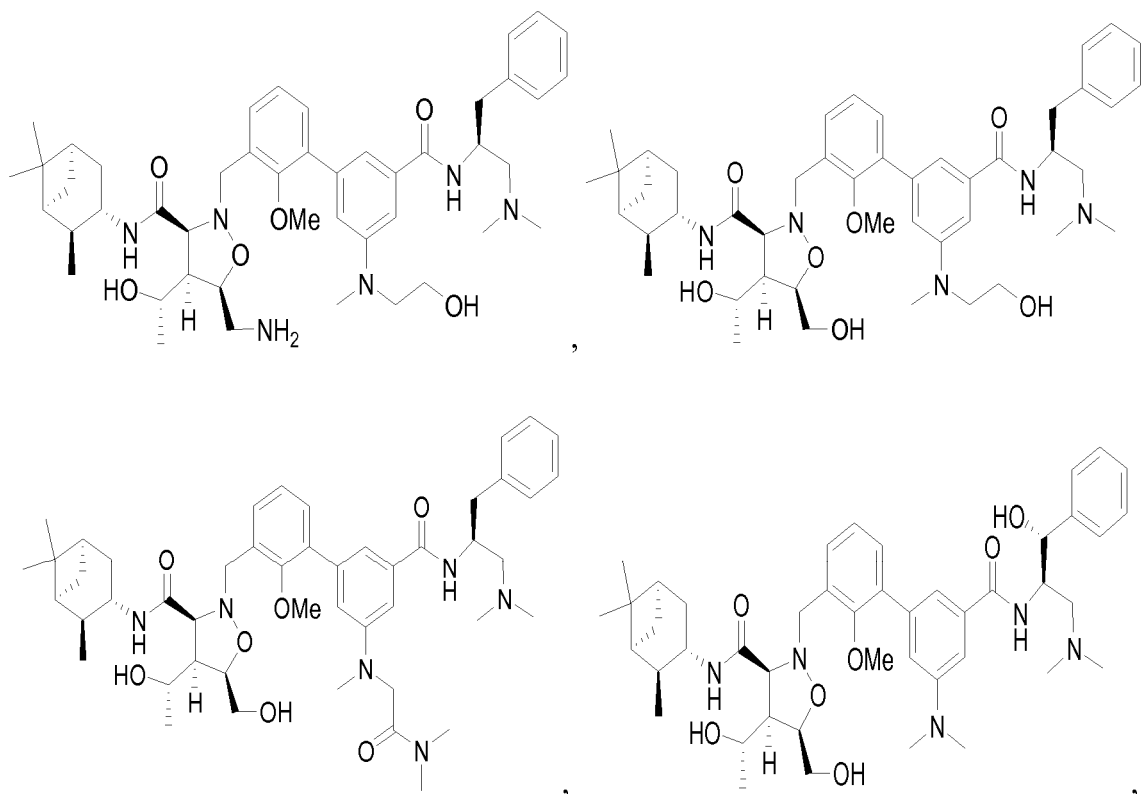


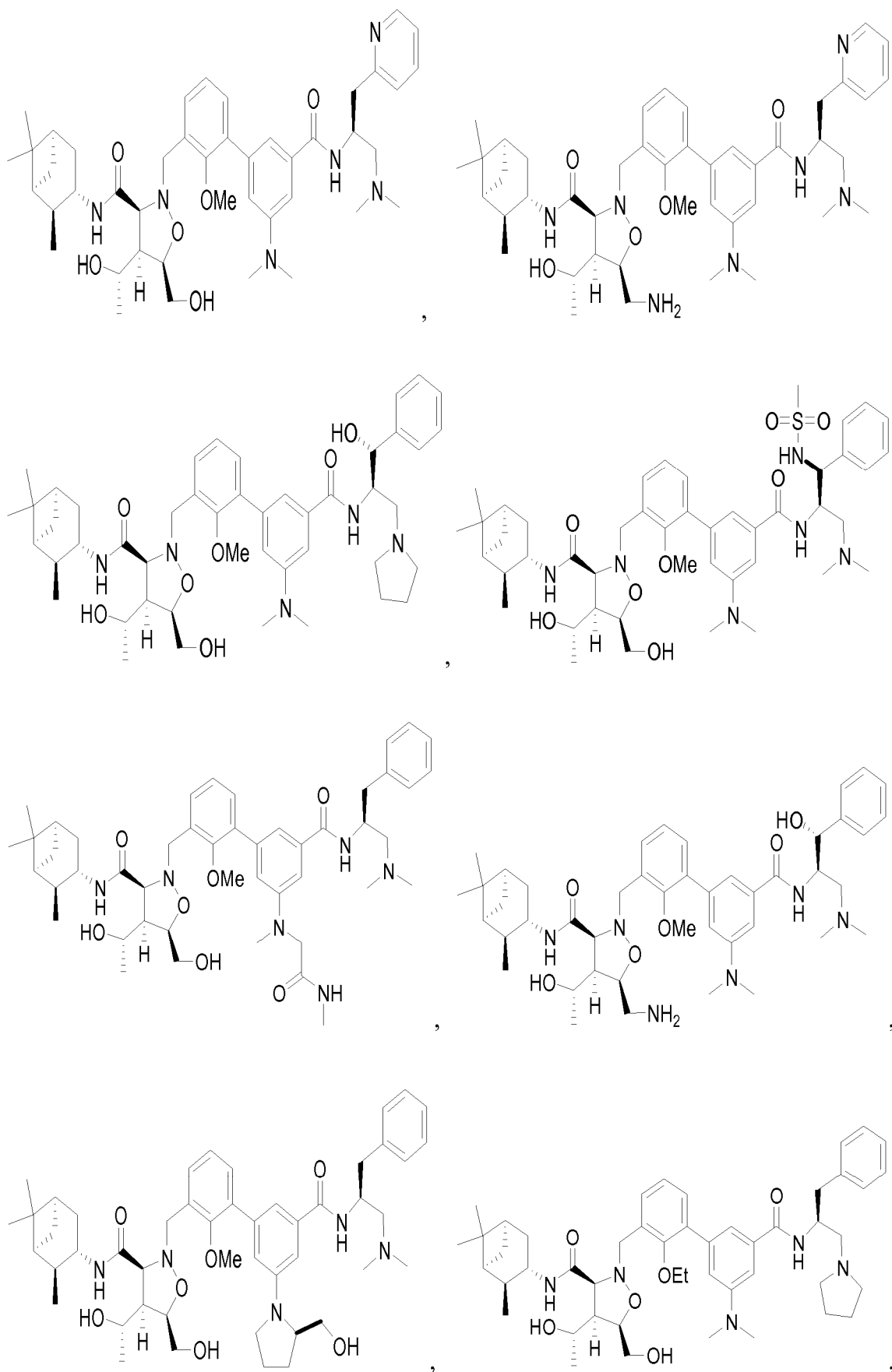


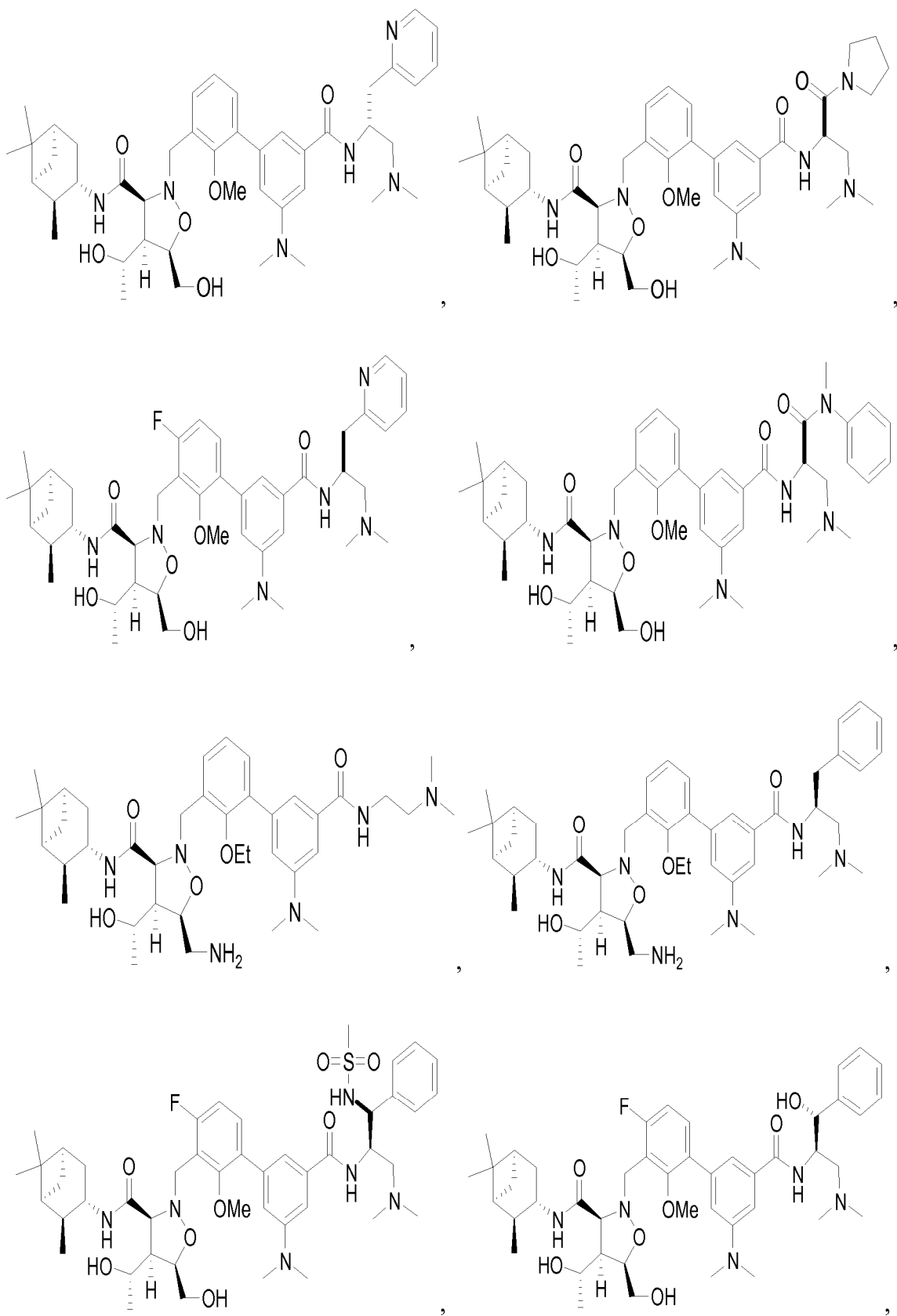


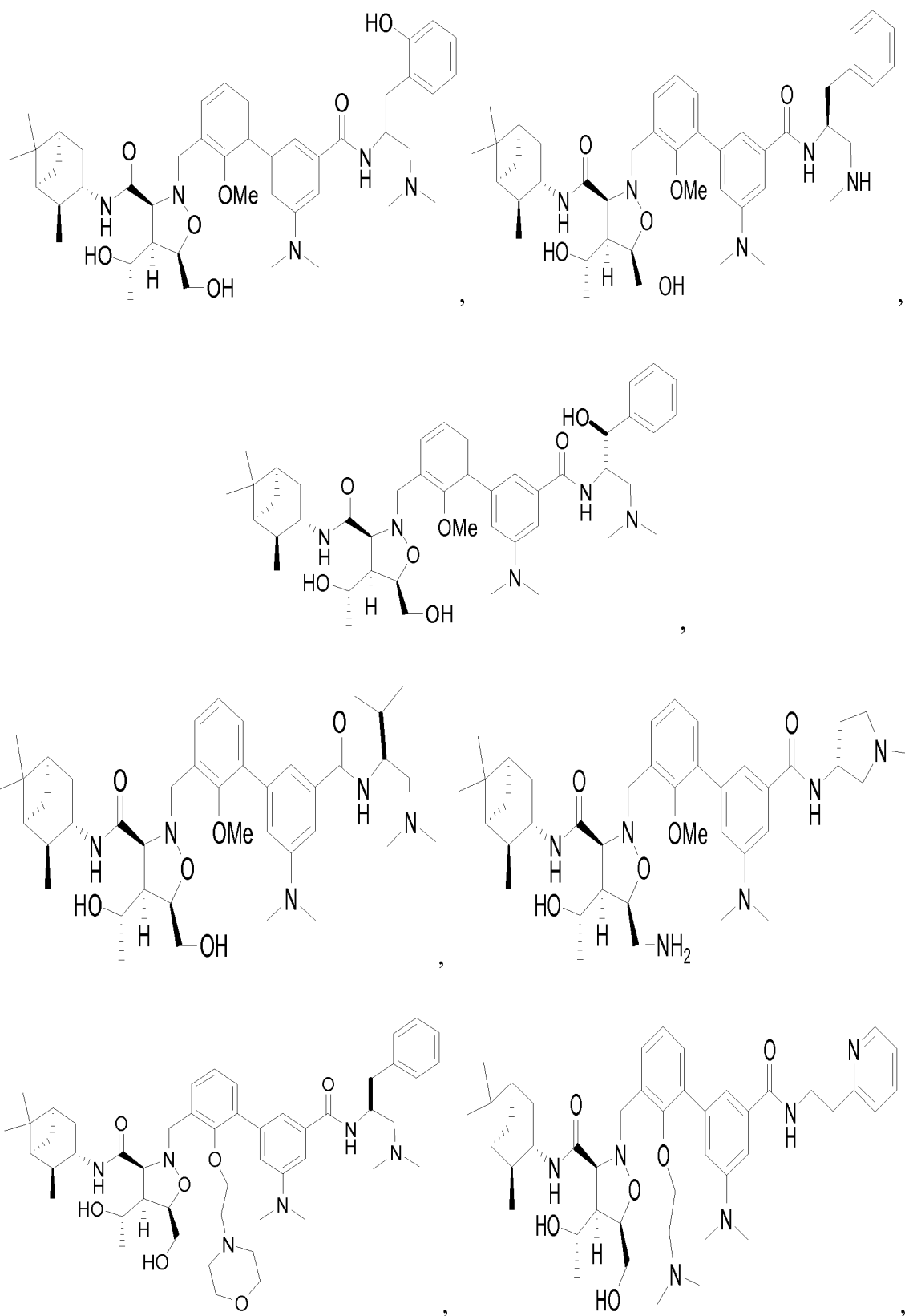


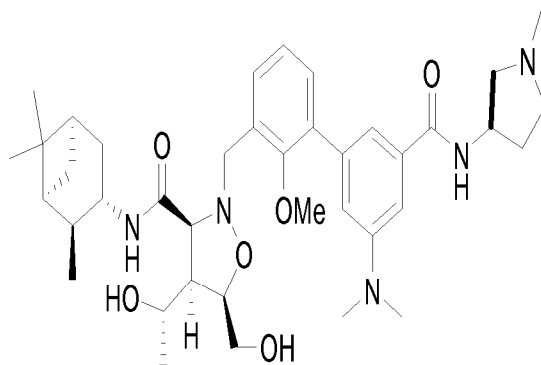
4. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



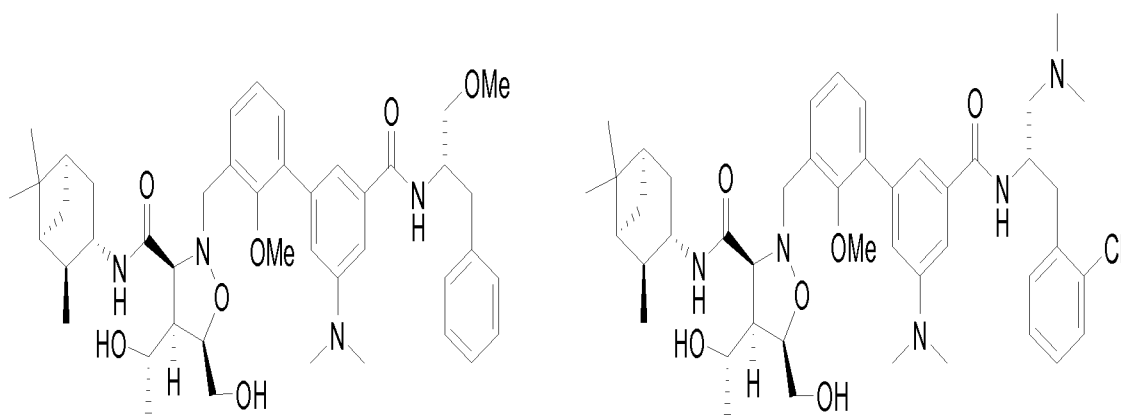








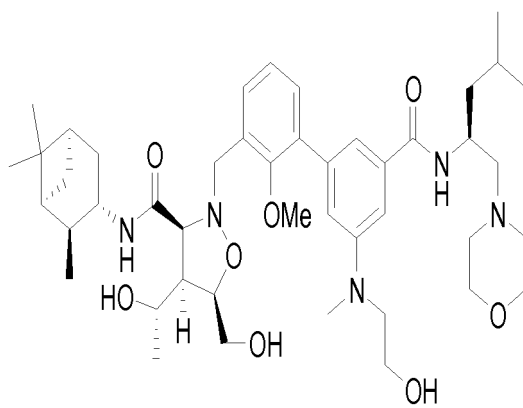
,

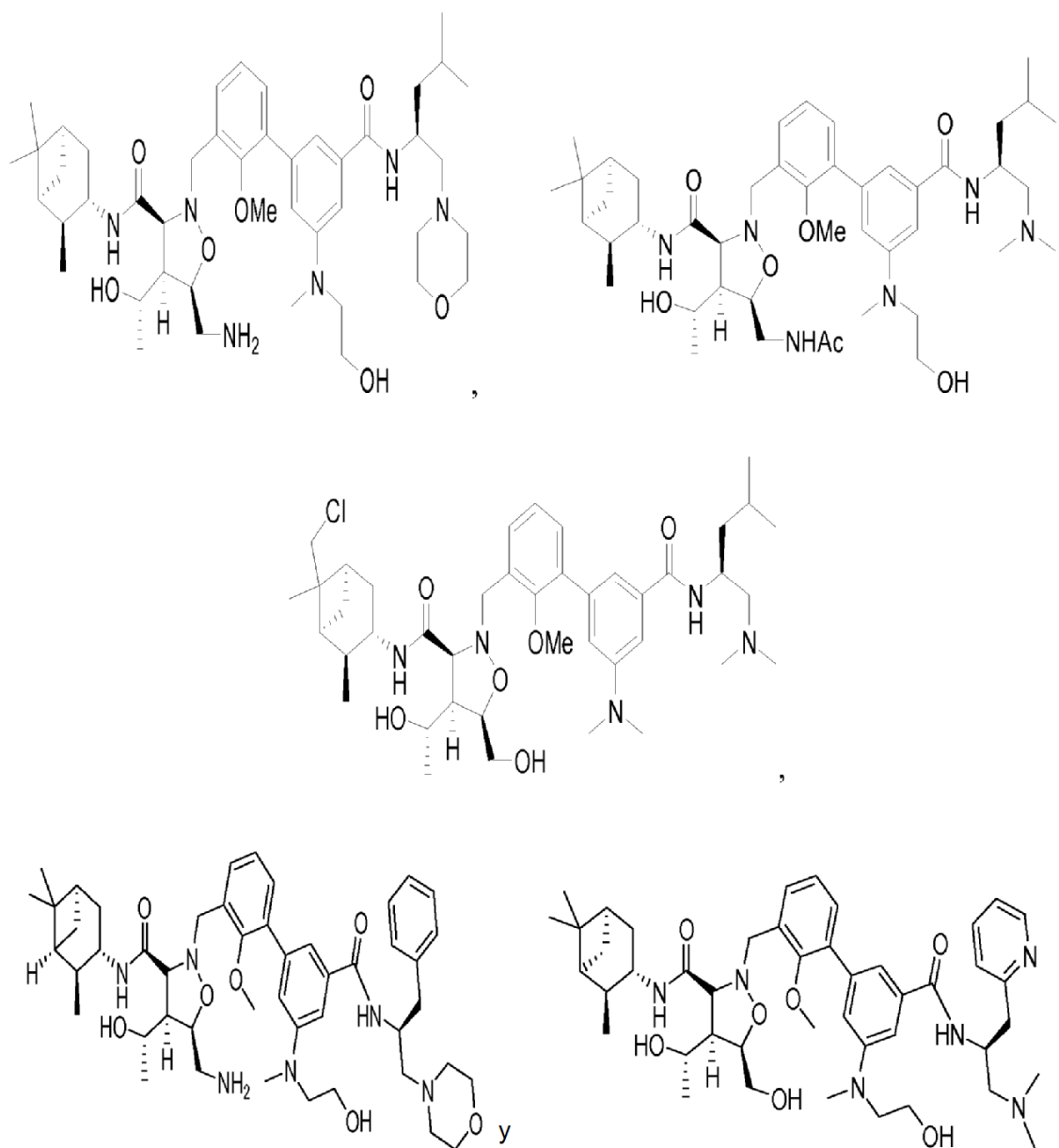


,

;

y





5. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 para su uso como un medicamento.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 para su uso en el tratamiento de cáncer o enfermedad neoplásica.

8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica aguda, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin; mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de la cadena pesada, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabiomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer del cuello

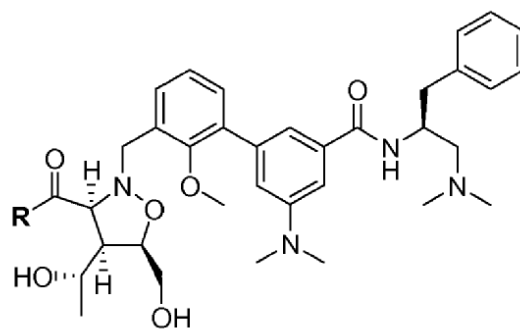
del útero, cáncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, y cáncer endometrial, linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, cáncer de próstata, cáncer de mama, neuroblastoma, cáncer colorrectal, endometrial, ovárico, de pulmón, carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o testicular.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 en combinación con al menos un agente quimioterapéutico para su uso en el tratamiento del cáncer o enfermedad neoplásica.

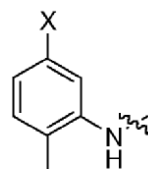
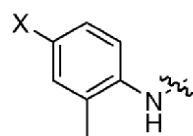
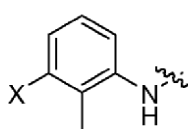
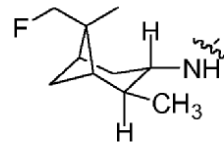
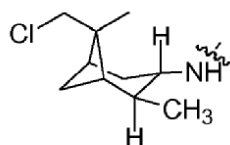
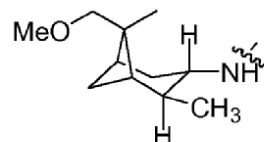
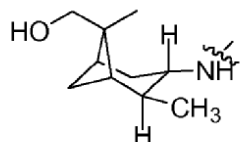
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 - 9, en donde el compuesto o los compuestos se administran por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, tópica o intranasal, o por vía sistémica.

11. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 - 10 en el que el paciente es un mamífero, un primate o un ser humano.

Figura 1



R=



X = Cl, Br

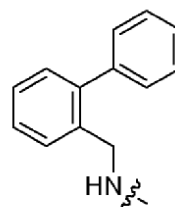
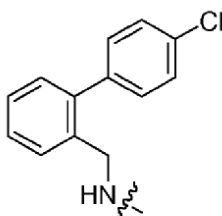


Figura 2

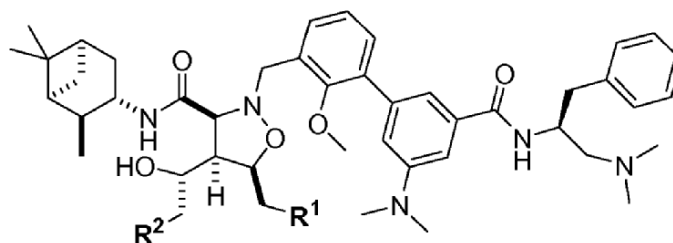
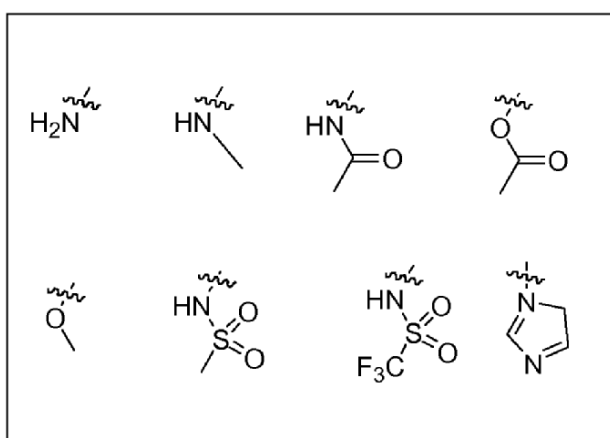
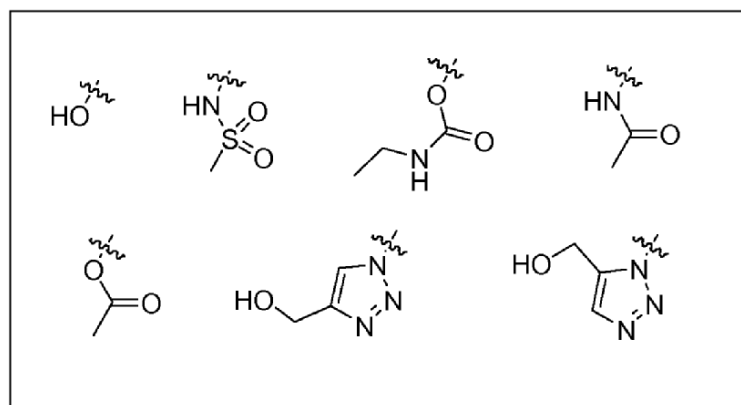
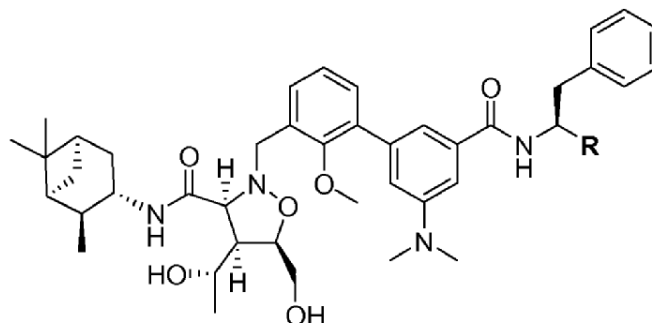

 $R^1 =$

 $R^2 =$


Figura 3



R=

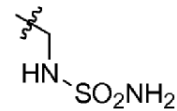
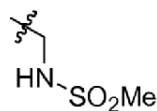
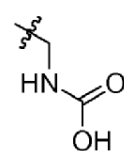
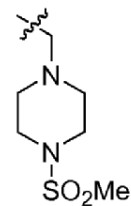
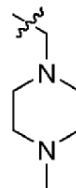
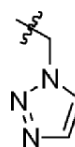
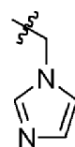
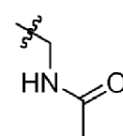
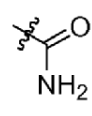
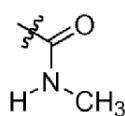
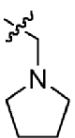
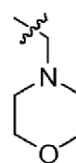
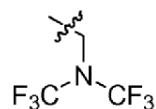
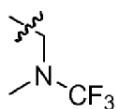
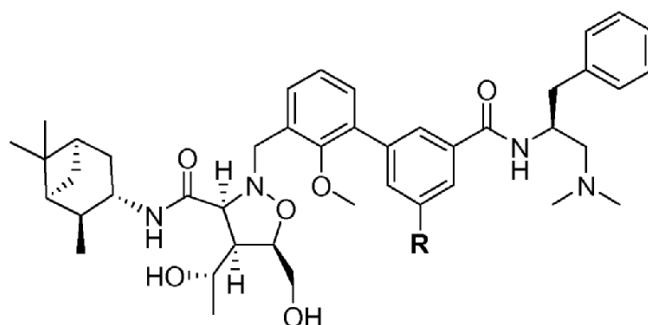


Figura 4



R=

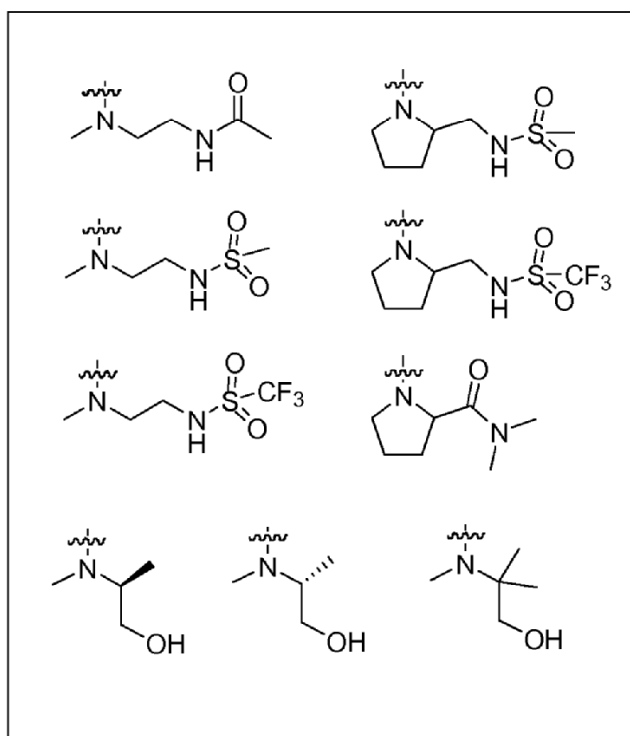
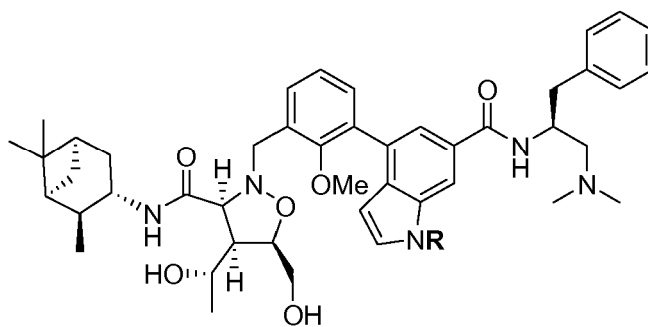
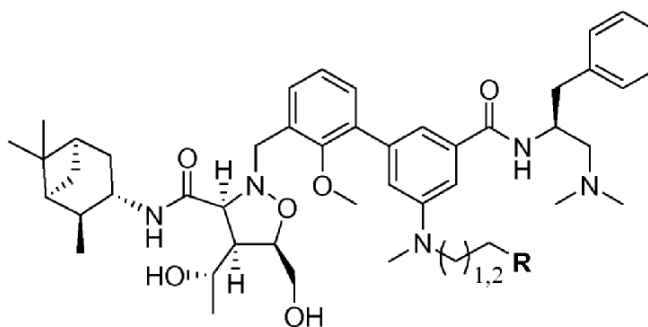


Figura 5



R = H, CH₃ o (CH₂)₂OH

Figura 6



R=

